

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

**SERÖZ OVER TÜMÖRLERİNDE GHRELİN VE OBESTATİN  
EKSPRESYONU**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Cemile NURKALEM**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK**

**ELAZIĞ  
2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

**Anabilim Dalı Başkanı**

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

.....

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*Aileme...*

## TEŞEKKÜR

Yetişmemde sonsuz emeği geçen çok değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Hüsnu ÇELİK'e, Sn. Doç. Dr. Bilgin GÜRATES'e, Sn. Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŐİMŐEK'e, uzmanlık tez çalışmamda emeği geçen Sn. Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. A. Ferda DAĐLI'ya, kliniğimdeki tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, hayatım boyunca bana destek veren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1714 numaralı proje ile desteklenmiştir

## ÖZET

Over tümörleri, jinekolojik maligniteler arasında en ölümcül seyredendir. Over kanserlerinin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir. Seröz over tümörleri en sık görülen epitelial over malignitesidir.

Benign, bordeline ve malign seröz tümörlü gruplarda ghrelin ve obestatinin hastalığın fizyopatolojisi ve prognozunda olası etkilerinin olup olmadığı araştırılması planlanmıştır. Benign, borderline ve malign gruplarına ayrılan toplam 47 seröz over tümörlü olgu, retrospektif olarak immunohistokimyasal metodlar ile ghrelin ve obestatin ekspresyonu araştırılmıştır.

Seröz over tümörlerinin benign, borderline ve malign gruplarında hem ghrelin hem obestatin ekspresyonu izlendi. Benign grupta ghrelin ekspresyonu anlamlı olarak yüksekti, obestatin ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Gruplar demografik özellikler, risk faktörleri, cerrahi evre, tümör markerleri ve sağ kalım süreleri açısından karşılaştırıldı. Tüm grupların yaş ortalaması  $47.78 \pm 15.34$  idi. Malign grupta yaş ortalamasında anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ). CA-125 malign grupta anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Malign grupta menapoz oranında anlamlı fark vardı ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak ghrelinin seröz over tümörlerinin gelişiminde anti-proliferaif etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Overdeki neoplastik transformasyonda, ghrelin ve obestatinin potansiyel etkilerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Seröz over tümörleri, ghrelin, obestatin

## ABSTRACT

### THE EXPRESSION OF GHRELIN AND OBESTATIN IN SEROUS OVARIAN TUMOURS

Ovarian tumours are the most lethal cancer among gynecologic malignancies. The exact etiology of ovarian tumors remains still unsolved. Serous ovarian tumours are the most common in epithelial ovarian tumours.

This study was planned to research whether ghrelin and obestatin are expressed in benign, bordeline and malign serous ovarian tumours, their possible role in ovarian tumours physiopathology and prognoses.

In this study we investigated immunohistochemistry methods of ghrelin and obestatin in 47 cases diagnosed as serous ovarian tumours by retrospective.

In the benign, borderline and malign ovarian tumors it was shown that ghrelin and obestatin was expressed together. The expression in benign group was much higher in the comparision with other groups. A meaningful variance has been detected in the tissue of these three groups in ghrelin expression. A meaningful variance has not been detected in the tissue of these three groups in obestatin expression. Demographic characteristics, risc factors, surgical stage, tumour marcers and overall survival were evaluated these three groups. Mean age of all groups are  $47.78 \pm 15.34$ . There was a meaningful difference in median age at malign group ( $p < 0,05$ ). There was a meaningful difference in ratio of menapouse at malign group ( $p < 0,05$ ). CA-125 levels higher at malign group ( $p < 0,05$ ).

In conclusion, our results demonstrate that effect of ghrelin in serous ovarian carcinoma can have anti-proliferatif activity.

Neoplastic transformation of the ovary, the potentiel actions of ghrelin and obestatin merit further investigation.

**Key Words:** Serous ovarian tumours, ghrelin, obestatin

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Overin Anatomisi	1
1.1.2. Over Tümörleri Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
1.1.2.1. İnsidans	2
1.1.2.2. Risk Faktörleri	3
1.1.2.2.1. Aile Hikayesi	3
1.1.2.2.2. Çevresel Faktörler	3
1.1.2.2.2.1. Asbestos ve Talk	3
1.1.2.2.2.2. Diyet	3
1.1.2.2.3. Reprodüktif faktörler	4
1.1.2.2.3.1 Parite	4
1.1.2.2.3.2. Menarş, menapoz yaşı ve menstruel siklus düzeni	4
1.1.2.2.3.3. İnfertilite ilaçları	4
1.1.2.2.3.4. Oral kontraseptifler	5
1.1.2.2.3.5. Hormon Replasman Tedavisi	5
1.1.3. Etyoloji ve Patogenez	5
1.1.3.1. Fathalla'nın Sürekli ovulasyon teorisi	5
1.1.3.2. Pelvik kontaminasyon teorisi	6
1.1.3.3. Gonadotropin teorisi	6
1.1.4. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması	6
1.1.4.1 Seröz Over Tümörleri	7

1.1.4.1.1. Benign Seröz Tümörler	7
1.1.4.1.2. Borderline Seröz Tümörler	8
1.1.4.1.3. Malign Seröz Tümörler	8
1.1.5. Tanı, Semptom ve Bulgular	9
1.1.6. Tarama	10
1.1.7. Evreleme	10
1.1.8. Tedavi	12
1.1.8.1. Evre Ia - Ib Grade 1 ve 2	12
1.1.8.2. Evre Ia – Ib Grade 3 ve Evre Ic	12
1.1.8.3. Evre II-III-IV	12
1.1.9. Prognoz	12
1.2. Ghrelin Ve Obestatin	13
1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	13
1.2.2. Ghrelin Gen Ürünlerinin Doku Dağılımı	15
1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler	16
1.2.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması	18
1.2.4.1 Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması	18
1.2.4.2. GHS'lar ve Ghrelininin Sinyal İletisi Yolları	18
1.2.4.3. Obestatin Reseptörü	19
1.2.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri	19
1.2.5.1. GH Sekresyonu	19
1.2.5.2. İştah ve Vucut Ağırlığı	20
1.2.5.3 Metabolizma	21
1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması	21
1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması	21
1.2.5.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	22
1.2.5.5. Ghrelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem	22
1.2.5.6. Ghrelin Gen Ürünleri ve Malignite	25
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	26
2.2. İmmunohistokimyasal değerlendirme	26



2.3. İstatistiksel Değerlendirme	28
<b>3. BULGULAR</b>	<b>29</b>
3.1. İmmunohistokimya	32
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>57</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Malign over tümörlerinde 5 yıllık yaşam	13
<b>Tablo 2.</b> Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ Ve Sistemler Üzerine Etkileri	22
<b>Tablo 3.</b> Grupların demografik özellikleri	29
<b>Tablo 4.</b> Grupların risk faktörleri	30
<b>Tablo 5.</b> Grupların preoperatif tümör markerleri	30
<b>Tablo 6.</b> Grupların median tümör çapları	31
<b>Tablo 7.</b> Grupların bilateralite oranları	31
<b>Tablo 8.</b> Grupların evrelendirilmesi	31
<b>Tablo 9.</b> Grupların grade sınıflaması	32
<b>Tablo 10.</b> Grupların nüks varlığı	32
<b>Tablo 11.</b> İmmunohistokimyasal olarak grupların ghrelin ve obestatin ekspresyonu	35
<b>Tablo 12.</b> Grup III' deki olguların evrelere göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu	36
<b>Tablo 13.</b> Grup III' deki olguların nüks varlığına göre göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu	36

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Ghrelin Geninden Türemiş Temel Üç Ürünün Üretim Basamakları	14
<b>Şekil 2:</b> Ghrelinin 28 Aminoasitlik Moleküler Yapısı	15
<b>Şekil 3-a:</b> Grup I Benign seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu	32
<b>Şekil 3-b:</b> Grup II Borderline seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu	33
<b>Şekil 3-c:</b> Grup III Malign seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu	33
<b>Şekil 4-a:</b> Grup I Benign seröz tümör, güçlü yoğunlukta pozitif obestatin ekspresyonu	34
<b>Şekil 4-b:</b> Grup II Borderline seröz tümör, güçlü pozitif obestatin ekspresyonu	34
<b>Şekil 4-c:</b> Grup III Malign seröz tümör, güçlü pozitif obestatin ekspresyonu	35

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABC</b>	: Avidin-biyotin-peroksidaz kompleks
<b>AEC</b>	: Aminoetil Karbazol
<b>AFP</b>	: Alfa fetoprotein
<b>CL</b>	: Corpus luteum
<b>CRF</b>	: Kortikotropin salgılatıcı faktör
<b>DAG</b>	: Diaçil gliserol
<b>FIGO</b>	: İnternational Federation of Obstetrics and Gynecology evreleme sistemi
<b>FSH</b>	: Follikul stimulan hormon
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu
<b>GHS-R</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
<b>GSR</b>	: Büyüme hormonu sekresyon reseptörü
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HNPCC</b>	: Herediter non-polipozis kolorektal kanser
<b>HRT</b>	: Hormon replasman tedavisi
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LH</b>	: Luteinleştirici hormon
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>PBS</b>	: Phosphate-buffered solusyonu
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>β hCG</b>	: Beta humankoryonik gonadotropin

## 1. GİRİŞ

Over tümörleri, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Bir kadının hayat boyunca over kanseri gelişme riski 1/70 'dir. Epitelyal over kanserleri en sık görülen over malignitesidir. Over kanserlerinin kesin etyolojisi bilinmemektedir (1). Ghrelinin 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanmış endojen bir ligand olarak keşfedilmesinden sonra büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin (PRL) salınımını, iştayı, gastrik asit sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve hücre proliferasyonunu arttırması, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olması, insanlarda arterial basıncı değiştirmeden kalp atım hızını düşürmesi gibi değişik sistemler üzerine olan birçok etkisi tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda açillenmiş ghrelin, desaçil ghrelin ve obestatin'in aynı gen tarafından kodlandığı ayrıca bir çok organ ve sistemde aralarında etkileşimin olduğu tespit edilmiştir (2).

Ghrelinin; obestatin ve reproduktif fonksiyonlarda önemli fonksiyonlara sahip olduğu bilinen leptin ile değişik sistemlerde ters etkiler oluşturduğunun gösterilmesi ve ghrelin sinyal sisteminin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin her ikisinde over dokusunda var olması, bu yeni moleküllerin overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır.

Bu çalışmada, histopatolojik olarak seröz over tümörü tanısı konulan olgularda retrospektif olarak tümör dokusunda immünohistokimyasal metodlarla ghrelin ve obestatin ekspresyonunun araştırılması ve böylece bu hormonların seröz over tümörlerinin benign, borderline ve malign gruplarındaki dağılımı, hastalığın patogenezi ve klinik seyri üzerindeki muhtemel etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1. Genel Bilgiler

#### 1.1.1. Overin Anatomisi

Over, pelviste fossa ovarikalarda yerleşmiş ovoid şekilli çift gonadal organlardır. Normal boyutu değişken olmakla birlikte, erişkin bir kadında yaklaşık 5x 3x 3 cm boyutlarındadır. Pelvik duvar ile uterus arasında medialde uteroovarian ligament, lateralde infundibulopelvik ligament ile asılı durumdadır. Overler korteks

ve medulladan oluşur ve yassılaşımiş tek katlı küboidal epitel ile örtülmüştür. Kortekste özelleşmiş bir stroma ve değişik fazlarda foliküller vardır. Medulla hiler bölgede yer alır ve fibromüsküler tabaka ve kan damarlarını içerir (3). Overler esas olarak aorta abdominalisin dalı olan arteria ovarica ile beslenir. Arteria ovarica, ligamentum suspensorum ovari altında mediale ilerleyerek overe varır ve dallarını vererek dağılır. Dallarının bir bölümü arteria uterinanın dalları ile anastamoz yapar. Over ayrıca arteria uterinanın ramus ovaricus dalı tarafından da beslenir. Venler over hilusundan arterlere yandaş olarak çıkar. Başlangıçta bir pleksus oluşturarak bu venöz pleksus içerisindeki venler yükseldikçe vena ovarika meydana gelir. Vena ovarika, arteria ovarica ile yandaş olarak ligamentum suspensorum ovari içerisinde yükselir. Genellikle vena ovarika dekstra, vena kava inferiora; vena ovarika sinistra, vena renalis sinistra'ya drene olur. Overlerin lenfatik drenajı ovarian arter ve ven ile birlikte seyreden lenf damarları ile sağlanır ve lateral aortik ve preaortik lenf nodlarına açılırlar. Overin sinirleri pleksus ovarikus ile ligamentum suspensorum ovari içerisinde gelir. Pleksus ovarikusa gelen parasempatik lifler nervus vagustan; sempatik lifler medulla spinalisin on ve onbirinci segmentlerinden köken alan nervus splanchnicus minör vasıtasıyla gelir (4).

### **1.1.2. Over Tümörleri Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

#### **1.1.2.1.İnsidans**

Over kanseri, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Kadınlarda görülen kanserlerde en sık beşinci kanserdir. Hayat boyunca bir kadının over kanseri gelişme riski 1/70' dir (1, 5). Over kanseri insidansı 70 ve üzeri yaşlarda en yüksektir. Over kanseri 40 yaşından önce nadirdir, sonrasında hızla yükselir ve 65-75 yaşları arasında insidansı en yüksek seyreder (6). Over kanserinin % 1'inden azı 20 yaşından önce görülür (7). Over kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülür. Over kanseri insidansı Avrupa, Amerika ve İsrail 'de en yüksek iken Japonya ve gelişmekte olan ülkelere en düşük oranlar izlenir (8).

### **1.1.2.2. Risk Faktörleri**

#### **1.1.2.2.1. Aile Hikâyesi**

Over kanserlerinin büyük bir kısmı sporadiktir. Vakaların %10 kadarında herediter bir faktör olduğu düşünülür ve over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü aile hikâyesidir (9). Yaklaşık olarak over kanseri hastalarının %7' sinde aile hikâyesi pozitifdir. Aile kanser sendromları ile direk genetik bağlantısı olan kadınlarda hayatları boyunca over kanseri gelişme riski % 50' ye ulaşır (10). Herediter over kanserine yatkınlık bulunan kalıtımı değişken penetranslı otozomal dominant olduğu görülen iki ayrı grup vardır. BRCA-1 (17q) ve BRCA-2 (13q) mutasyonları; site spesifik over kanseri ve meme over kanseri grubunu oluşturur. Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromu (Lynch II sendromu) diğer gruptur. Herediter over kanserinin büyük bir kısmı BRCA mutasyonlarına bağlı olarak gelişir. BRCA-1 mutasyonu taşıyıcısı olanlarda ortalama tanı yaşı 47 iken mutasyon taşıyıcısı olmayanlarda ortalama tanı yaşı 57' dir, mutasyon taşıyıcısı olanlarda over kanseri 10 yıl daha önce görülür (11).

#### **1.1.2.2.2. Çevresel Faktörler**

##### **1.1.2.2.2.1. Asbestos ve Talk**

Epidemiyolojik çalışmalarda kadın asbestos işçilerinde ve erkek işçilerin evlerinde yaşayanlarda epitelyal over kanseri riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu çevresel faktörlerin over dokusuna asendan yollar ile ulaştığı düşünülmektedir. Talk kullananlarda hiç talk kullanmayanlara göre riskin 1.37 kat artacağını ortaya çıkarılmıştır (12). Asbestin over kanseriyle ilişkisini inceleyen çalışmalarda, asbestin over kanseri insidansını anlamlı bir şekilde artırabileceğini ortaya konulmuştur (13).

##### **1.1.2.2.2.2. Diyet**

Diyetle ilgili yapılmış çalışmalarda birçok besin grubu risk ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Özellikle hayvani yağların ve kahvenin over kanseri riskini arttırdığı yönünde yayınlar varsa da diyetin tek başına over kanserine yakalanma riskini arttırıcı bir faktör olduğu belirlenmemiştir (14). Beslenmeyle ilgili faktörlerin over kanserinin ülkeler arası farklılığında etkili olabileceği düşünülmektedir (15). Rölatif olarak fazla alkol alımı epitelyal over kanserlerinde

hafif bir artışa neden olabilir (16). Birçok çalışmada, sigarayla, çay, kahve tüketimi, diyetteki C vitamini ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (17).

### **1.1.2.2.3. Reprodüktif faktörler**

#### **1.1.2.2.3.1 Parite**

Literatürde paritenin folikül sitümlasyonunu engelleyen estrojenin ve progesteronun yüksek seviyelerini ve lüteinize edici hormonun ovulasyonu engellemesi yoluyla over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Gebeliğin ovulasyonu erteleyerek over yüzey epitelinin tamiri için gereksinimi azaltmak yoluyla over kanserini azalttığı kabul edilmektedir (18). Parite over kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli araştırmalar da bu sonucu destekler niteliktedir. Üç ya da daha fazla çocuk doğuran kadınlarda over kanseri riskinin doğurmayanlara göre %44.2'den daha az olduğu belirtilmiştir (19). Düşük, küretaj ve tamamlanmamış gebelikle over kanseri arasındaki ilişkisi ise açık değildir. Gebelik yaşının over kanserine etkisi ise tartışmalı konular arasındadır. İlk doğumun geç yaşta olmasının over kanseri riskini arttırdığı tespit edilmiştir İlk doğumun geç yaşta olmasının konsepsiyon zorluğu ve eşlik eden over patolojisi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir (20).

#### **1.1.2.2.3.2. Menarş, menapoz yaşı ve menstrual siklus düzeni**

Yapılan bazı çalışmalarda over kanseriyle menarş yaşı arasında bir ilişki gösterilememiştir (21). Bir başka çalışmada ise geç menarş ile over kanseri arasında ters bir ilişki olduğunu saptamıştır (20).

Yapılan çalışmalarda menstrual düzenle ile over kanseri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ovulasyonun 40 yıldan uzun sürmesi, sürekli ovulasyon teorisi ile ilişkili olarak over kanseri riskini artırdığı öne sürülmektedir. Menapozun over kanseri riskini artırdığı, bu artışın ise premenapozal dönemdeki kadınlarda postmenapozal dönemdeki kadınlara göre 1.48 kat arttığı belirlenmiştir (22). Erken menapoz ile over kanseri arasında ters ilişki gösterilmiştir (20).

#### **1.1.2.2.3.3. İnfertilite ilaçları**

Düşük parite ve infertilite over kanseri risk faktörlerindedir. Bu riski, ovulasyon indüksiyonunun etkisinden ayırmak güç olmak ile birlikte yapılan çalışmalarda infertilitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (23). İnfertil



kadınlar arasında anovulasyon ve polikistik over sendromu olanlarda kanser riski artar. Polikistik over sendromunda gonadotropin teorisi ile uyumlu olarak artmış LH/FSH oranı, artmış androjen üretimi ve östrojen salınımı ile over kanseri riski artar. Polikistik over sendromunda görülen artmış risk anovulasyon varlığında Fathalla'nın sürekli ovulasyon teorisi ile uyumlu değildir. Literatürde ovulasyon indüksiyonunda kullanılan, clomiphene gibi ilaçların 12 siklustan fazla kullanılmasının over kanseri riskini 2-3 kat arttığı ifade edilmiştir (14). Literatürde epidemiyolojik ve vaka raporlarından elde edilen bilgilere göre infertilite tedavisinde kullanılan ilaçların direk bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. İnfertilite over kanseri riskini arttırırken fertilitate ilaçlarının rolü halen belirlenmemiştir (24).

#### **1.1.2.2.3.4. Oral kontraseptifler**

Oral kontraseptiflerin ovulasyonu kesintiye uğratarak over kanseri riskini azalttığı vurgulanmaktadır. Genel popülasyonda OKS kullanımı over kanseri riskini % 50 azaltmaktadır. Kullanım süresi artıka, daha fazla oranda risk azalacaktır (13, 25). Bir yıllık kullanımın over kanseri riskini % 10, 5 yıllık kullanım ise riski % 50 oranında azaltabileceği ortaya konulmuştur. İlaç kullanımı kesildikten 10-15 yıl sonraya kadar etkisinin devam ettiği görüşü vardır. Aile hikâyesinde over kanseri olan ve OKS kullanan her 100 kadında risk 4'ten 2'ye düşmektedir (26).

#### **1.1.2.2.3.5. Hormon Replasman Tedavisi**

Over kanseriyle hormon replasman tedavisi arasında bir ilişki halen tartışmalı bir konudur (21). Hafif bir over kanseri riskinde artış bildirilmiştir. Östrojen replasman tedavisinin 10 yıl ve daha uzun süre kullanılmasının over kanseri riskini anlamlı bir şekilde arttırabileceği sonucuna varılmıştır (17). HRT kullanımı ile over kanseri riskinde artış kullanım süresi ile ilişkili olarak riski arttırmaktadır (27).

#### **1.1.3. Etyoloji ve Patogenezi**

Over kanserinin kesin etyolojisi hala bilinmemektedir. Etyoloji ve patogenezi bazı teoriler öne sürülmektedir.

##### **1.1.3.1. Fathalla'nın Sürekli ovulasyon teorisi**

1971 yılında Fathalla ovulasyon sırasında over yüzey epitelinin etkilenmesi ve over tümörü gelişimi arasında ilişki olabileceğini öne sürmüştür. Ovulasyon over

yüzey epitelinde sürekli travmalara yol açarak, over yüzeyinde proliferasyona uğrayarak kriptler ve papillalar oluşturarak, her ovulasyon ile meydana gelen repetitif travmanın over kanserine yol açacak spontan mutasyonlara yol açabileceği düşünülmektedir. Ovulasyonun olmadığı durumlarda, puberte öncesi ve gonadal disgenezili hastalarda epitelyal over tümörleri çok nadir olarak görülür. Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin muhtemel orjini overi saran mezotelyal yüzeydir ve bu yüzeyin yüzeyel over korteksine invajinasyonu ile oluşan inklüzyon kistleridir. Yüzeyden ayrı inklüzyon kistlerinin oluşması sonrasında proliferasyon, diferansiyasyon ve metaplazi gibi olaylar sonucunda malign dönüşümün meydana gelebileceği düşünülmektedir (28). Fathalla'nın sürekli ovulasyon teorisini destekleyen faktörler arasında düşük parite, erken menarş ve geç menopozda riskin artması, gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif ile riskin azalması yer alır (7).

#### **1.1.3.2. Pelvik kontaminasyon teorisi**

Epidemiyolojik çalışmalarda asbestos ve talk gibi çevresel faktörlerin over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu çevresel faktörler asendan yol ile vajen, serviks, uterus, fallop tüpleri aracılığı ile overe ulaşır. Bu faktörler over yüzey epitelinde histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Asbestos, talk ve menstruel prodakların maruziyeti sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi desteklemektedir (7).

#### **1.1.3.3. Gonadotropin teorisi**

Over kanseri oluşumunda overin sürekli yüksek seviyede gonadotropinlere maruz kalması, yükselen gonadotropinler ve östrojenin over epitelinde proliferasyona sebep olabileceği öne sürülmüştür. Normal over yüzey epiteli FSH ve LH reseptörlerini eksprese eder ve bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle edebilir ve bu reseptörlerin uyarılması ile over kanseri gelişiminde ve progresyonunda rol oynayabilir (29).

#### **1.1.4. Over Tümörlerinin Sınıflandırılması**

Over tümörleri histolojik olarak başlıca epitelyal, germ hücreli, stromal ve metastatik tümörler olarak sınıflandırılırlar. Epitelyal over tümörleri, tüm over tümörlerinin %60'ını, tüm malign over tümörlerinin % 90'ını oluşturmaktadır. Epitelyal over tümörleri, over yüzey epitelinin stromaya yaptığı invajinasyonlardan

köken aldığı düşünülmektedir. Embriolojik olarak over yüzey epiteli çöломik epitelden gelişir. Yüzey epitelinin metaplaziye uğraması ile müllerien kökenli veya farklı epitel örneklerine dönüşebilir. Bu diferansiyon sonucunda müllerian dokulardan tuba epitelini taklit eden seröz tümörler, endoserviks epitelini taklit eden müsinöz tümörler, endometriumu taklit eden endometrioid tümörler oluşur. Nadir olarak non-müllerian metaplaziye uğrayarak intestinal tip müsinöz tümörler, brenner tümörleri, şeffaf hücreli tümörler gelişebilir. Epitelyal over tümörleri proliferatif değişikliklerin derecesine göre benign, borderline ve malign olarak üç gruba ayrılırlar. Epitelyal over tümörlerinin en sık rastlanılan histolojik tipi seröz tümörlerdir.

#### **1.1.4.1 Seröz Over Tümörleri**

Karakteristik olarak tuba epiteline benzeyen hücre tiplerinden oluşan seröz over tümörleri tüm over tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluştururlar. Seröz tümörlerin yaklaşık %30-50'si bilateraldir (30). Seröz tümörlerin % 49'u benign, % 15'i borderline, %36'sı maligndir.

##### **1.1.4.1.1. Benign Seröz Tümörler**

Overin benign seröz tümörleri overin tüm epitelyal neoplazilerinin yaklaşık %16'sını oluşturur ve sıklıkla 4-6. dekatlarda ortaya çıkarlar. Ortalama görülme yaşı 45'dir. Olguların ortalama % 10-15'i bilateraldir. Benign seröz tümörler özellikle overin korteksinde ortaya çıkarlarsada % 8 oranında over yüzeyinde görülebilirler. Genellikle asemptomatikdirler. Semptomların varlığında en yaygın semptomlar ağrı, vajinal kanama ve abdominal şişkinliktir. Benign seröz tümörler makroskopik olarak genellikle 1-10 cm çapında, tipik olarak uniloküler veya multiloküler kistik lezyonların dış yüzeyi düzgündür ve iç yüzünde küçük papiller çıkıntılar olabilir. Mikroskopik olarak silialı tuba epiteline, nadiren silialı olmayan sekretuar hücrelere benzeyen epitelle döşelidirler (30). Tedavisi cerrahidir. Tümörün büyüklüğüne ve klinik bulgulara göre, laparotomi veya laparoskopi yapılır. Kistektomi veya oofarektomi ile tümörün çıkartılması yeterlidir. Ancak ileri yaşta ve çocuk sayısını tamamlamış olgularda histerektomi ve bilateral salpingoofarektomi yapılması uygun tedavi şeklidir.

#### **1.1.4.1.2. Borderline Seröz Tümörler**

Borderline over tümörleri, malign over tümörlerinin nispeten iyi prognozlu bir alt grubu olarak tanımlanabilir. Benign over tümörleri ile invaziv over karsinomları arasında bir geçiş formu olarak kabul edilebilir. Uzun yıllar overde sınırlı kalmaları, premenopozal kadınlarda görülmeleri, prognozunun belirgin olarak daha iyi olması diğer malign over tümörlerinden ayırmaktadır (31). Benign tümörlerden daha büyük seröz tipte hücrelerin atipik epitelyal proliferasyonlarıdır ve düşük malignite potansiyellidirler. Destruktif stromal invazyon yoktur. Tüm seröz tümörlerin yaklaşık %15'i borderline tümördür. Seröz borderline tümörlü hastalar seröz karsinomlu hastalardan yaklaşık 10- 15 yaş daha gençtir. Yaklaşık %30-50'si bilateraldir. Tümör sıklıkla asemptomatiktir fakat nadiren abdominal şişme ya da kistik tümörün torsiyonu veya ruptürü esnasında ağrı olabilir. Makroskopik olarak kistik, solid, papiller gelişim veya bunların kombinasyonu şeklinde görülebilir. Karsinomların aksine seröz borderline tümörlerde nekroz ve kanama alanları yoktur (30).

#### **1.1.4.1.3. Malign Seröz Tümörler**

Seröz karsinom en sık görülen over malignitesidir, over karsinomlarının % 60-80' ini oluşturur. Overin invaziv epitelyal tümörlerinden olup iyi differansiye tümörlerde tuba epiteline benzer görünümde hücre gruplarından oluşur. Az differansiye tümörlerde ise şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler mevcuttur (30). Seröz yüzey papiller adenokarsinomu sıklıkla bilateral, oldukça agresif ve genellikle cerrahi sırasında peritoneal yayılımla birlikte (33, 34). Makroskopik olarak çapı 20 cm'nin altında değildir ve tüm vakaların % 50-70 kadarı bilateraldir ve vakaların sadece 1/3'ü evre I'dir. İyi differansiye tümörler solid ve kistik görünümündedir. Kistik alanlarda veya yüzeye doğru yumuşak papiller yapılar mevcuttur. Nadiren tümörler over yüzeyini kaplamıştır. Az differansiye tümörler solid, frajil, multinodüler kitleler olup nekroz ve kanama alanları içerir. Tümör glandüler, papiller ve solid yapıda olabilir. Az differansiye tümörlerde solid alanlar genellikle baskındır (30).

### 1.1.5. Tanı, Semptom ve Bulgular

Over tümörleri genellikle erken evrelerde asemptomatiktir. Gelişen semptomlar da çoğu zaman spesifik değildir. Bu nedenle de yakalandıklarında sıklıkla ileri evrelerdedirler. Malign epitelyal over tümörleri %25-27 oranında Evre I, %17-29 oranında Evre II, % 27-40 oranında evre III, %17-19 oranında evre IV'de tanı konulur. Hastalığın ileri evrelerinde, hastalar çoğu kez asit, omentum ve barsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, karında şişme, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksi veya erken tokluk hissedebilirler. Ayrıca premenopozal dönemde düzensiz vaginal kanama, pelvisteki kitlenin mesaneye ve rektuma basısı sonucu sık idrara çıkma ve konstipasyon şikâyetleri görülebilir. Tümörün torsiyon, enfeksiyon ve rüptürüne bağlı akut karın semptomları da gelişebilir (35).

En önemli bulgu fizik muayene bulgusu pelvik kitlenin saptanmasıdır.

Solid, düzensiz sınırlı, fikse kitle ve sıklıkla buna eşlik eden asit over tümörünü akla getirmelidir. Ayrıca diğer organ muayeneleri özellikle de karın muayenesi, lenf nodlarının değerlendirilmesi ile meme muayenesi önem taşır. Rutin pelvik muayene ile az sayıdaki asemptomatik olguda, over kanserinden şüphelenilse de, tanı için önemli bir yoldur. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür.

Ultrasonografi pelvik muayeneye ilave olarak tanıyı desteklemeye fayda sağlar. Benign ve malign kitlelerin ayırımında; kitlenin büyüklüğü, kıvamı, yüzey yapısı, septa ve papiller yapıların değerlendirilmesinde yararlıdır. Ultrasonografi ile kombine edilen renkli doppler, tespit edilen kitlelerdeki akım değişikliklerine bakarak malignite potansiyelini tahmin etmekte faydalıdır. Komputorize tomografi, ultrasonografinin belirteçlerine ek olarak, retroperitonun değerlendirilmesinde, patolojik lenf nodu varlığı ve solid organ metastazları hakkında bilgi verir. Akciğer grafileri preoperatif değerlendirmenin yanısıra, plevral effüzyon ve sessiz metastazların gösterilmesinde faydalı olabilir. Alfa fetoprotein (AFP), beta humankoryonik gonadotropin ( $\beta$  hCG), laktat dehidrogenaz (LDH) germ hücreli over tümörlerinin teşhis ve takibinde kullanılan tümör belirteçleri iken, cancer antigen 125 (CA125) epitelyal over kanserlerinin tümör belirteçidir. CA-125 glikoproteini çöloomik epitel ve derivelereinden salınır. Glikoprotein yapısında olan bu molekül,

epitelial kanserlerin yanısıra birçok benign olayda da yükselebilir. İnvaziv evre 1 epitelyal over kanserinde hastaların %23-40'ında CA-125 artar, fakat sonraki evrelerde %88 oranında pozitiflik vardır (36). CA-125, efektif bir tarama metodu olmamasına rağmen tanı ve tedavinin monitorizasyonunda önemlidir (37).

#### **1.1.6. Tarama**

Jinekolojik tümörler içerisinde en sık ölüm sebebi olması, erken semptom vermemesi ve genellikle ileri evre olması nedeni ile over kanserinde tarama ve erken teşhis çok önemlidir. En sık kullanılan tarama yöntemleri arasında pelvik muayene, ultrason, CA-125 ölçümü yer alır. Toplum taraması halen tartışmalıdır ve sınırlı değere sahiptir. Özellikle ailesel over kanseri açısından risk altındaki gruplarda hastalığın erken tanısına olanak sağlayabilir. Bu yöntemler hastalığı evre 1 'de yakaladığı takdirde efektif sayılabilir. Pelvik muayene adneksiel anormallikleri saptasa da daha çok ileri evrelerde patolojik bulgu saptanabilir. Benign adneksiel kitleleri saptamada bimanuel muayene pozitif prediktif değeri % 22'dir (38). Özellikle 5 cm'den küçük lezyonlar pelvik muayenede saptanamayabilir (39). Yıllık pevik muayene çok önemli değere sahiptir. Ultrasonografi, pelvik tümörlerin tanısında, benign ve malign ayırımında en sık kullanılan yöntemdir. Transvaginal ultrasonografi tarama için en uygun yöntem olarak görünmektedir. Pelvik muayene ve ultrasonografinin maligniteyi predikte etmedeki değeri benzerdir, fakat transvaginal ultrasonografi en yüksek sensitiviteye ve doppler ultrasonografi en yüksek spesifiteye sahiptir (40).

#### **1.1.7. Evreleme**

Over kanserinde cerrahi evreleme yapılır. En sık FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) evreleme sistemi kullanılır

Primer Over Kanseri Evrelemesi

Evre I: Overlere sınırlı tümör

Ia: Tümör tek bir overde sınırlı, malign hücre içeren asit yok. Dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt.

Ib: Tümör her iki overde sınırlı, malign hücre içeren asit yok. Dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt.

Ic: Ia veya Ib'deki tümör ile beraber veya her iki over yüzeyinde tümör veya kapsül rüptüre; malign hücre içeren asit; pozitif peritoneal yıkama

Evre II: Pelvik yayımlı bir veya iki overi içeren tümöral büyüme

Ila: Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok.

Ilb: Uterus ve tubalar dışında diğer pelvik dokulara yayılım, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok.

Ilc: Ila veya Ilb tümör ile beraber iki over yüzeyinde tümör; veya rüptüre kapsül; veya malign hücre içeren asit veya pozitif peritoneal yıkama

Evre III: Bir veya iki overi içeren tümör ile birlikte pelvis dışına peritoneal yayılım ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal düğümler. Yüzeysel karaciğer, ince barsak veya omentuma histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcut.

IIIa: Tümör büyük oranda gerçek pelviste sınırlı ve lenf nodu yok ancak histolojik olarak kanıtlanmış abdominoperitoneal yüzeylere yayılım mevcut (Pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastaz).

IIIb: Tek veya her iki over ile birlikte 2 cm'yi geçmeyen peritoneal yüzeylere histolojik olarak kesinleşmiş yayılım bulunan tümör yok.

IIIc: İki cm'den büyük abdominal yayılım ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları.

Evre IV: Uzak metastaz (Malign hücre içeren plevral effüzyon veya parankimal karaciğer metastazı evre IV olarak kabul edilir.)

Evrelendirme laparotomisi, evrenin prognoz üzerine etkisi nedeniyle büyük önem taşır (41). Evrelendirme laparotomisinde vertikal insizyon kanserli dokunun rahat çıkarılması ve geniş bir görüşe izin vererek, rahat cerrahi yapılmasını sağladığı için tercih edilir. Varsa asit sıvısından örnek alınmalı, asit yoksa diafragma altı, parakolik ve pelvik bölgeden yıkama yapılarak sitolojik inceleme için örnek alınır.

Omentum normal görünmesine karşın mikroskopik metastazlar göz önüne alınarak total omentektomi yapılır. Fertilitenin korunması istenen, erken evre vakalarda, normal görünümdeki over de biyopsi almak şartıyla bırakılabilse de, genel yaklaşım çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber her iki over ve uterusun çıkarılmasıdır.

Evreleme sırasında tüm şüpheli peritoneal yüzeylerden ve adezyonlardan biyopsi alınmalı ve tüm vakalarda retroperitoneal lenf nodları diseke edilmelidir (42).

#### **1.1.8. Tedavi**

Over tümörlerin tedavisi primer olarak cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı, kesin tanının konulması, tümör yaygınlığının saptanması ve prognozun belirlenmesidir. Primer cerrahi sonrası, patolojik inceleme sonucunda tümörün evresi, histolojik tipi ve grade'i belirlenir ve tedavi bunların ışığında planlanır. Primer cerrahide tedavi açısından önemli bir nokta rezidü tümör kitesinin 2 cm'in altına indirilmesidir (43).

Rezidü tümör volümü ile takip arasında anlamlı ilişki mevcuttur (44). Primer cerrahi tedaviyi kapsayan evrelendirme işlemi ve histopatolojik inceleme tamamlandıktan sonra sıklıkla gerekli olan adjuvan tedavi uygulamasına geçilir.

##### **1.1.8.1. Evre Ia - Ib Grade I ve II**

Evreleme laparotomisi sırasında overi aşmamış tümör saptanırsa abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yeterlidir. Fertilitenin korunması gerektiği evre Ia grade 1 tümörlerde diğer over ve uterus bırakılabilir. Bu konservatif yaklaşım epitelial, borderline, germ hücreli ve stromal over kanserlerinde uygulanabilir. Bu hastalar pelvik muayene, ultrasonografi ve CA125 düzeyleri ile takip edilmeli fertilitenin tamamlanmasından sonra over ve uterus çıkartılmalıdır.

##### **1.1.8.2. Evre Ia – Ib Grade III ve Evre Ic**

Evreleme laparotomisinin ardından hastalar, 3-6 doz cisplatin içeren kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmelidir.

##### **1.1.8.3. Evre II-III-IV**

İlk olarak eksploratris laparotomi yapılarak çıkarılabildiği kadar tümör dokusu çıkarılmalıdır. Sistemik kemoterapi ileri evre over kanserlerinde standart tedavidir. Tedavinin temelini platinium'lu kombinasyon kemoterapileri oluşturur (45). Bugün için ileri evre over kanserlerinde tercih edilen kemoterapi paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur.

#### **1.1.9. Prognoz**

Tüm evreler göz önüne alındığında ortalama 5-yıllık yaşam % 37 civarındadır (46). Bazı prognostik faktörler vardır. Evre, önemli bir prognostik faktördür. Evre Ia'da % 92, Ib' de % 85, Ic' de % 82 beş yıllık sağ kalım beklenir (7).



**Tablo 1.** Malign over tümörlerinde 5 yıllık yaşam.

<b>Evre</b>	<b>5 yıllık yaşam</b>
Evre I	% 70-90
Evre II	% 40-60
Evre III	% 10-17
Evre IV	% 4-6
Toplam	% 30-40

Tümörün grade'i diğer önemli parametredir. Sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalığın hacmi ileri evre over kanseri hastalarında en önemli prognostik faktördür. Borderline tümörlerde 5 yıllık sürvi tüm evreler düşünüldüğünde %86 ile 90 arasındadır. İleri evre hastalarda en önemli prognostik faktör rezidüel hastalığın miktarıdır (47). Borderline over tümörlerinde prognoz genel olarak çok iyidir. Borderline over tümörlerinde erken evrelerde %0-17, ileri evrelerde ise %20-45 arasında rekürrens bildirilmiştir. Genel olarak sağ kalım oranları evre I hastalıkta %100'e yakındır, evre III' de % 80 civarındadır (48, 49).

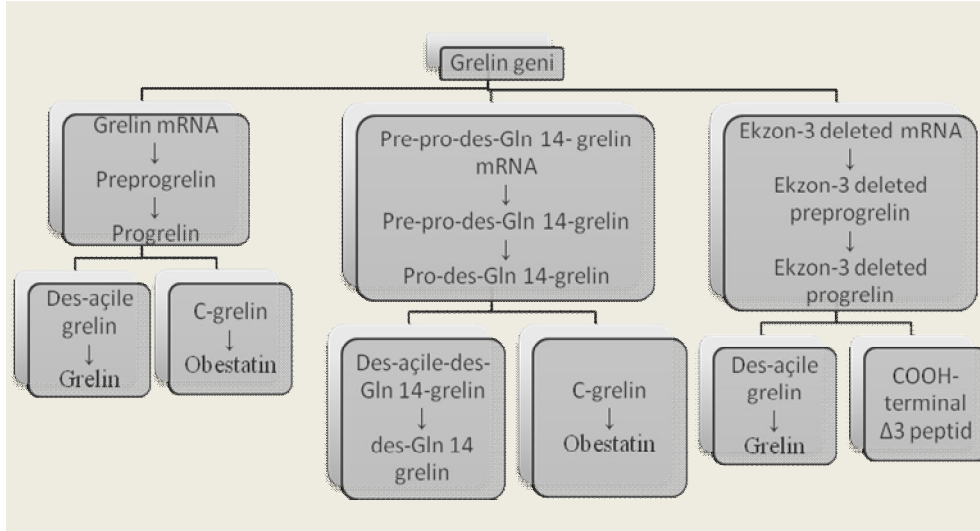
## **1.2. Ghrelin Ve Obestatin**

Oreksijenik hormon olarak da bilinen ghrelin'in; hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (50). Sonraki yıllarda bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve grelin 1999 yılında ilk olarak Masayasu Kojima ve ark. tarafından farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (50, 51). Daha sonra iştah üzerine olan etkilerinin tespit edilmesi üzerine "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (52). 2005'de Zhang ve ark. (53) ratların midesinde grelin ile ilişkili ve preprogrelininden türemiş bir peptid tanımlamışlardır. Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan ve selektif olarak orfan reseptör GPR39'ya bağlanana bu proteini obestatin olarak adlandırmışlardır.

### **1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı**

İnsanlarda ghrelin geni kromozom 3p-25-26'da lokalizedir. Şekil 2'de gösterildiği gibi insan ghrelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel

modifikasyonla grelinde başka temel olarak desaçil ghrelinin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir (54-56). Bu moleküller ghrelinin ve analogları, C-ghrelinin ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir (57). (Şekil 1).

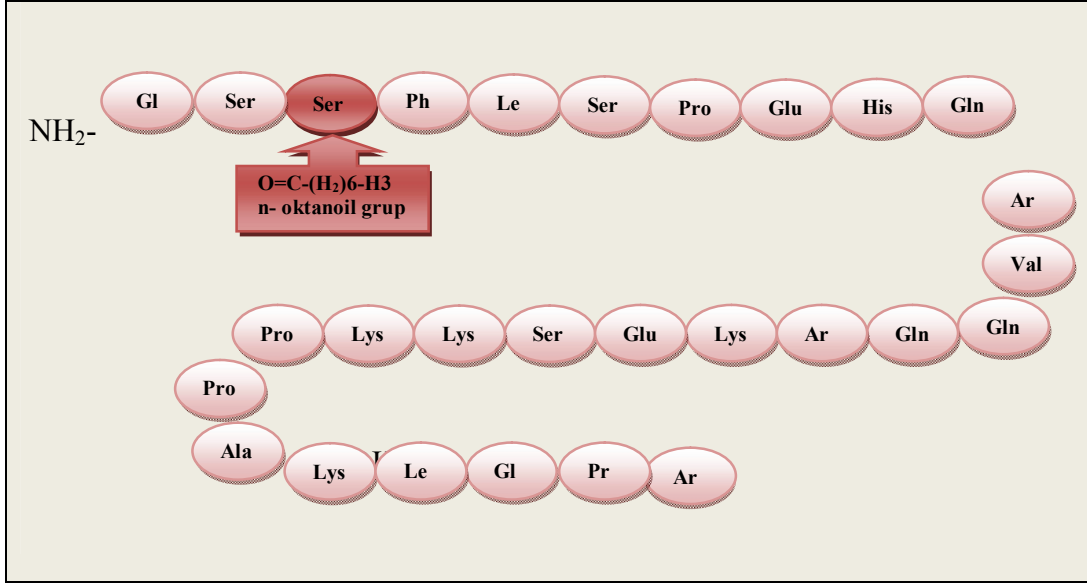


**Şekil 1.** Ghrelinin geninden türemiş temel üç ürünün üretim basamakları.

Ghrelinin öncülü olan preproghrelinin 117 aminoasit'den oluşur. Preproghrelinin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik progrelinin (1-94) kısımlarını içerir. Progrelinin 28 amino asitlik matür ghrelinin (1-28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preproghrelininin son ürün olan matür ghrelinine kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (56).

İnsan midesinden izole edilen ghrelinin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [ ghrelinin (1-28) ve ghrelinin (1-27) ] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılmasına göre ise dört tiptir [ açılmemiş, oktanoillenmiş (C8:0), dekanooillenmiş (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmiş (C10:1) ghrelinin]. İnsanlarda ghrelinin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup açılmemiş matür ghrelinin (ghrelinin 1-28) olmasına rağmen oktanoil ghrelinin (1-28), oktanoil ghrelinin (1-27), dekanooil ghrelinin (1-28), dekanooil ghrelinin (1-27), des-açil ghrelinin (1-28) ve des-açil ghrelinin (1-28) den oluşan farklı ghrelinin analoglarında mideye olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (54, 55). Ghrelinin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup

(C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş grelidir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (57). (Şekil 2)



**Şekil 2.** Ghrelin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı.

Ghrelinde oluşan bu açil modifikasyonu, aktivitesi ve GHS-R'e bağlanması için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz'e olmak üzere beyin dokusuna geçişine imkân sağlamaktadır (58). Obestatin progrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asit dizisinden türetilmektedir. Obestatin'in C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (59).

### 1.2.2. Ghrelin Gen Ürünlerinin Doku Dağılımı

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir. Ghrelin çoğunlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (60). Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın çoğunlu ince barsak kaynaklıdır (61).

Santral sinir sisteminde ghrelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nukleus (ARC)'da sentezlenir, ancak ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (62).

Bu dokulara ilave olarak ghrelin; hipofiz, tükrük ve tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, fetal tiroid, akciğer ve pankreasta gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokarda, damar dokularında, nöroendokrin tümörlerden tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da tespit edilmiştir (63-66).

İnsanlarda obestatinin doku dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekniği ile ratların kalın ve ince barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste ve perinatal rat pankreasında obestatin varlığı gösterilmiştir (67).

Rat obestatinine karşı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik plexus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmiştir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin olduğu kalsiyum mikrofluorimetrik Fura-2 metodu kullanılarak gösterilmiştir (68).

### **1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler**

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin; vücut sıvılarında dokular da olduğu gibi açile ve desaçile iki formda bulunur.

Ghrelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Des-açile ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır. Dolaşımdaki ghrelinin 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki X/A hücreleri tarafından üretilir ve kalan ghrelinin çoğunluğu ince barsaktaki X/A hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma ghrelininin %90'ını des-açil ghrelin oluşturur. Bu durum ghrelinin sistemik dokularda GHS-R ye bağlanamaması sonucu dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün des-açil ghrelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (69). Ghrelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil greline

hızla desaçilasyonu da sorumludur (70). Açıl ve desaçil ghrelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikiside midede olduğu gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür:

(1) iki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için desaçil grelin peptidin inkomplet açilasyonu sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen desaçil ghrelin ghrelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

(2) desaçil ghrelinin deaçilasyonu sonucu oluşmuş olabilir.

Desaçil ghrelin dolaşımında serbet peptid olarak bulunurken, açıl ghrelinin önemli bir kısmı özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (71).

Ghrelinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TRL), HDL, çok yüksek dansiteli lipoproteinler (VHDL) ve bir dereceye kadarda LDL ilişkisi mevcuttur. Aktif ghrelinin açıl yan zincirinin hidrofobik özelliğinin artması kan dolaşımında büyük plazma proteinlerine bağlanmasına neden olabilir (71). Ghrelin gen ürünlerinin değişik miktarlarda ekspresiyonuna neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Açlık; ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme ise ghrelin, desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır (72, 73).

Ancak, postprandial açıl-ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açıl ghrelin sekresyonunda değişimin ve/veya açıl ghrelinin desaçilasyonu sonucu olabilir (73). Beslenmenin obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Beslenmenin obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadığını ve negatif etkisinin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (74). Kronik pozitif balans grelin/obestatin oranını değiştirebilir. Pre-prandial ghrelin/obestatin oranları aynı yaş ve cinsiyetteki normal kilolu kişilere göre obez kişilerde yüksektir. VKİ pre-prandial ghrelin/obestatin oranları ile pozitif ilişkili önemli bir bağımsız belirleyicidir (75). Orta zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli triaçilgliserolün her ikisinin de alınması, total (açıl ve desaçil) ghrelin miktarını değiştirmeden açıl ghrelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (76). Son olarak Yoshimoto ve ark. (77) desaçil ghrelin plazma konsantrasyonunun serum kreatin

düzeyle ilgili anlamlı düzeyde korele olduğunu ve normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde plazma des-açıl ghrelin düzeylerinin 2,8 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

#### **1.2.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması**

##### **1.2.4.1. Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması**

GHS-R, 3q26.2'de kodlanmış gendendir. Bu genin pre-mRNA'nın GHS-R1'i alternatif işleme tabi tutması sonucu GHS-R1a ve GSR-1b olmak üzere iki izoformu oluşturur. Ghrelin GSR-1a'ya bağlanır. GSR-1b, GSR-1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilir fakat farklı olarak GSR1b'ye ghrelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) bağlanmaz ve GSR-1b'nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir (78). Ghrelinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GSR-1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir (79). İlginç şekilde biyolojik ritim, mood, kognisyon, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği santral sinir sisteminin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS-R1a ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca, GHS-R1a aktivasyonu ghrelinin bir çok etkisini aracılık eden vagal nod ganglionlarında ve mide, barsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi bir çok periferal organda da gösterilmiştir (80, 81). GHS-R1a aktivasyonu için Ser3' de açılasyon gereklidir (82). Bütün modifiye açıl-ghrelin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS-R eksprese eden hücrelerde Ca<sup>2+</sup> artışını sağlayarak aynı şiddette GH salgılanmasına neden olmaktadır (55). Desaçile ghrelin GHS-R1a'ya bağlanamadığı için etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmelidir. Des-açıl ghrelin için spesifik ve des-açıl ghrelin ve açıl ghrelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber, şu ana kadar bunların hiçbiri karakterize edilememiştir. Desaçıl ghrelin'in hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyozit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağlanmaktadır (83).

##### **1.2.4.2. GHS'lar ve Ghrelinin Sinyal İletisi Yolları**

GHS'lar, GH salınmasını stimüle eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki

gösterirler (84). GHS-R aktivasyonu ve grelinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artışı ile olur. GH salgılayıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır. İlk mekanizmada GHS-R1a'ya bağlanan ghrelin, fosfolipaz C'yi aktifler; plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diacilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağlanır ve  $Ca^{2+}$  depolarından kalsiyum salınır. IP3, GH salınımını kolaylaştırır. Diğer mekanizmada DAG plazma membranındaki protein kinaz C'yi aktiveleştirir. Protein kinaz C tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve depolarizasyona neden olur, böylece voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır. GHRP-6'nın  $Na^{+}$ 'a duyarlı iyon kanallarının açılmasını kolaylaştırdığı ve depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir (85).

#### **1.2.4.3. Obestatin Reseptörü**

Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiştir (53). Moechars ve ark. (86) obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır (87-89). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

#### **1.2.5. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri**

##### **1.2.5.1. GH Sekresyonu**

Ghrelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerdeki GSR1-a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak GH salgılanmasına neden olur (90). Hipotalamustaki GHRH-nöronlarınfa aktivasyon, somatostatin nöronlarını inhibisyon yapar ve vagal afferent aktivasyonu uyarır (91, 92). Normal şartlarda desaçil ghrelin GHS-R1a'ya bağlanamadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde des-açil ghrelinin aşırı ekspresyonu, GH-IGF-I aksını modüle edebilir (ghrelin verilmesi azalmış GH cevabı) (93). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (94).

### 1.2.5.2. İştah ve Vucut Ağırlığı

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (95). Memelilerde ghrelin oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı başlar ama etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar (60).

1. Mideden salgılanan ghrelin kan yoluyla hipotalamik ARC hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.

2. Periferde sentezlenen ghrelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nukleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.

3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir. Noropeptid Y (NPY), iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer. Ghrelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. NPY ve AGRP adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (65). İntraserebroventrikuler ghrelin uygulaması ARC'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırır, periferel ghrelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimüle eder (96). Ulaşılabilen yayınların çoğunda desaçil ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişkinin olduğu belirtilse de gıda alınmasını stimüle ettiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (97, 98). Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar mevcut değildir ve ratlarda yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Bazı araştırmalarda bazal ve ghrelin ile stimüle edilmiş durumlarda ghrelinin gıda alımını azalttığı ve kilo alınmasını baskılayabileceği belirtilirken bazı araştırmalarda da obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (99-101).

Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmende olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alımını baskılamış ve U şeklinde doz cevap ilişkisi elde edilmiştir (102).



### **1.2.5.3. Metabolizma**

#### **1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması**

Ghrelın, beyinde nöronların glukozu duyarlılığını, insülin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemoztazına katılır (103). Akut olarak sistemik ghrelın uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe eder ve plazma glukoz seviyesini artırır (62, 104). Desaçıl ghrelın de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde des-açıl ghrelın konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açıl ghrelından 10 kat daha yüksek olduğu ve açıl ghrelının insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (105). Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (106). Desaçıl ghrelın primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelının glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (108). Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir (99, 105, 108).

#### **1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması**

Ghrelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciđerde yağ asitlerinin oksidasyonunu ve AMPK' yi azaltırken lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Ghrelın gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitekondrial oksidatif enzim aktivitesini de arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör  $\gamma$ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (109). Bu şekilde ghrelın karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır. Desaçıl ghrelının lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açıl ghrelına benzer şekilde des-açıl ghrelında *invivo* koşullarda direk olarak lipogenezisi arttırmakta ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (66, 110). Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

#### 1.2.5.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmış olup Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Ghrelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ Ve Sistemler Üzerine Etkileri (2)

Etki	Ghrelin	Desaçil ghrelin	Obestatin
<b>Gastrointestinal</b>			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelial koruma	↑	Eb	eb
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔	↓(mide- jejunum)
<b>Kardiyovasküler</b>			
Büyük damarlarda	↑(sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	eb
Küçük damarlarda	↑	Eb	eb
Endotel fonksiyonları	↑	Eb	eb
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün hücre üretimi	↑	↔	eb
Sitokin üretimi	↓	↔	eb
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Eb	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
<b>İris kas releksasyonu</b>			
Sfinkter	↑	↑	eb
Dilatör	↑	↔	eb

(↑), stimülasyon; (↔), etki yok; (↓), inhibiston; (eb), bilinmiyor.

#### 1.2.5.5. Ghrelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem

Reprodüktif fonksiyonlar temel olarak hipotalamo-pituiter- gonadal (HPG) aks daki hipotalamik GnRH, hipofizer gonadotropinler (LH, FSH), gonadlardaki seks steroidleri ve peptid hormonlar arasındaki karmaşık etkileşimler ile düzenlenmektedir (111). Ghrelin ve GHS-R 1a’nın insan overinde periyodik olarak

bulunduğu ve hücrel lokalizasyonu poliklonal antikorlar kullanılan immünohistokimyasal metodlarla gösterilmiştir (112). Ovarian hilusdaki interstisyel hücrelerde, genç ve matür CL'da grelin varlığı gösterilmiş ancak herhangi bir aşamadaki ovarian folikülde, yeni gelişmekte olan CL'da ve gerileyen luteal dokuda grelin varlığı gösterilememiştir (113). Ghrelin sinyal sisteminin ligand ve reseptör komponentinin her ikisinde over içerisinde var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rolünün olabileceği fikrine yol açmaktadır. İnsan ve primatlarda ghrelinin reproduktif sistemin kontrolündeki potansiyel etkileri hakkında şu ana kadar çok az bilgi mevcuttur. Ghrelinin insanlarda akut olarak verilmesinden sonra prolaktin sekresyonunda stimülatör cevap oluştuğu gösterilmiştir (114). Foliküler GHS-R1a peptid ekspresyonu folikül büyümesi ile paralellik gösterir (113). Ghrelin sağlıklı kadınlarda ve hayvan deneylerinde hipofiz bezinde pulstil LH sekresyonunu farklı şekillerde baskılar (115). Overektomize dişi ratların hipotalamusuna yerleştirilen eksplantlarla grelinin GnRH salınmasını, prepubertal ve yetişkin ratların estrous sikluslarının farklı safhalarında GnRH ile indüklenen LH salınımını azaltabildiği gösterilmiştir (116). Fareler üzerinde yapılan bu gözlemden elde edilen sonuçlar ghrelinin LH pulsatilitesini etkilediğini ve hipotalamik bölgede gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkisinin olduğunu desteklemektedir. Ghrelinin in vivo olarak FSH sekresyonu üzerine olan etkisi konusunda şu ana kadar kayda değer veri yoktur. Reproduktif aks üzerine santral etkisinin dışında, ghrelinin bir çok bölgede eksprese edildiği ve gonadal seviyede direk olarak spesifik biyolojik etkilerinin olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kültüre domuz folikülleri ile yapılan izole bir çalışmada ghrelin tedavisinin östradiol sekresyonu ve aromataz aktivitesinde artma ve caspase-3 aktivitesinde azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (117). Ghrelin aynı zamanda preimplantasyon dönemindeki embriyonun gelişiminin regüle edebilmektedir. Farelerde kültür ortamında preimplantasyon embriyonun gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (118). Yapılan bir çalışmada ghrelinin spontan veya oksitosinle oluşturulmuş izometrik kontraksiyon durumundaki myometrial liflerde inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (119). Menstrüel fonksiyonların başlaması ve düzenli bir şekilde sürmesi için vucut ağırlığının kritik bir düzeyin üzerine çıkması,

dolayısıyla vucuttaki yağ miktarının belirli bir düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir. Yağ dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karmaşık düzenleyici bir nöroendokrin ağın varlığı dikkati çekmiştir. Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı arttırmak olan NPY'nin ARC'den ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektir. Ghrelin ve leptin, "Ying-Yang" prensibi mekanizması dahilinde de organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotalamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri "feed back" mekanizma ile kontrol edilmektedir. Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder ayrıca gıda kısıtlaması ve enerji azlığında direk etki gösterir. Leptin hipotalamustan NPY salınımını etkilediği böylece reproduktif fonksiyon ve seksüel olgunlaşmada rol oynadığı düşünülmektedir. İyi beslenme koşullarında artan leptin düzeyi NPY aktivitesini baskılar. Leptin ayrıca NPY'yi inhibe edip gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder (120). Obestatin insanlarda kilo alımı ve enerji tüketiminde greline ters etkiler oluşturur (99). Desaçil ghrelin'in yetişkin erkek ratlara akut olarak verilmesi açıl ghrelinin LH sekresyonu üzerine olan inhibe edici etkisine benzer etkiler oluşturmaktadır. Ayrıca tekrarlayan dozlarda desaçil ghrelin uygulamaları, pubertada gonadotropin aksının aktivasyonunun parsiyel süpresyonunda açıl ghrelin kadar etkilidir (121). Obestatin'in reproduktif fonksiyonlara etkisi hakkındaki bilgiler rodentler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bilgiler ile sınırlıdır. Son dönemde yapılan bir çalışmada obestatin in domuz overinde granüloza hücre proliferasyonu, apoptozisi ve progesteron sekresyonunu stimüle ederek granüloza hücre fonksiyonlarını direk olarak kontrol edebileceği belirtilmektedir (122). Ayrıca serum leptin seviyeleri obestatin tedavisinden etkilenmemektedir (123). Normal menstrüel siklusu olan kadınlardaki endometrium dokusundaki ghrelin ekspresyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Menstrüel siklusun proliferatif fazında ve stromal hücrelerde imminohistokimyasal ekspresyonun olmadığını proliferatif fazda zayıf, sekretuar fazda özellikle glandüler hücrelerde şiddetli ekspresyonun olduğunu belirten az sayıda yayın mevcuttur (124, 125).

### 1.2.5.6. Ghrelin Gen Ürünleri ve Malignite

Ghrelinin farklı dokularda ve tümörlerde hücre proliferasyonun düzenleyici etkisi bilinmektedir. Memelilerde over dokusu ovulasyon ve hormonogenez gibi fonksiyonları olan kompleks bir endokrin organdır. Over dokusu hilus, stroma, corpus luteum ve farklı evrelerde ovarian foliküller içeren doku kompartmanından oluşmaktadır. Over dokusu, embriolojik olarak çöломik epitelden köken alan küboid epitelden kolumnar epitele değişen over yüzey epiteli ile çevrilidir. Ovarian fizyolojide ovulasyonda, folikül rüptürü ve postovulatuvar tamir döneminde over yüzey epiteli major rol oynar (126). Ovulasyonda önemli fonksiyonlarının yanında over tümörlerinin gelişmesinde over yüzey epitelinin rol oynadığı düşünülmektedir. Over tümörlerinin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Over dokusunda ghrelin ve onun fonksiyonel reseptörü ekspresyonu gösterilmiştir. Over dokusunda, erken ve matür korpus luteumda ve intertisyel hilusta grelin ekspresyonu gösterilmiştir. Fakat over dokusunda ghrelin sisteminin fonksiyonel rolü tam olarak bilinmemektedir (112).

Erkeklerde gonad dokusunda ghrelin, steroidogenezin düzenlenmesi ve intertisyel leydig hücrelerinde proliferasyonda rol oynar. Malignitelere ve hücre proliferasyonunun otokrin ve parakrin kontrolünde grelinin rolü vardır. Fakat ghrelinin farklı dokularda proliferatif etkileri değişiktir (127). Prostat dokusunda, tiroid kanser hücrelerinde, kardiomyosit H9c2 hücrelerinde ve kültüre adrenokortikal hücrelerde ghrelinin proliferatif etkileri saptanmıştır (127-129).

Bazı tiroid, akciğer, meme kanser hücrelerinde, testis immatür leydig hücrelerinde ghrelinin antiproliferatif etkileri saptanmıştır (128-132).

Bu çalışma: (i) Seröz over tümörlerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonunun araştırılarak (ii) bu peptidlerle hastalığın klinik parametreleri ve prognozu arasında ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji ünitesinde opere edilen ve Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ünitesinde histopatolojik olarak seröz over tümörü tanısı konulan 47 vaka üzerinden gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 21.03.2008 tarih ve 2007-2008/22 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Vakaların dosya, prognoz bilgileri ve arşiv preparatlarına retrospektif olarak ulaşıldı.

### 2.1. Hasta Seçimi ve Takibi:

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde takip edilen 47 olgu dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular üç gruba ayrıldı.

Grup I: Benign seröz tümörlü olgular (n:20),

Grup II: Borderline seröz tümörlü olgular (n:7),

Grup III: Malign seröz tümörlü olgular (n:20).

Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından seröz over tümörü tanısı alan tüm olguların hematoksilen ve eosin ile boyalı preparatları tekrar incelenerek tanılar doğrulandı. Ardından vakaların parafine gömülü doku bloklarından 4 µm kalınlıkta kesitler alındı.

Olguların dosyaları incelenerek; yaş (yıl), gravida (adet), parite (adet), infertilite hikayesi, sigara ve alkol tüketimi, diabetes ve hipertansiyon varlığı, ailede kanser öyküsü demografik bilgiler alındı. Tümörler FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrelendi. Tümörlerin diferansiyon dereceleri, bilateralite oranları, median tümör çapı kaydedildi. Boyu (cm), kilosu (kg), [(VKİ): vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>)], kan basıncı ölçümleri, preoperatif CA 125, CA19-9, CEA düzeyleri kaydedildi. Hastaların son kontrol tarihleri incelenerek nüks izlenmesi ve takip süreleri belirlendi.

### 2.2. İmmunohistokimyasal değerlendirme

Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından seröz over tümörü tanısı alan tüm olguların hematoksilen ve eosin ile boyalı preparatları tekrar incelenerek tanılar tekrar doğrulandı. Ardından olguların ghrelin ve obestatin

ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek için formalin ile fikse parafine gömülü dokulardan poly-l-lysine ile kaplı lamlara minör modifikasyonlar ile ( Lab Vision Corporation, USA ) avidin-biyotin-peroksidaz kompleks ( ABC) tekniği kullanılarak 4 µm kalınlıkta kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C'de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilenden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde 3 farklı absolu alkol ve 3 farklı % 96'lık alkolden geçirilerek kesitler dehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 0,3 Hidrojen Peroksit /metanol ile 10 dakika bloke edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikrodalga fırında citrate buffer ( ph:6) içerisinde 800 W 7+5 dakika ve 640 W 3 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısına gelene kadar bekletildi. Sonra 0,01 m fosfat buffered saline (PBS) ( ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan ultra V blok inkübe edildi. Ardından kesitlere rabbit anti-ghrelin (human)(1/400 dilüe)( Phoenix Inc.) primer antikor 38°C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS 'de yıkanarak biotinylated goat antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS'de yıkandıktan sonra streptavidin- biyotin-peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki defa 5 dakika süre ile PBS 'de yıkandı. Kromogen olarak aminoetil karbazol (AEC) damlatılarak 10 dakika süre renk alıncaya kadar inkübasyona bırakıldı. Çeşme suyunda yıkanarak Mayer Hematoksilen de 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler ultramount ile kapatıldı. Işık mikroskopu altında değerlendirildi. Boyanma skorlanarak değerlendirildi. Obestatin ekspresyonunu saptamak için aynı aşamalardan oluşan immunohistokimyasal yöntemde Anti Obestatin antikor ( Phoenix Inc.) primer antikor olarak uygulandı. Boyanma şiddetine göre olgular;

0: boyanma yok

1: az boyanma

2: orta yoğunlukta boyanma

3: kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir.

### **2.3. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart deviasyon, şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA post hock test olarak tukey's testleri kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



### 3. BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında grup I, grupII ve grup III arasında yaş ortalamaları (42.45±14.26, 42.28±12.31 ve 55.05±14.90 ) saptandı. Grup I'de en genç hasta 18 yaşında, en yaşlı hasta 67 yaşında idi. Grup II'de en genç hasta 28, en yaşlı hasta 61 yaşında idi. Grup III 'de en genç hasta 28, en yaşlı hasta 79 yaşında idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Grupların toplam yaş ortalaması 47,78±15.34 en genç hasta 18, en yaşlı hasta 79 yaşında idi. Grupların gravide ve parite sayısı karşılaştırıldığında; gravide (4.00±3.00, 2.40±3.50 ve 5.10±3.90 ), parite (3.40±2.50, 1.50±2.10 ve 4.90±3.50) olarak saptandı. Gravide açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptanmadı (p>0.05). Parite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). VKİ, grup I, grup II ve grup III' de sırasıyla ortalama değerleri (28.46±4.61, 28.80±8.10 ve 26.32±3.90) olarak hesaplandı. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). (Tablo 3)

**Tablo 3.** Grupların demografik özellikleri.

	<b>GrupI(n =20)</b>	<b>GrupII (7)</b>	<b>GrupIII(20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	42.45±14.26	42.28±12.31	55.05±14.90	0.017
<b>Gravide (adet)</b>	4.00±3.00	2.40±3.50	5.10±3.90	0.218
<b>Parite (adet)</b>	3.40±2.50	1.50±2.10	4.90±3.50	0.041
<b>VKİ (kg /m<sup>2</sup>)</b>	28.46±4.61	28.80±8.10	26.32±3.90	0.321

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

(n: olgu sayısı)

Gruplar diabet, hipertansiyon ve menapoz varlığı açısından karşılaştırıldı. Toplam 47 seröz over tümörlü olgunun 7 sinde diabet vardı (%14,9) . Gruplar arasında diabet varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Toplam 47 olgunun 12'sinde hipertansiyon vardı (%25,5). Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). 47 olgunun 21'i menopozda idi (%44,7). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p<0.05). (Tablo 4)

**Tablo 4.** Grupların risk faktörleri.

	<b>Grup I(n =20)</b>	<b>Grup II(n =7)</b>	<b>GrupIII(20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Diabet var</b>	2	1	4	0,688
<b>Diabet yok</b>	18	6	16	
<b>Hipertansiyon var</b>	5	1	6	0,726
<b>Hipertansiyon yok</b>	15	6	14	
<b>Menopoz var</b>	5	2	14	0,009
<b>Menopoz yok</b>	15	5	6	

(Ortalama  $\pm$  standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0.05$ )

(n: olgu sayısı)

Grupların preoperatif tümör markerleri karşılaştırıldı. Grup I, grup II ve grup III de ortalama CA 125 değeri ( $17.32\pm 4.44$ ,  $23.52\pm 16.19$  ve  $252.58\pm 87.90$ ) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Grup I, grup II ve grup III' de ortalama CA 19-9 değeri ( $8.98\pm 1.40$ ,  $14.96\pm 9.29$  ve  $13.93\pm 3.64$ ) saptandı. CA19-9 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup I, grup II ve grup III' de ortalama CEA değeri ( $1.46\pm 0.27$ ,  $1.27\pm 0.27$  ve  $1.28\pm 0.21$ ) saptandı. CEA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5.** Grupların preoperatif tümör markerleri

	<b>GrupI(n =20)</b>	<b>GrupII (7)</b>	<b>GrupIII(20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>CA 125</b>	$17.32\pm 4.44$	$23.52\pm 16.19$	$252.58\pm 87.90$	0.011
<b>CA 19-9</b>	$8.98\pm 1.40$	$14.96\pm 9.29$	$13.93\pm 3.64$	0.424
<b>CEA</b>	$1.46\pm 0.27$	$1.27\pm 0.27$	$1.28\pm 0.21$	0.848

(Ortalama  $\pm$  standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0.05$ )

(n: olgu sayısı)

Grupların median tümör çapları hesaplandı. Grup I, grup II ve grup III' de median çap ortalaması ( $7.35\pm 3.48$ ,  $9.28\pm 4.39$  ve  $11.05\pm 4.08$ ) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6.** Grupların median tümör çapları.

	<b>GrupI(n =20)</b>	<b>GrupII (7)</b>	<b>GrupIII(20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Median çap</b>	7.35±3.48	9.28±4.39	11.05±4.08	0.016

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık P<0.05)

(n: olgu sayısı)

Gruplar bilateralite oranları belirlendi. Grup I'de % 15, grup II'de % 14 ve grup III'de % 65 oranında bilateralite saptandı. (Tablo 7)

**Tablo 7.** Grupların bilateralite oranları

	<b>GrupI(n=20)%</b>	<b>GrupII (7)%</b>	<b>GrupIII(20)%</b>
<b>Bilateralite</b>	3 (15)	1(14)	13(65)
<b>Unilateralite</b>	17 (85)	6(85)	7(35)

(n: olgu sayısı)

Evrelendirme cerrahisi sonrası olgular FIGO evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde grup III'de 5 hasta evre I (%25) , 3 hasta evre II (%15), 11 hasta evre III (%55,) 1 hasta evre IV (%5) saptandı. Grup III'de olgular en yüksek oranda (%55) evre III sınıfında idi. Grup II 'de tüm olgular evre I sınıfında idi (%100). Tümör grade'i Grup II ve grup III olgularda karşılaştırıldı. (Tablo 8, Tablo 9).

**Tablo 8.** Grupların evrelendirilmesi

<b>Evre</b>	<b>Grup II(n:7) (%)</b>	<b>Grup III(n:20) (%)</b>
<b>I</b>	7 (100)	5 (25)
<b>II</b>	0	3 (15)
<b>III</b>	0	11 (55)
<b>IV</b>	0	1(5)

(n: olgu sayısı)

**Tablo 9.** Grupların grade sınıflaması

Grade	Grup II(n:7) (%)	Grup III(n:20) (%)
I	3 (42)	3(15)
II	2(29)	4 (20)
III	2(29)	13 (65)

(n: olgu sayısı)

Grupların prognoz bilgileri takip süresi ve nüks oranları karşılaştırıldı. Grup II'de ortalama takip süresi;  $1,8 \pm 1,06$  yıl ve Grup III'de ortalama takip süresi;  $2,0 \pm 1,07$  yıl olarak saptandı. Grup II de 1 hastada nüks izlendi (%14). Grup III de 9 hastada nüks izlendi.(%45) İstatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). (Tablo 10)

**Tablo 10.** Grupların nüks varlığı

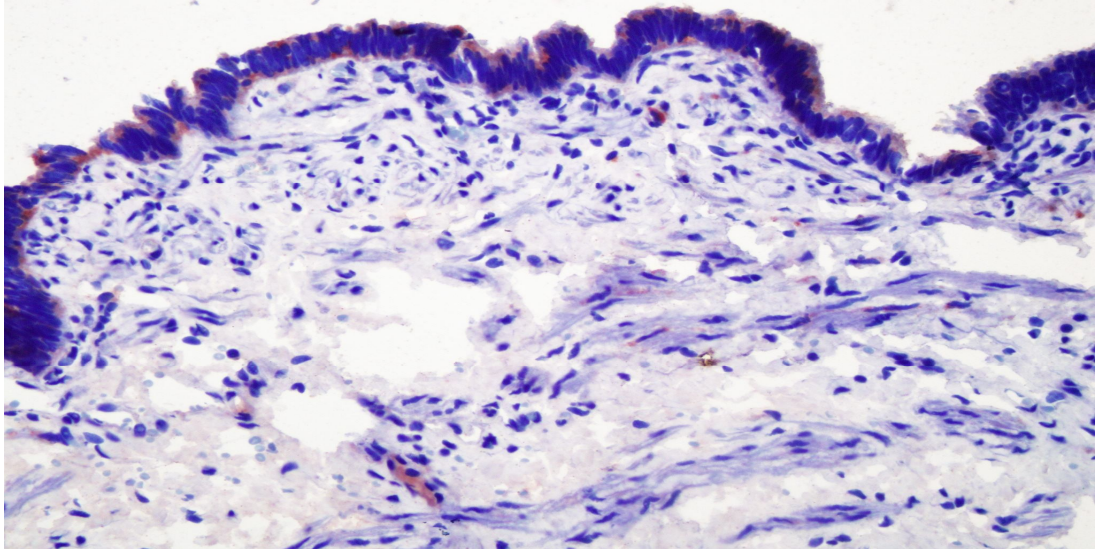
	Grup I (n:20)	Grup II (n:7)	Grup III(n:20)	P değeri
Nüks var	0	1	9	0,159
Nüks yok	20	6	11	

(İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$ )

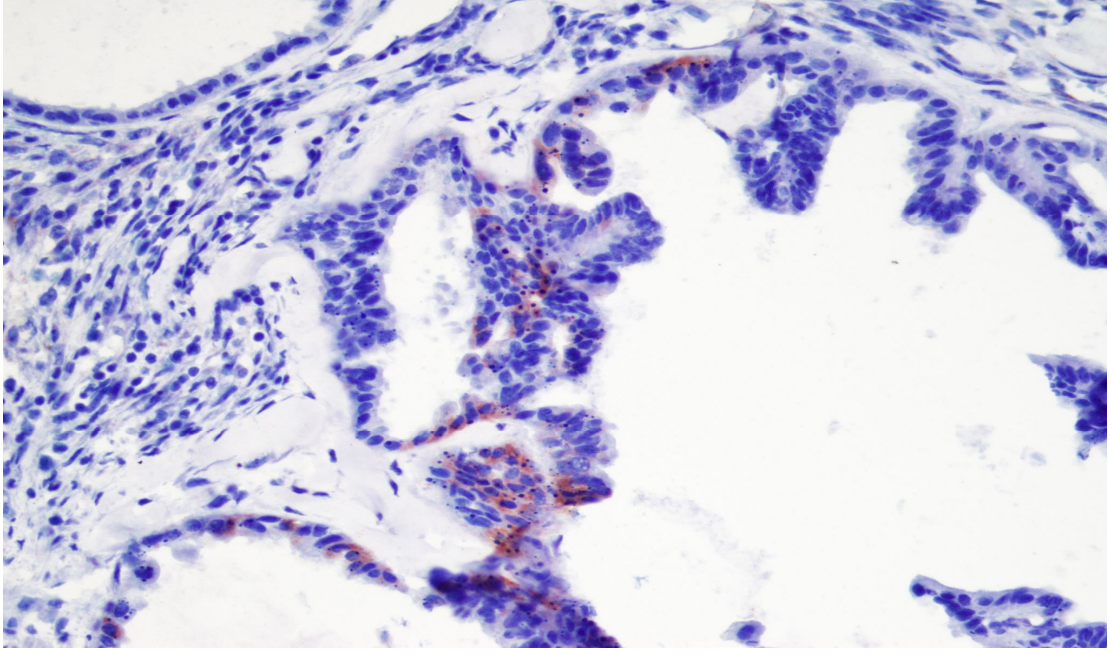
(n: olgu sayısı)

### 3.1. İmmunohistokimya:

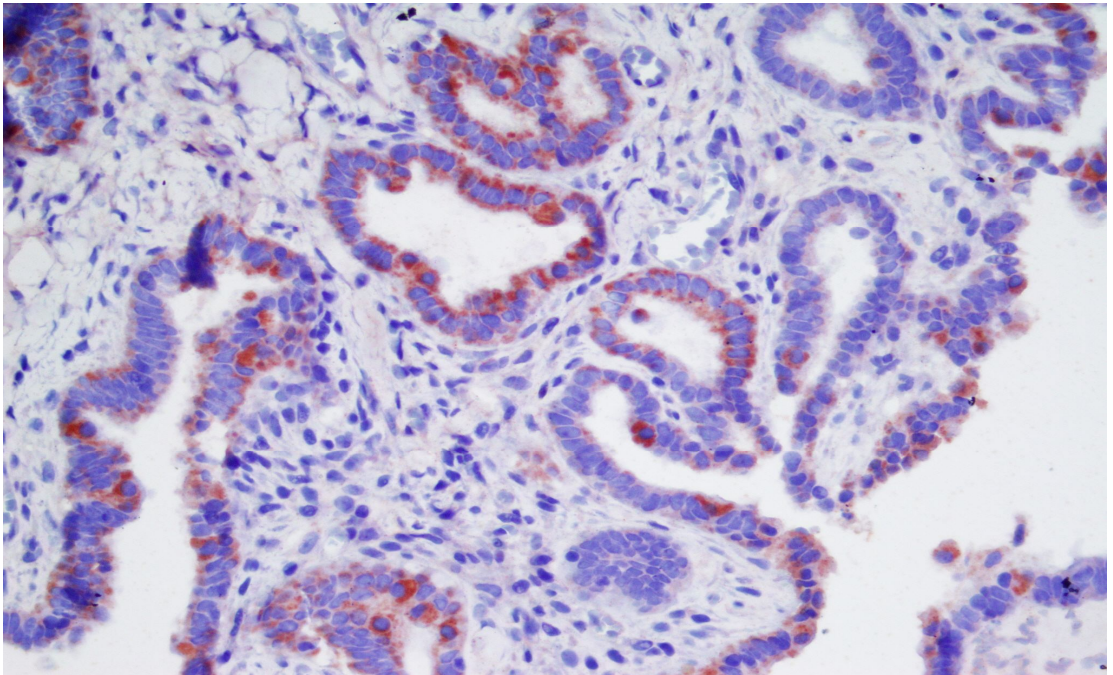
Yapılan analizler sonucunda grup I, grup II ve grup III olgulardaki hem ghrelin hem de obestatin ekspresyonunun gözlemlendi. (Şekil 3-a,3-b,3-c,4-a,4-b,4-c)



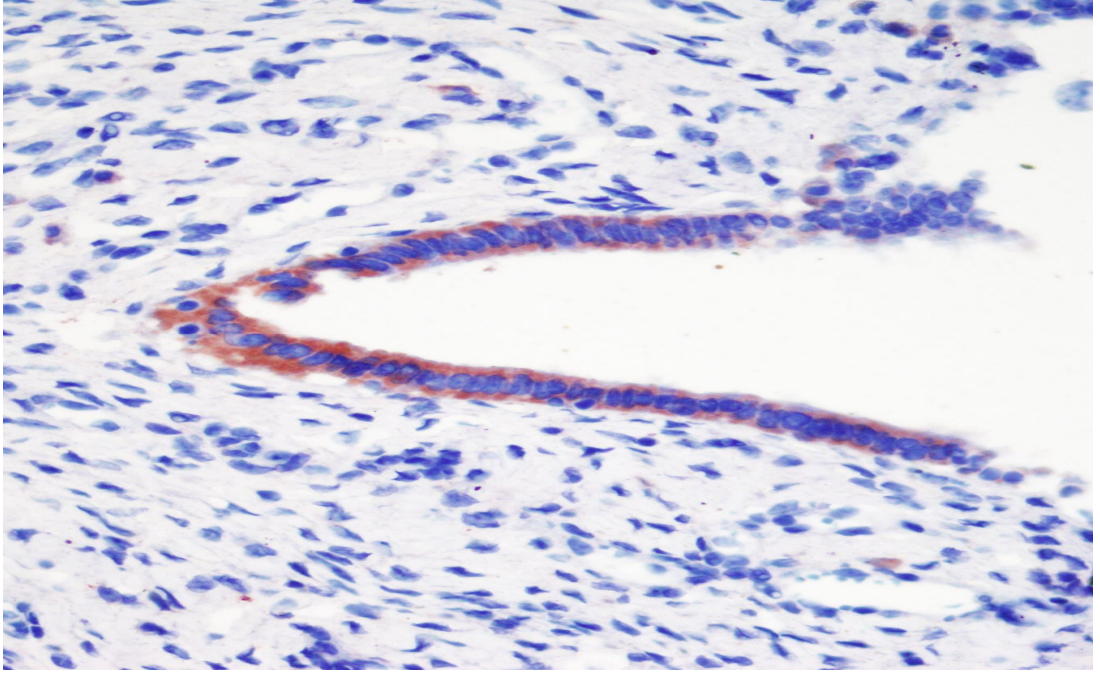
**Şekil 3-a:** Grup I Benign seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)



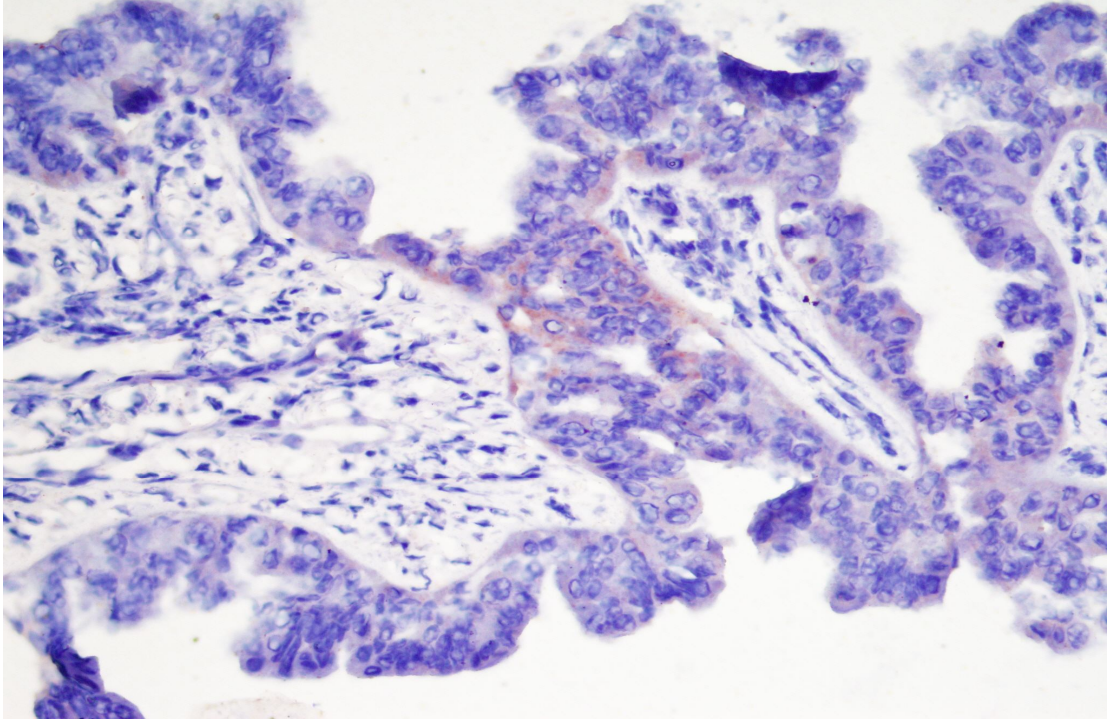
**Şekil 3-b:** Grup II Borderline seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)



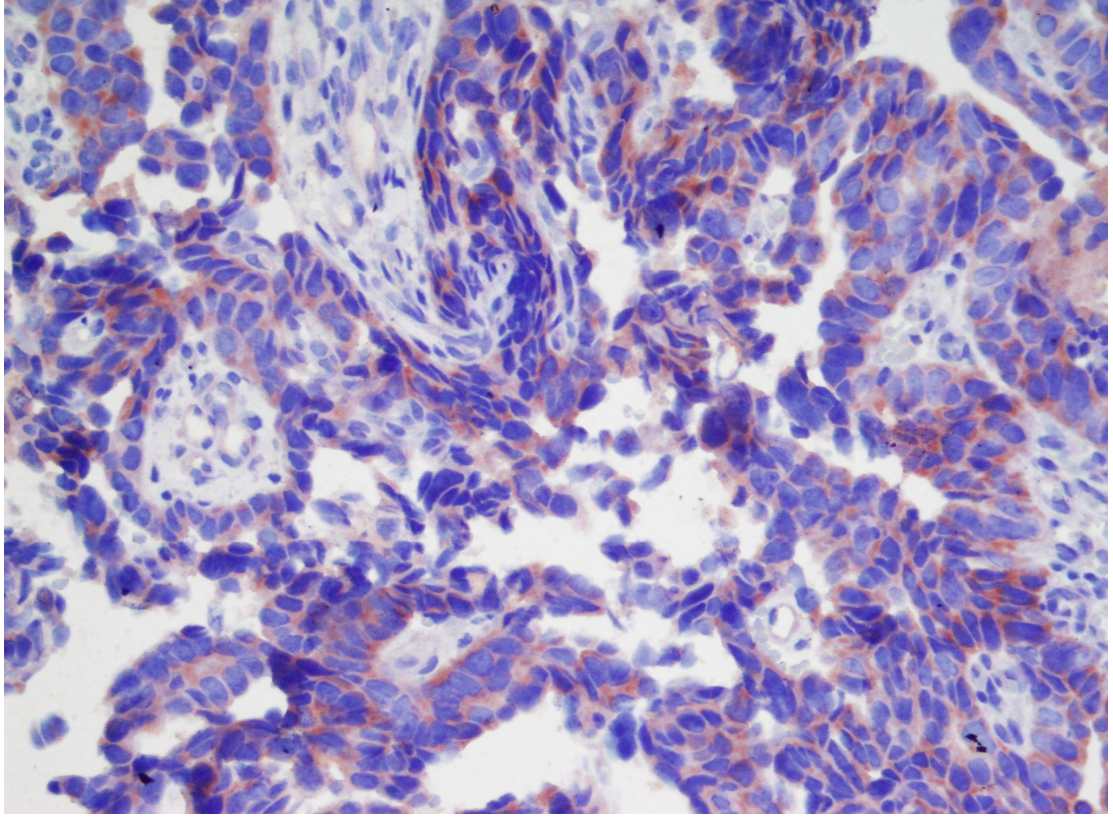
**Şekil 3-c:** Grup III Malign seröz tümör, epitelde güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)



**Şekil 4-a:** Grup I Benign seröz tümör, güçlü yoğunlukta pozitif obestatin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)



**Şekil 4-b:** Grup II Borderline seröz tümör, güçlü pozitif obestatin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)



**Şekil 4-c:** Grup III Malign seröz tümör, güçlü pozitif obestatin ekspresyonu izlenmektedir. (x400)

Gruplar ghrelin ve obestatin ekspresyonu göre karşılaştırıldığında; grup I, grup II ve grup III ortalama ghrelin ekspresyonu ( $2.35 \pm 1.8$ ,  $1.8 \pm 1.8$ ,  $1.4 \pm 2.1$ ) olarak saptandı .Gruplar arasında ghrelin ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0.05$ ). Grup I, grup II ve grupIII 'de ortalama obestatin ekspresyonu ( $1.4 \pm 0.8$ ,  $1.7 \pm 0.9$ ,  $1.5 \pm 1.1$ ) saptandı. Gruplar arasında obestatin ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). (Tablo 11)

**Tablo 11.** İmmunohistokimyasal olarak grupların ghrelin ve obestatin ekspresyonu

	<b>GrupI(n =20)</b>	<b>GrupII (7)</b>	<b>GrupIII(20)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Grelin</b>	$2.35 \pm 1.8$	$1.8 \pm 1.8$	$1.4 \pm 2.1$	0,018
<b>Obestatin</b>	$1.4 \pm 0.8$	$1.7 \pm 0.9$	$1.5 \pm 1.1$	0,370

(İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$ )

(n: olgu sayısı)

Grup III' deki olguların evrelere göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu karşılaştırıldı. Evre I, evre II, evre III ve evre IV'de ortalama ghrelin ekspresyonu

derecelendirilmesi ( $1.9 \pm 1.6$ ,  $1.4 \pm 3.2$ ,  $1.1 \pm 0.8$ , ve  $0$  ) saptandı. Evre I, evre II, evre III ve evre IV’de ortalama obestatin ekspresyonu derecelendirilmesi ( $1.6 \pm 1.2$ ,  $1.4 \pm 2.1$ ,  $1.1 \pm 0.8$  ve  $1.1 \pm 0.4$ ) saptandı. Grup III olgular nüks varlığına göre karşılaştırıldı. Ghrelin ve obestatin ekspresyonu nüks olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık görülmedi. ( $p > 0.05$ ). (Tablo 12, Tablo 13).

**Tablo 12.** Grup III’ deki olguların evrelere göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu karşılaştırıldı.

Evre	GrupIII(n :20)	Ghrelin	P değeri	Obestatin	P değeri
<b>I</b>	5	$1.9 \pm 1.6$		$1.6 \pm 1.2$	
<b>II</b>	3	$1.4 \pm 3.2$	0,362	$1.4 \pm 2.1$	0,577
<b>III</b>	11	$1.1 \pm 0.8$		$1.1 \pm 0.8$	
<b>IV</b>	1	0		$1.1 \pm 0.4$	

(İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$ )

(n: olgu sayısı)

**Tablo 13.** Grup III’ deki olguların nüks varlığına göre göre ghrelin ve obestatin ekspresyonu

	Ghrelin	P değeri	Obestatin	P değeri
<b>Nüks var</b>	$1.5 \pm 1.9$		$1.7 \pm 1.8$	
<b>Nüks yok</b>	$1.8 \pm 2.3$	0,857	$1.6 \pm 2.7$	0,555

(İstatistiksel anlamlılık  $P < 0.05$ )

(n: olgu sayısı)



#### 4. TARTIŞMA

Over kanserleri, jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortaliteye sahip olmaları nedeni ile önem taşımaktadır. Over kanserinin etiyolojisi halen net olarak bilinmemektedir. Hastalığın etiyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmektedir.

Olgularımızda malign over kanseri ortalama görülme yaşı  $55.05 \pm 14.90$  saptandı. Malign grup, benign ve borderline gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlendi. Benign grup yaş ortalaması  $42.45 \pm 14.26$ , borderline grup yaş ortalaması  $42.28 \pm 12.31$  idi. Malign grup, benign ve borderline gruptan anlamlı olarak daha ileri yaşta görülmekte idi. Tüm olguların yaş ortalaması  $47.78 \pm 15.34$  idi. Literatürdeki çalışmalarda over kanserinin % 85'inin 50 yaş üzerinde saptanmış (133). Diğer bir çalışmada over kanserinin yaş ortalaması  $52 \pm 13$  yıl olarak bulunmuştur (134). Sonuç olarak kliniğimizde opere edilen olguların malign grupta demografik özelliklerinden yaş ortalaması diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. Over kanseri epidemiyolojisinde ileri yaşın risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda seröz over tümörlü olguların benign gruptan malign gruba gidildikçe yaş ortalamasının anlamlı olarak artması ileri yaşın risk faktörü olmasını desteklemektedir.

Olguların gravide ve parite değerlerinde parite değerinde malign grupta anlamlı farklılık izlendi. Literatürde parite ile over kanserleri arasındaki ilişki incelendiğinde artan parite ile azalan over kanseri riski dikkati çekmektedir (135). Fathalla'nın kesintisiz ovulasyon teorisi ile ovulasyonun over yüzey epitelinde hasar ve tamir mekanizmasının fizyolojik sürecinde oluşan mutasyonların daha yüksek oranda over kanserine yol açabileceği; gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin over kanseri için koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada artan parite ile over kanseri oranında azalma gözlenmemiştir, malign grupta parite sayısı anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek saptanmıştır. Yüksek parite, olguların ileri yaşta olması, gelişmekte olan ülkelerde doğurganlık oranlarına bağlı yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Olgular vücut kitle indeksine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürdeki bir çalışmada over kanseri ile vücut kitle indeksi arasında ilişki saptanmamıştır (136).

Grupların risk faktörleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda diyabet ve hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Menapozal durum karşılaştırıldığında 47 olgunun 21'i (% 44,7) menopozda idi. Gruplar karşılaştırıldığında Grup III 'de 20 olgunun 14'ü (%70) menopozda idi. Malign seröz tümörlü olgular benign ve borderline tümörlü olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Grup III olgularda menopoz oranı anlamlı olarak yüksekti. Yen ve ark. (22) yaptığı çalışmada menopozun over kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Zhang ve ark. (137) yaptığı çalışmada postmenopozal kadınlar premenopozal kadınlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte over kanseri riskinin 1,48 kat arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada grup III olgularda literatür ile uyumlu olarak menopoz varlığı ile over kanseri riskinin artmış olduğu görülmektedir.

Over kanserinde semptomları sıklıkla non spesifik olması nedeniyle hastaların yaklaşık %60'ında pelvik ve abdominal kaviteye yayılım gözlenip ileri evrede saptanırlar (138). Hastalar cerrahi evrelerine göre değerlendirildiğinde grup III 'deki olgularımızın %25'i evre I bulunurken, sırasıyla evre II, evre III ve evre IV tespit edilenlerin olgular %15, %55 ve %5 oranında saptandı. Literatürde çalışmamızla benzer oranlar mevcuttur. Çalışmalarda evre I, II III ve IV hastaları sırasıyla % 17-21, % 7-10, % 49-52 ve % 20-24 oranında saptanmışlardır (139, 140). Literatür ile uyumlu olarak grup III' deki olgular % 60 oranında ileri evrede idi.

CA125 düzeyleri başta epitelial olmak üzere ileri evre over kanserlerinin %90'nında yükselmiş (>35U/ml) olarak tespit edilmektedir (141). Çalışmamızdaki veriler bu bilgiler ışığında yorumlandığında tümör dokusundan eksprese olan CA125 antijenin malign grupta anlamlı olarak yüksek olduğu hastalığın evresi ile ilişkili olduğu saptandı. şekilde yaşam sürelerinin kısa oluşu literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda benign, borderline ve malign seröz over tümörlü olgularda ghrelin ve obestatin ekspresyonu araştırıldı ve bu moleküler ekspresyon ile olguların klinik parametreler ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca önceki çalışmalardan farklı olarak olguların ghrelin ve obestatin ekspresyonu ile klinik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu yönüyle çalışmamız literatürde ilk olma özelliğine sahiptir.

Jinekolojik onkolojide jinekolojik kanserlerden en yüksek mortalite oranına sahip olan over kanserinin etyolojisi halen bilinmemektedir. Hastalığın etyolojisinde öne sürülen teorilere ek olarak ghrelin ve GHS-R 1a'nın her ikisinde insan overinde periyodik olarak bulunduğu gösterilmesi bu peptidlerin overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır (112).

Literatürde, çalışmamızın tasarımına uyan, sonuçlarımızla karşılaştırılabilir benzer bir çalışma vardı.. Bu yüzden tartışmamızı bu çalışma ve ghrelin ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar ışığında yapacağız.

Over kanserinde ghrelin ekspresyonu ilk olarak Gaytan ve ark. (113) tarafından saptanmıştır. Normal over dokusu, malign over tümörlü dokular immunohistokimyasal yöntem ile ghrelin ekspresyonu ölçülmüştür. Araştırmacılar seröz kistadenom ve mikst kistadenomda şiddetli boyanma gözlenirken seröz kist adenokarsinomda düşük grade de zayıf boyanma izlerken, yüksek grade de boyanma izlememişlerdir. Müsinöz kistadenokarsinom, endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinomda ghrelin ekspresyonu izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda benign, borderline ve malign seröz over tümörlü olgularda ghrelin ekspresyonu izlendi. Boyanma şiddetine göre gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. Gaytan ve ark. (113) 5 seröz kistadenom, 3 düşük grade seröz kistadenomkarsinom ve 3 yüksek grade seröz kistadenokarsinom üzerinde çalışmış olması nedeni ile gruplardaki ghrelin ekspresyonunun belirlenmesi için olgu sayısının daha fazla olması gerektiği vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda 20 seröz, 7 borderline ve 20 malign seröz over tümörü incelenerek tüm gruplarda ghrelin ekspresyonu saptandı. Benign gruptan malign gruba doğru gidildikçe ghrelin ekspresyonu azalmıştır. Tüm gruplarda ghrelin ekspresyonu izlenmiştir. Ghrelinin seröz over tümörlerinde benign gruptan malign gruba ilerledikçe ekspresyonun anlamlı olarak azalması, ghrelinin seröz over tümörlerinde antiproliferatif etkileri olabileceği düşündürmektedir. Diğer malignitelerde ghrelin ekspresyonuna bakıldığında ghrelinin proliferatif ve antiproliferatif etkileri dokular arasında farklılık göstermektedir (127). Prostat dokusunda, tiroid kanser hücrelerinde, kardiomyosit H<sub>9</sub>C<sub>2</sub> hücrelerinde ve kültüre adrenokortikal hücrelerde ghrelinin proliferatif etkileri saptanmıştır (127-129). Bazı

tiroid, akciğer, meme kanser hücrelerinde, testis immatür leydig hücrelerinde ghrelinin antiproliferatif etkileri saptanmıştır (128–132). Over dokusunda ghrelinin gösterilmiş olması ve seröz kistadenom ve iyi diferansiye seröz karsinomda ghrelin ekspresyonu gösterilen çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda benign seröz tümörlü olgularda güçlü ghrelin ekspresyonu izlendi. Borderline seröz tümörlerde ghrelin ekspresyonu orta yoğunlukta, malign grupta az yoğunlukta ghrelin ekspresyonu izlendi.

Obestatin ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Grup III olgular evrere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Erken evrelerde ghrelin ekspresyonu daha fazla bulundu. Benign gruptan malign gruba doğru ghrelin ekspresyonu azalmakta idi, malign grupta evre ilerledikçe ghrelin ekspresyonunda azalma görülmekte idi.

Sonuç olarak ghrelin ekspresyonunun benign grupta anlamlı olarak yüksek seyretmesi ve evreler arasında ekspresyonun anlamlı olarak değişmesi ghrelinin, seröz over tümörlerinde gelişiminde anti proliferatif etkilere neden olabileceğinin düşündürmektedir. Overdeki neoplastik transformasyonda ghrelin ve obestatinin olası etkilerinin belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 1996; 3: 120-129.
2. Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.
3. Berek JS. Anatomi ve Embrioloji. Erk A (editor). *Novak Jinekoloji*. 13. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 101-103.
4. Davies DV, Coupland RE. Female Genital Organs. Gray H ( editor). *Gray's Anatomy*. 34th ed. London: Longmans, 1972: 851-852.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
6. Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 23: 200-207.
7. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
8. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1099-1105.
9. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer* 1999; 86: 2517-2524.
10. Nguyen HN, Averette HE, Janicek M. Ovarian carcinoma: A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer* 1994; 74: 545-555.
11. Smith SA, Richards WE, Caito K, Hanjani P, Markman M, DeGeest K, Gallion HH. BRCA1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 586-592.

12. Wong C, Hempling ER, Piver SM, Natarajan N, Metlin JC. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 372-376.
13. Vasama-Neuvonen K, Pukkalo E, Paakkulainen H, Mutanen P, Weiderpass E, Boffetta P, et al. Ovarian Cancer and Occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med* 1999; 36: 83-89.
14. Yarbrow CH, Frogge MH, Goodman M (editors). Dynamics of Cancer Prevention. *Cancer Nursing Principle and Practice*. Sixth Edition, Boston: Jones Marlett, 2005; 5: 104-105.
15. Atasü T, Sahbay S. Overin Malign Hastalıkları. Atasü T (editor). *Jinekoloji*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1990: 348-384.
16. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, Gentile A, Fasoli M. Alcohol and epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1025-1030.
17. Banks E. The Epidemiology of Ovarian Cancer. Bartlett JMS (editor). *Methods in Molekuler Medicine*. New Jersey: Humana Press, 2000; 62: 310-317.
18. Piver MS, Frank TS. Epidemiology of Ovarian Cancer. Altchek A, Deligdisch L (editors). *Diagnosis and Management of Ovarian Disorders*. Norton: Academic Press, 2003: 467-476.
19. Riman T, Dickman WP, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson MC, Persson R. Risk Factors for Epithelial Borderline Ovarian Tumors: Results of a Swedish Case-Control Study. *J Gynecol Oncol* 2001; 83: 575-585.
20. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 337-341.
21. Kramer JL, Greene MH. Epidemiology of Ovarian Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancers. Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, Guim MA, Thomas G (editors). *Gynecologic Cancer Controversies in Management*. USA, 2004: 327-337.

22. Yen M, Yen LB, Bai C, Lin SR. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case control study in a low-incidence population. *J Gynecol Oncol* 2003; 89: 318-324.
23. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66: 499-507.
24. Artini PG, Fasciani A, Cela V, Battaglia C, de Micheroux AA, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Fertility drugs and ovarian cancer. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 59-68.
25. Ness BR, Grisso AJ, Klapper J, Schlesselman JJ. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptif. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 233-241.
26. Parazzini F, Chiaffarino F, Negri E, Surace M, Benzi G, Franceschi S, et al. Risk factors for different histological types of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 431-436.
27. Grag PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 472-479.
28. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk: II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717-721.
29. Parrott JA, Doraiswamy V, Kim G, Mosher R, Skinner MK. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 172: 213-222.
30. Tavassoli FA, Devilee P (editors). WHO Histological Classification of Tumours of the ovary. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital organs. Lyon: IARC Press, 2003: 113-145.
31. Tuncer ZS, Aypar S, Ayhan A. Borderline ovarian epithelial neoplasia. *The Turkish Journal of Cancer* 1996; 26: 70-3.

32. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-2664.
33. Rosai J (editor). Female reproductive system. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, 9th ed, Mosby, 2004; 19: 1659-1681.
34. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (editors). The female genital tract. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 7th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 22: 1059-1118.
35. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 232-239.
36. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005; 58: 308-312.
37. Fields MM, Chevlen E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10: 77-81
38. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust* 1995; 162: 408-410.
39. Popp LW, Gaetje R, Stoyanov M. Accuracy of bimanual palpation versus vaginosonography in determination of the measurements of pelvic tumors. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 252: 197-202.
40. Buckshee K, Temsu I, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 51-57.
41. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 788-793.
42. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian



- cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360-365.
43. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
  44. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-420.
  45. Colombo N, Pecorelli S. What have we learned from ICON1 and ACTION? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 140-143.
  46. Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG. Prognosis of 2800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-1994 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 777-81.
  47. Shimizu Y, Hasumi K. An overview of new prognostic factors for ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 40-47.
  48. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumours of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331-1345.
  49. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2752-2756.
  50. Mc Kee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426-434.
  51. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in

- normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
52. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995.
  53. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo C.W, Rauch R, Klein C, et al. Apeptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–999.
  54. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 995–2000.
  55. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64–70.
  56. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432–40.
  57. Yavuz A. Polikistik over sendromlu kadınlarda grelin ve obestatinin serum ve tükürük düzeylerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2008.
  58. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 325-338.
  59. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.

60. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
61. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
62. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 279: 909-913.
63. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907.
64. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69.
65. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001; 25: 56-62.
66. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 7-35.
67. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006; 66: 81-88.
68. Dun SL, Brailoiu GCBE, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Distribution and biological action of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006; 191: 481-489.
69. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in

- healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6–9.
70. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077–1080.
  71. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology* 2007; 148: 2355–2362.
  72. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313–323.
  73. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo C-W, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 11: 996–999.
  74. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 245–247.
  75. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating Preprandial Ghrelin to Obestatin Ratio Is Increased in Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1875–1880.
  76. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 2005; 146: 2255–2264.
  77. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748–2752.

78. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988–2991.
79. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 470–476.
80. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1289–1297.
81. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007; 12: 276–288.
82. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure–activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 42–46.
83. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 986–994.
84. Poykko S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia* 2003; 46: 455-458.
85. Kato M, Sakuma Y. The effect of GHRP-6 on the intracellular Na<sup>+</sup> concentration of rat pituitary cells in primary culture. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 795-800.
86. Moechars DI, Depoortere B, Moreaux B, de Smet I, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006; 131: 1131–1141.

87. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2007; 315: 766–769.
88. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 21–25.
89. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006; 404: 222–226.
90. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodríguez Pacheco F, García-Navarro S, Casanueva FF, et al. Intracellular signalling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology* 2003; 144: 5372–5380.
91. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3450–3453.
92. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290: 1289–1297.
93. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology* 2003; 146: 355–364.
94. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 637–643.
95. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 361-367.
96. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003; 991: 26-33.

97. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S, Uchiyama M, et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish. *Peptides* 2006; 27: 2321–2325.
98. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 2306–2314.
99. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648–1653.
100. Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007; 141: 1–7.
101. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 13–15.
102. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 264–269.
103. Pénicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458–462.
104. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4268–4272.
105. Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept.* 2008; 146: 230-237.

106. Heijboer AC, Van den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006; 49: 732–738.
107. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1055–1060.
108. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, et al. Obestatin promotes survival of pancreatic-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.
109. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M.R, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: 228–235.
110. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004; 145: 234–242.
111. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors. Fauser BCJM ( editor). *Reproductive Medicine, Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. New York, NY: Parthenon Publishing 2003: 225–244.
112. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol and Metab* 2003; 88: 879–887.
113. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, et al. Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct



- derivatives, and ovarian tumors. *J Clin Endocrinol and Metab* 2005; 90: 1798–1804.
114. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Rev* 2004; 25: 426–457.
  115. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro VM, Barreiro ML, Castellano JM, Aguilar E, et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies. *Neuroendocrinology* 2005; 82: 245–255.
  116. Lanfranco F, Boneli L, Broglio F, Me E, Baldi M, di Bisceglie C, et al. Ghrelin inhibits LH pulsatility in humans. *Proceedings of the 88 th Endocrine Society Meeting, Boston, 2006: 3–807.*
  117. Rak A, Gregoraszcuk EL. Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 221-227.
  118. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al. Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro, *Endocrinology* 2003; 144: 2623–2633.
  119. Hehir MP, Glavey SV, Morrison JJ. Uterorelaxant effect of ghrelin on human myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 323-325.
  120. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, Deutscher J, Kiess W. Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 121-127.
  121. Martini AC, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro VM, Vigo E, Vazquez MJ, et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and un-acylated ghrelin upon luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology* 2006; 147: 2374–2382.

122. Mészárosová M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2008; 108: 196-207.
123. Zhang Z, Zou DJ, Chen Y, Wang M, Wu J, Guo Z.F. Obestatin inhibits proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Acad J Second Mil Med Univ* 2007; 28: 929–932.
124. Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, et al. Ghrelin and Decidualization of Stromal Cells. *The J Endocrinol Metab* 2003; 88: 2335–2340.
125. Tawadros N, Salamonsen LA, Dimitriadis E, Chen C. Facilitation of decidualization by locally produced ghrelin in the human endometrium. *Molecular Human Reproduc* 2007; 13: 483–489.
126. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: Biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001; 22: 255-288.
127. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. The potential autocrine paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 113-122.
128. Cassoni P, Papotti M, Catapano F, Ghe R, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Specific binding sites for synthetic growth hormone secretagogues in non-tumoral and neoplastic human thyroid tissue. *J Endocrinol* 2000; 165: 139-146.
129. Andreis PG, Malendowicz LK, Trejter M, Neri G, Spinazzi R, Rossi GP, Nussdorfer GG. Ghrelin and growth hormone secretagogue receptor are expressed in rat adrenal cortex: evidence that ghrelin stimulates the growth, but not the secretory activity of adrenal cells. *FEBS Lett* 2003; 536: 173-179.
130. Barreiro ML, Gaytan F, Castellano JM, Suominen JS, Roa J, Gaytan M, et al. Ghrelin inhibits the proliferative activity of immature Leydig cells in vivo and regulates stem cell factor messenger RNA expression in rat testis. *Endocrinology* 2004; 145: 4825-4834.

131. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1738–1745.
132. Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Marrocco T, Deghenghi R, Ghigo E, et al. The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology* 2002; 143: 484–491.
133. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993; 71: 537-544.
134. Öge T. Over Kanserinde Epidemiyolojik ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2006.
135. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 783-795.
136. Anderson PJ, Ross AJ, Folsom RA. Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer. *J Am Cancer Soc* 2004; 20: 1515-1518.
137. Zhang M, Lee HA, Ve Binns WC. Reproductive and dietary factors for epithelial ovarian cancer in China. *J Gynecol Oncol* 2004; 92: 320-326.
138. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. *Cancer* 1985; 56: 2727-2732.
139. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 21-27.

140. Board RE, Bruijns CT, Pronk AE, Ryder WD, Wilkinson PM, Welch R, et al. Stage- and CA125-related survival in patients with epithelial ovarian cancer treated at a cancer center. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1: 18-24.
141. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-285.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1981’de Elazığ’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ’da tamamladım. 1998 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2004 yılı Kasım ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizcedir.