



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ORAL LÖKOPLAKİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMDA GHRELİN DÜZEYLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Gül KAÇMAZ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2016



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ DİŞ ve ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ORAL LÖKOPLAKİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMDA GHRELİN DÜZEYLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Gül KAÇMAZ

UZMANLIK TEZİ

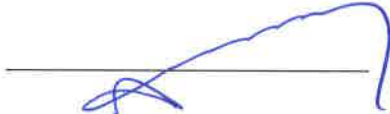


Doç. Dr. İlker ÖZEÇ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2016

“ORAL LÖKOPLAKİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA, GHRELİN DÜZEYLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı **Uzmanlık Tezi**, jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında **Uzmanlık tezi** olarak kabul edilmiştir.

	AD SOYAD	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Alper ALKAN	
Üye	Prof. Dr. Hasan YELER	
Üye	Doç. Dr. İlker ÖZEÇ	

ONAY

Bu tez çalışması, 07.11.2016 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
DEKAN V.



Annem Aynur Fikirli ve babam Yusuf Fikirli'ye ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. İlker ÖZEÇ'e tez konumun seçilmesi, planlanması ve yürütülmesindeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmamın örneklerinin seçilmesi, immünohistokimyasal boyama ve boyanmanın değerlendirilmesi aşamalarındaki yardımlarından dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice Reyhan EĞİLMEZ'e ve Prof. Dr. Fahrettin GÖZE'ye,

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a,

İmmünohistokimyasal boyama sırasında emeği geçen Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvar Sorumlu Teknikeri Serkan ÇELİKGÜN'e,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgi ve fedakarlıklarıyla en büyük destekçim olan aileme,

Sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Melih KAÇMAZ'a,

Diş-156 nolu projeye maddi desteğinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi'ne ve adını yazamadığım emeği geçen herkese

Gönülden teşekkür ve saygılarımla...

ÖZET
ORAL LÖKOPLAKİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMDA
GHRELİN DÜZEYLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Gül KAÇMAZ

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Sivas

2016

Biomarkerlar normal, pre-malign ve kanserli dokularda farklı ekspresyonlarda bulunabilen proteinler ya da genlerdir ve biomarkerlar malign transformasyonun tahmininde yardımcı olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı normal oral mukoza, oral lökoplaki ve oral skuamöz hücreli karsinomda (OSHK) ghrelinin farklı ekspresyonlarda bulunup bulunmadığının incelenmesidir.

Patoloji arşivinden sağlanan daha önce normal oral mukoza (n=15), displazi görülmeyen oral lökoplaki (n=18) ve OSHK (n=22) tanısı konulan 55 vakanın deparafinize blokları ghrelın ekspresyonunun değerlendirilmesi için spesifik antikolarla immünohistokimyasal olarak boyandı.

Ghrelın normal oral mukozanın %64'ünde, oral lökoplakinin %66'sında, OSHK'nın %8'inde saptandı. Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında, oral skuamöz hücreli karsinom grubunda ortalama ghrelın ekspresyonu önemli derecede azalmıştır ($p<0,05$).

Normal oral mukoza ve oral lökoplaki ile karşılaştırıldığında, OSHK'da ghrelın ekspresyonu azalmaktadır. Normal oral mukoza ve oral lökoplakide ghrelın seviyeleri benzerdir. Oral karsinogeneizde ghrelın ekspresyonunun değişimi malign potansiyel artışının belirlenmesinde bir biomarker olabilir.

Anahtar kelimeler: Ghrelın, oral lökoplaki, oral skuamöz hücreli karsinom

ABSTRACT
GHRELIN EXPRESSION IN ORAL LEUKOPLAKIA AND ORAL
SQUAMOUS CELL CARCINOMA: AN IMMUNOHISTOCHEMICAL
STUDY

Dt. Gül KAÇMAZ

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Sivas

2016

Biomarkers are proteins or genes that can be differentially expressed in cancer, pre-malign and normal tissue and the use of biomarkers may help to improve prediction of cancer transformation. The aim of this study was to investigate whether ghrelin is differently expressed in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma (OSCC).

Preparations of deparaffinized blocks obtained from the pathology archives of 55 previously diagnosed cases of normal oral mucosa (n=15), oral leukoplakia with hyperkeratosis without dysplasia (n=18) and OSCC (n=22) were stained immunohistochemically with specific antibodies to evaluate ghrelin expression.

Ghrelin was expressed in 64% of normal oral mucosa, 66% of oral leukoplakia, but in only 8% of OSCC. Compared with the other two groups, the mean ghrelin expression decreased significantly ($p<0,05$) in the OSCC group.

Ghrelin expression is decreased in OSCC compared with normal oral mucosa and oral leukoplakia. The ghrelin levels were similar in oral leukoplakia and normal oral mucosa. Ghrelin expression changes with oral carcinogenesis may be a biomarker for determining increased malignant potential.

Keywords: Ghrelin, oral leukoplakia, oral squamous cell carcinoma

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Oral Lökoplaki.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Tanımlanabilir Beyaz Lezyonlar.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. Klinik Tipleri.....	6
2.1.6. Histopatolojik Bulgular.....	8
2.1.7. Malign Transformasyon.....	10
2.1.8. Tedavi.....	11
2.2. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom.....	13
2.2.1. Epidemiyoloji.....	14
2.2.2. Etyoloji.....	15
2.2.3. Klinik Bulgular.....	19
2.2.4. Tanı Yöntemleri.....	22
2.2.5. Histopatolojik Bulgular.....	23
2.2.6. Tedavi.....	23
2.2.7. Prognoz.....	24
2.3. Ghrelin.....	25
2.3.1. Ghrelinin Yapısı ve Sentezi.....	26
2.3.2. Ghrelin Salınımının Düzenlenmesi.....	28
2.3.3. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları.....	29

3. MATERYAL METOT.....	34
3.1. Vaka Seçimi	34
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama.....	37
3.3. İmmünohistokimyasal Analiz.....	40
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKLAR	56
8.ÖZGEÇMİŞ.....	67

EKLER

EK-1

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP.....	İştahla ilişkili protein
ARC.....	Arkuat nükleus
Ark.....	Arkadaşları
BH.....	Büyüme hormonu
BHSH.....	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
BHSP.....	Büyüme hormonu salgılatıcı peptid
BHSR.....	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
cAMP.....	Siklik adenozin monofosfat
cm.....	Santimetre
CO ₂	Karbondioksit
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
EBV.....	Epstein-Barr virüs
FSH.....	Folikül stimüle edici hormon
GOAT.....	Ghrelin o-açıltransferaz
H&E.....	Hematoksilen-Eozin
HPV.....	Human papilloma virüs
Ig.....	İmmünglobulin
IL.....	İnterlökin
KİDEM.....	İzmir Kanser İzlem Denetleme Merkezi
KTP.....	Potasyum titanil fosfat

LH.....	Luteinizan hormon
LPS.....	Lipopolisakkarit
Mak.....	Maksimum
Min.....	Minimum
ml.....	Mililitre
mm.....	Milimetre
MR.....	Manyetik rezonans
mRNA.....	Mesajcı ribonükleik asit
NO.....	Nitrik oksit
NPY.....	Nöropeptid Y
OL.....	Oral lökoplaki
OSHK.....	Oral skuamöz hücreli karsinom
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografisi
pRb.....	Retinoblastoma protein
TNF.....	Tümör nekroz faktör
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
°C.....	Santigrat derece
%.....	Yüzde

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: Sağlıklı oral mukoza (H&E x 25).....	35
Şekil 3.2: Oral lökoplaki (H&E x 25).....	36
Şekil 3.3: Oral skuamöz hücreli karsinom (H&E x 25).....	37
Şekil 3.4: Mikrotom Cihazı.....	38
Şekil 3.5: Etüv.....	38
Şekil 3.6: Anti-Ghrelin Antikoru.....	39
Şekil 3.7: Ultraview Universal DAB Detection Kiti.....	39
Şekil 3.8: Roche Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı.....	40
Şekil 4.1: Grup I. Sağlıklı oral mukozada güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu (x25).....	43
Şekil 4.2: Grup II. Oral lökoplakide güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu (x25).....	44
Şekil 4.3: Grup III. Oral skuamöz hücreli karsinomda zayıf ghrelin ekspresyonu (x25).....	45
Şekil 4.4: Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değerlerinin dağılımı.....	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Displazinin spesifik mikroskopik bulguları.....	9
Tablo 2.2: Malign transformasyon oranını artıran faktörler.....	11
Tablo 2.3: Oral skuamöz hücreli karsinomda etyolojik faktörlerin sınıflandırılması.....	15
Tablo 4.1: Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değerleri.....	42
Tablo 4.2: Ghrelinin immünohistokimyasal boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılımı.....	46

1. GİRİŞ

Oral lökoplaki, oral mukozanın tanımlanmış diğer beyaz lezyonlarının dışında kanser riski taşıyan beyaz plakları olarak bilinmektedir (1). Oral lökoplakinin diğer beyaz lezyonlardan ayrımında klinik muayene tek başına yeterli olmadığında biyopsi ve histopatolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmektedir (2).

Oral lökoplaki lezyonlarının spesifik bir histolojik görüntüsü yoktur ve lökoplaki klinik bir terimdir (3). Oral lökoplaki (OL) histolojik olarak hiperkeratoz, hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma kadar geniş bir yelpazede bulunabilmektedir (4).

Epitel displazisinin varlığı oral lökoplakinin malign potansiyelinin göstergesidir ve displazinin derecesinin artmasıyla oral lökoplakinin karsinoma ilerleme riski artmaktadır. Ancak displazi görülen bazı oral lökoplakiler stabil kalabilir ya da gerileyebilirken, epitel displazisi görülmeyen bazı oral lökoplakilerde karsinom gelişebilmektedir (5).

Oral lökoplaki, oral mukozada en yaygın görülen prekanseröz lezyondur (6) ve malign transformasyon oranı %0,13-%17,5 arasında değişmektedir. Bu oran etnik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (7). Erken teşhis önemlidir (8).

Klinik, histolojik ve moleküler diagnostik metotlarla oral lökoplaki vakalarının malign transformasyonu henüz tahmin edilememektedir (5).

Skvamöz hücreli karsinom oral kavitede en sık görülen epitelyal malign tümördür ve oral kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (9). Oral kanserlerin yaklaşık olarak üçte biri evre I ve II'de (10), çoğunluğu ise geç safhada (evre III ve IV) teşhis edilmektedir (11). Erken evrede (evre I) teşhis edildiğinde sağkalım oranı %80'e yaklaşırken, geç evrelerde (evre III-IV) sağkalım oranı %30-50'ye düşmektedir. Oral kanserlerin erken teşhisi prognozda önemli rol oynamaktadır (12).

Skvamöz hücreli karsinom oluşmadan lökoplaki aşamasında malign transformasyonun tespit edilmesi önemlidir. Son zamanlarda lökoplakinin malign transformasyonu üzerine çalışmalar yapılmaktadır ve oral kanserlerin erken teşhisine yönelik moleküler ve genetik biomarkerların araştırıldığı çalışmalar hız kazanmıştır (13-31).

Ghrelin, 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından ilk olarak rat midesinde daha sonra insan midesinde büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (BHSR) endojen ligandı olarak keşfedilen peptid yapıda bir hormondur (32-39). Ghrelin büyüme hormonu salınımı, iştah ve enerji metabolizmasında önemli fizyolojik rollere sahiptir (40). Ayrıca kanser mekanizmasında yer alan hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve apoptozisinde, enflamasyonda ve anjiyogenezde de rol oynamaktadır (32, 33, 41). Çelişkili pek çok rapor mevcut olduğundan ghrelinin kanser gelişiminde destekleyici ya da baskılayıcı rolü olduğu henüz netlik kazanmamıştır (41).

Yapılan çalışmalar ile ghrelinin sağlıklı oral mukozada ve OSHK'da mevcut olduğu tespit edilmiş, hatta OSHK'da ghrelin seviyesinin oral mukozaya göre azaldığı bulunmuştur (42). Oral lökoplaki sağlıklı oral mukoza ile OSHK arasında yer aldığından, oral lökoplakide ghrelin seviyesinde değişiklik bize malign transformasyon konusunda bilgi verebilir. Ghrelin, özellikle displazi görülmeden OSHK'ya dönüşüm görülen oral lökoplaki vakalarında bir biomarker olarak bize bilgi verebilir. Amacımız sağlıklı oral mukoza, oral lökoplaki ve oral skuamöz hücreli karsinomda ghrelin seviyesinin araştırılması ve ghrelinin biomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda bilgi elde edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Lökoplaki

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Oral lökoplaki, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilk kez 1978'de klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz leke veya plak olarak tanımlanmıştır. Günümüze kadar bu tanımda çok fazla değişiklik olmamıştır (8).

En son WHO tarafından oral lökoplaki, oral mukozanın tanımlanmış diğer beyaz lezyonlarının dışında kanser riski taşıyan beyaz plakları olarak ifade edilmiştir (1).

2012 yılında van der Wall ve arkadaşları (1) tarafından oral lökoplaki, klinik ve histopatolojik olarak şüpheli durumları içermeyen oral mukozanın tanımlanabilir hastalık ve rahatsızlıklarının dışındaki beyaz rengin baskın olduğu lezyon ya da plak olarak tanımlanmıştır.

2.1.2. Tanımlanabilir Beyaz Lezyonlar

Oral lökoplaki klinik muayenede oral kavitedeki diğer beyaz lezyonlardan çoğunlukla ekarte edilebilmektedir (2). Oral lökoplakinin ayırıcı tanısında aspirin yanığı, kimyasal hasar, oral psödomembranöz ve hiperplastik kandidiazis, sürtünmeye bağlı lezyonlar, kıllı lökoplaki, lökoödem, *linea alba*, coğrafik dil, lupus eritematozus, *morsicatio buccarum*, papilloma ve benzer lezyonlar, sekonder sifilize bağlı muköz yama, tütüne bağlı lezyonlar, nikotin stomatiti, beyaz süngerimsi nevus, oral liken planus, deri greftleri ve likenoid reaksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır (1, 3, 43). Oral lökoplakinin oral kavitede görülen diğer beyaz lezyonlardan ayırımında klinik muayene tek başına yeterli olmadığında biyopsi ve histopatolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmektedir (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Oral lökoplaki coğrafik ve etnik varyasyonlara bağlı olarak popülasyonda %0,2-11,7 sıklığında görölmektedir. Ortalama global insidansı %2 civarında tahmin edilmektedir (44).

Genellikle orta yaşıta teşhis edilmektedir ve yaşıla prevalans doğru orantılı olarak artmaktadır. Erkeklerde tütün kullanımının kadınlara göre daha çok olmasına bağlı olarak OL görölme oranı fazladır (5).

Oral lökoplakinin global prevalansının %0,5-3,46 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (5). OL sıklıkla 40 yaş üzerindeki bireylerde görölmektedir ve OL görölen hastaların ortalama yaşı 60'tır (8, 44). Literatürde erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla görüldüğünden ve genç hastalarda kadın erkek oranının 1:1 olduğundan bahsedilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğüne ilişkin raporlar da vardır. Bu, geçen yıllara göre kadınlar arasında tütün kullanım alışkanlığının artmasıyla açıklanmaktadır (44).

2009 yılında Türkiye'de Cebeci ve arkadaşları (45) tarafından yapılan çalışmada 5000 yetişkin hastanın rutin dental muayenesi sonucunda %0,4'ünde OL teşhis edilmiştir. OL görölen hastaların kadın erkek oranı 1:4 olarak bulunmuştur.

Eğitim ve gelir düzeyine bakılarak sosyoekonomik durumun oral premalign lezyonlar ile ilişkisi araştırılmıştır ve sosyoekonomik düzeyin yükselmesiyle oral lökoplaki gibi premalign lezyonların görölme riskinin azaldığı görölmüştür. Tam olarak ilişkisi açıklanamasa da sağlık hizmetlerine ulaşımın, yaşanan çevrenin, beslenme durumunun ve psikososyal faktörlerin etkili olduğu düşünölmektedir (46).

2.1.4. Etyoloji

Oral lökoplaki etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır ve multifaktöriyel değerlendirme gerektirmektedir (8). Tütünün çeşitli formlarının kullanımı ana etyolojik faktör olarak gösterilmiştir (47). Tütün dışında alkol tüketimi, *Candida albicans*, human papilloma virüs ve beslenme bozukluklarının OL etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır (48).

2.1.4.1. Tütün Kullanımı

Tütün kullanımı çok sayıda vakada risk faktörü olarak bulunmuştur (7). Tütün kullanımı sigara içimi ve dumansız tütün kullanımı şeklinde coğrafik farklılıklar göstermektedir. Dumansız tütün kullanımı tütün içeren maddenin ağızda tutulması veya çiğnenmesi şeklindedir (49).

Sigara içen hastalarda oral lökoplaki görülme oranı sigara içmeyenlere göre altı kat daha fazla bulunmuştur (43). Literatürde OL hastalarının %80'inden fazlasının tütün kullandığı bildirilmiştir (47). Hastaların tütün kullanımını bırakmasıyla lezyonun tamamen ortadan kaybolduğu ya da küçüldüğü gözlemlenmiştir. Bu durum tütün kullanımının OL oluşumunda etyolojik faktör olarak rol oynadığını kanıtlar niteliktedir fakat lezyonun ilk teşhis edildiğinde OL olup olmadığı tartışmalıdır (49).

Sigara kullanımı OL görülme riskini artırmaktadır fakat sigara içen hastalarda görülen lökoplakilerin malign transformasyon riski sigara içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (49).

2.1.4.2. Alkol Kullanımı

Oral lökoplaki tanısı konulan hastalarda sıklıkla alkol kullanımı ile beraber sigara alışkanlığı da bulunmaktadır (47). Yeterli bilgi bulunmadığından alkol kullanımı OL oluşumunda tek başına etyolojik faktör olarak değerlendirilememektedir (8). Alkol kullanımının tütün kullanımı ile beraber sinerjistik etki göstererek etyolojide rol oynadığı savunulmaktadır (47).

2.1.4.3. *Candida Albicans*

Candida albicans'ın OL oluşumunda etken olduğu teorisi ile önceden var olan lezyonun üzerinde süperenfeksiyon şeklinde ortaya çıktığı düşüncesi uzun zamandır tartışılmaktadır (49). Yapılan çalışmalarda non-homojen tip lökoplakilerde *Candida albicans* görülme oranı homojen tipe göre daha yüksek bulunmuştur ve non-homojen tip lökoplakilerin antifungal tedavi sonrası homojen tipe dönüşebileceği bildirilmiştir. Bu durumun non-homojen tip lökoplakilerde kandida enfeksiyonu için uygun zemin bulunmasına dayandığı düşünülmektedir (6).

2.1.4.4. Human Papilloma Virüs

Yüksek risk human papilloma virüs (HPV) genotipleri olan HPV-16, 18, 31, 33 ve 35'in oral ve orofarengeal prekanseröz ve kanseröz epitelyal lezyonlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yüksek risk HPV genotiplerine, özellikle HPV-16'ya en yaygın proliferatif verrüköz oral lökoplakide rastlandığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da tam tersine OL'de yüksek risk HPV yerine HPV-6, 11, 13 ve 32 gibi düşük risk HPV genotipleri dikkat çekmektedir (5).

Oral lökoplakinin patogenezinde ve kanser gelişiminde HPV'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır (5).

2.1.5. Klinik Tipleri

Oral lökoplakiler oral kavitenin herhangi bir bölgesinde tek, yaygın birçok lezyon şeklinde, lokalize veya difüz olarak görülebilir (47). Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre vakaların %25'inde bukkal mukoza, %20'sinde gingiva, %10'unda dil, %10'unda ağız tabanı, geri kalanında da diğer bölgeler etkilenmektedir (5). Tütün alışkanlıklarına bağlı olarak lokalizasyonu değişmektedir. Tütün çiğneyenlerde posterior bukkal mukozada daha yaygın olarak görülmektedir (47).

Lökoplaki lezyonlarının büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişiklik göstermektedir. Ağız tabanı, dil, maksiller retromolar bölge veya yumuşak damak bölgesi gibi yüksek risk bölgelerindeki ve 5 mm'den büyük OL'lerin daha küçük lökoplakilere ya da diğer bölgelerdeki lökoplakilere göre malign transformasyon riski daha fazladır (5). Dil ve ağız tabanında görülen OL'lerin diğer bölgelerde görülenlere göre malign transformasyon riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (49). Hindistan gibi tütün çiğneme alışkanlığının yüksek olduğu ülkelerde ise bukkal mukozada lokalizasyon gösteren OL'lerin malign transformasyon riski diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur (1).

Oral lökoplakiler homojen lökoplakiler ve non-homojen lökoplakiler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (5).

2.1.5.1. Homojen Oral Lökoplaki (Lökoplaki Simpleks)

Homojen oral lökoplakiler klinik olarak her yerde aynı kalınlıkta olan, ince, pürüzsüz düz bir yüzeye sahip, beyaz rengin baskın olduğu, keratin yüzeyinde yüzeyel çatlakların görülebildiği ve genellikle asemptomatik seyreden lezyonlardır (3, 47).

Oral lökoplakilerin klinik görünümü zamanla deėiŐebilir. Bazı homojen oral lökoplaki lezyonları büyüyebilir ya da non-homojen hale gelebilir fakat oral lökoplaki lezyonlarının büyük bir kısmı ya geriler ya da stabil kalır. Az bir kısmı malign transformasyona maruz kalır (5). Homojen oral lökoplakilerin malign transformasyon oranı yaklaşık %5 olarak bildirilmektedir ve yakın takip gerekmektedir (49).

2.1.5.2. Non-Homojen Oral Lökoplaki

Non- homojen oral lökoplakiler düzensiz, kırıŐık ya da kıvrımlı yüzeye sahip beyaz ve kırmızı alanların g r ld ği lezyonlardır (5). Hastalar kaŐıntı ve ağrıdan Şikayet etmektedir (47). Non-homojen tip oral lökoplakilerde uygun zeminin bulunmasına bağlı olarak kandida enfeksiyonu gelişebilmektedir (6).

Non-homojen oral lökoplakilerin malign transformasyon oranı yaklaşık olarak %20-25 civarındadır ve homojen oral lökoplakilere göre 4-5 kat daha fazla malign transformasyon riskine sahiptirler (5, 49).

Non-homojen OL'ler klinik görünümlerine göre eroziv, nodüler ve verrüköz OL olarak alt gruplara ayrılmaktadır (5).

2.1.5.2.1. Eroziv Tip Oral Lökoplaki (Eritrol koplaki)

Beyazlıklar arasında kırmızı alanların g r ld ği fakat daha baskın olarak beyaz görünümde olan lezyonlardır (3).

2.1.5.2.2. Nodüler Tip Oral Lökoplaki

Lezyon eritematöz bir zemin üzerinde k  k polip gibi gelişen beyaz nodüller Şeklinde görülmektedir (8).

2.1.5.2.3. Verrüköz Tip Oral Lökoplaki

Verrüköz lökoplakiler girintili çıkıntılı, proliferatif yüzeye sahip beyaz lezyonlardır (8).

2.1.5.2.4. Proliferatif Verrüköz Oral Lökoplaki

Proliferatif verrüköz oral lökoplaki, verrüköz lökoplakinin alt tipidir ve OL'nin nadir görülen agresif formudur (8, 47). Eşzamanlı oluşan, bir ya da daha fazla homojen lökoplaki alanından başlar ve zamanla pek çok oral bölgeye uzanır. Geniş alana yayılması, eritroplastik ve verrüköz görünüm kazanması zaman aldığından klinik verilere dayanarak proliferatif verrüköz lökoplakinin teşhisi geç konulmaktadır (8). Basit bir hiperkeratoz gibi başlayarak benzer özellikte pek çok odağın birleşmesiyle, geri dönüşümsüz bir hal almaktadır (6).

Oral lökoplakinin diğer tiplerinin tersine bayanlarda daha fazla görülmektedir ve kadın erkek oranı 4:1'dir. Bayanlarda bukkal mukozada, erkeklerde ise dilde daha yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (47).

Etyolojisi belirsizdir ve tütün kullanımı ile lezyonun oluşması arasında güçlü bir bağ bulunmamaktadır (5).

Tedavi sonrası rekürrens eğilimi yüksektir, erken ve agresif tedavi gerektirmektedir (8, 47). Kısa zamanda malign transformasyon göstermektedir ve verrüköz karsinoma ya da OSHK'ya ilerleyebilmektedir (5, 8).

2.1.6. Histopatolojik Bulgular

Oral lökoplaki lezyonlarının spesifik bir histolojik görüntüsü yoktur ve lökoplaki klinik bir terimdir (3). OL histopatolojik olarak epitel atrofi ile hiperplazi arasında farklılık göstermektedir ve displastik ve non-displastik OL lezyonları olarak iki grupta değerlendirilmektedir (7, 43). Oral epitelyal displazinin karakteristik bir klinik görüntüsü yoktur (3). Displazi, histolojik değerlendirmede hafif, orta ve şiddetli displazi olarak sınıflandırılmaktadır (8).

OL lezyonları hiperkeratoz ve alttaki bağ dokusundaki vasküler yapıyı gizleyen spinal tabakanın kalınlaşması (*akantoz*) nedeniyle klinik olarak beyaz

görünümde (50). OL histolojik olarak hiperkeratoz, hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma kadar değişen çeşitli özellikler gösterebilmektedir (4).

2.1.6.1. Epitel Displazisi

Epitel displazisi çok katlı yassı epiteldeki sellüler atipi, normal maturasyon ve sıralanmanın kaybını ifade etmektedir. Oral lökoplakide epitelyal displazinin sıklığı %1-30 arasında farklılık göstermektedir (49). Pek çok araştırmacı tarafından displazinin spesifik mikroskobik bulguları ortaya konulmuştur. Bunlar Tablo 2.1'de gösterildiği gibidir.

Tablo 2.1: Displazinin spesifik mikroskobik bulguları (1, 6, 8, 47, 49).

- Çekirdek şeklinde anormal değişim
- Hücre büyüklüğünde ve şeklinde anormal değişim
- Çekirdek / sitoplazma oranının artması
- Çekirdek büyüklüğünün artması
- Atipik mitotik figürler
- Çekirdekçiğin sayı ve büyüklüğünün artması
- Hiperkromatik çekirdek
- Düzensiz epitelyal tabakalaşma
- Bazal hücrelerin polarizasyon kaybı
- Damla şeklinde *rete peg* yapısı
- Mitotik figürlerin sayısının artması
- Anormal yüzeyel mitozlar
- Tek hücrelerde eksik, düzensiz ya da erken keratinizasyon (*diskeratoz*)
- Spinoz tabakada bireysel ya da grup halinde hücre keratinizasyonu (keratin incisi oluşumu)
- Hücrelerarası *adherans* kaybı
- Bazal hücrelerin hiperplazisi ve hücrelerin bir katmandan fazla olması

Yukarıda belirtilen özellikler belirginleştikçe displazinin derecesi artmaktadır. Belirtiler epitelin bazal tabakasından itibaren yukarı tabakalara doğru 1/3'ünde ise hafif displazi, 2/3'ünde ise orta displazi, tamamına yakını kapsarsa şiddetli displazi olarak derecelendirilmektedir (51). Displazi, stromal invazyon olmaksızın yassı epitelin bazal tabakasından başlayarak yüzeye doğru tüm katmanlarda görüldüğünde lezyon kanserin preinvaziv evresi olan karsinoma in situ adını alır (49, 51).

Epitel displazisinin varlığı oral lökoplakinin malign potansiyelinin göstergesidir ve displazinin derecesinin artmasıyla oral lökoplakinin karsinoma ilerleme riski artmaktadır. Bazı displastik oral lökoplakiler stabil kalabilir ya da gerileyebilir buna karşın epitel displazisi görülmeyen bazı oral lökoplakiler karsinoma ilerleyebilir. Epitel displazisi homojen OL'de de görülebilir fakat non-homojen OL'de daha sık rastlanmaktadır. Malign transformasyon riskinin belirlenmesinde klinik değerlendirme de önemli bir rehberdir (5).

2.1.7. Malign Transformasyon

Oral lökoplaki, oral mukozada en yaygın görülen prekanseröz lezyon olarak kabul edilmektedir (6). Prekanseröz lezyon, morfolojik olarak değişime uğramış ve normal mukozaya göre kanser gelişme riski daha yüksek olan doku şeklinde tanımlanmıştır (49). Oral lökoplaki lezyonundaki renk, doku ya da büyüklük değişimi ve yeni lokalizasyonlarda lökoplaki oluşumu malign transformasyon olasılığına dikkat çekmektedir (5).

Oral lökoplakinin malign transformasyon oranı %0,13-%17,5 arasında değişmektedir. Bu oran etnik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (7). Malign transformasyon oranını artıran faktörler Tablo 2.2'de görüldüğü gibidir.

Tablo 2.2: Malign transformasyon oranını artıran faktörler (7, 43, 47, 52, 53).

- Yaş arttıkça malign transformasyon oranı artmaktadır.
- Bayanlarda malign transformasyon oranı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur.
- Sigara ve tütün ürünü kullanmayanlarda malign transformasyon riski kullananlara göre daha yüksektir.
- Lezyonun büyüklüğü 200 mm² 'den daha fazlaysa malign transformasyon riski artmaktadır.
- Ağız tabanı ve dilde lokalize olan lezyonların malign transformasyon oranı diğer bölgelere göre daha yüksektir.
- Ağızda uzun süre mevcut olan ve tedaviye direnç gösteren lezyonların malign transformasyon riski yüksektir.
- Non-homojen tip OL lezyonlarının homojen tip OL lezyonlarına göre malign transformasyon oranı daha yüksektir.
- Epitel displazisi malign transformasyonun belirteci olarak en önemli faktördür ve epitel displazisi görülen OL lezyonlarının displazi görülmeyen lezyonlara göre malign transformasyon oranı daha yüksektir.
- Kandida süperenfeksiyonu görülen oral lökoplaki lezyonlarının malign transformasyon riskinin yüksek olduğu görülmüştür.
- DNA *aneuploidy* gelişmesi (kromozom sayısının az ya da çok olması) malign transformasyon riskini artırmaktadır.

Erken teşhis önemlidir ve etkenin ortadan kaldırılmasıyla malign transformasyon oranı düşmektedir (8).

2.1.8. Tedavi

Oral lökoplakinin tedavi yaklaşımında klinik ve histopatolojik değerlendirme göz önüne alınmaktadır. Öncelikli olarak tütün ve alkol gibi zararlı alışkanlıkların bırakılması tavsiye edilmektedir (47). Etyolojik faktörler ortadan kaldırıldıktan sonra 2-4 hafta içinde gerileme göstermeyen lezyonlardan biyopsi alınmaktadır (52). Lezyonun büyük olduğu tamamının çıkarılmasının mümkün olmadığı durumlarda,

multipl lezyonlarda, non-homojen tip oral lökoplakilerde komşu olduğu normal dokuyu da içeren insizyonel biyopsi alınması gerekmektedir. Lezyon küçükse eksizyonel biyopsi yapılması tercih edilmektedir (47).

Histopatolojik inceleme sonucu epitelyal displazinin varlığı ve displazinin derecesi tedavi seçiminde rehber olmaktadır. Epitelyal displazi yokluğunda ya da hafif derecede displazi görülen oral lökoplakilerde lezyon tamamen uzaklaştırılabilir ya da takip edilebilir. Bu kararın verilmesinde lezyonun lokalizasyonu, büyüklüğü ve hastanın tütün kullanımı göz önünde bulundurulmaktadır. Orta ya da şiddetli epitelyal displazisi varlığında cerrahi tedavi tavsiye edilmektedir (8, 53).

Cerrahi tedavi olarak geleneksel cerrahi, elektrokoterizasyon, lazer ablasyon ya da kriyocerrahi uygulanabilir (53). En yaygın tercih edilen tedavi şekli cerrahi eksizyon ya da karbondioksit (CO₂) lazer uygulamasıdır (43, 52). Cerrahi tedavi sonrası OL'nin rekürrens oranı %10-35 aralığında bildirilmektedir (53).

Cerrahi eksizyon OL'nin tedavisinde sıkça tercih edilmekle birlikte skar formasyonu başlıca dezavantajdır (47). Cerrahi eksizyon lezyonun tamamının histopatolojik olarak incelenmesine fırsat verir fakat lezyonun malign transformasyon riskini düşürmez (8).

Multipl ya da büyük OL lezyonlarında standart eksizyonel cerrahiye alternatif olarak lazer cerrahisi ya da kriyocerrahi tercih edilebilir (5, 6). Lazer cerrahisi eksizyonel cerrahiye göre daha az invaziv ve hastalar için daha konforludur. OL tedavisinde Nd:YAG, potasyum titanil fosfat (KTP), argon lazer ve en yaygın olarak da CO₂ lazer kullanılmaktadır. CO₂ lazer hem eksizyon hem de önceden biyopsi alınmış büyük OL lezyonlarında vaporezasyon için tercih edilmektedir. Düşük komplikasyon oranıyla CO₂ lazer uygulaması OL tedavisi için güvenilirdir (52). Lazer tedavisi iyi bir hemostazı, oral fonksiyonun korunmasını, tatmin edici yara iyileşmesini ve lokal anestezi altında işlemin tekrarlanabilmesini sağlamaktadır fakat epitelyal iyileşmede gecikmeyle ilişkilidir (4).

Kriyocerrahi sıvı nitrojen kullanılarak lezyonun dondurulması prensibine dayanmaktadır (47). Doku kontraksiyonu ve operasyon sonrası skar riski

kriyoterapinin kullanımını kısıtlamaktadır. Kriyocerrahi OL'nin başlangıç tedavisinde çok fazla tercih edilmemektedir (8).

Kandida ile ilişkili oral lökoplakiler imidazol içeren topikal ajanlara cevap verebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen kandida lezyonlarında amphotericin B gibi daha toksik ilaçların kullanımı gerekebilir (6).

Cerrahi riski yüksek medikal problemi olan hastalarda ve geniş alanı kaplayan oral lökoplakilerde cerrahi olmayan konservatif tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Karotenoidler (β -karoten, likopen), L-askorbik asit (vitamin C), α - tokoferol (vitamin E), retinoik asit (vitamin A), fenretinide, bleomisin ve fotodinamik terapi cerrahi olmayan tedavi uygulamalarıdır. Cerrahi olmayan tedavi uygulamaları cerrahi tedaviden göreceli olarak daha ucuzdur ve hastane ortamı gerektirmez (53). Çalışmalar cerrahi tedavi gören hastaların malign transformasyon riskinin konservatif tedavi görenlere göre daha düşük olduğunu göstermektedir (47).

Oral lökoplaki lezyonları ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir, sonraki yıllarda yıllık kontroller gerektirmektedir. İnspeksiyonda ya da palpasyonda herhangi bir değişim saptanırsa yeni biyopsi alınması gerekmektedir (52).

Klinik, histolojik ve moleküler diagnostik metotlarla oral lökoplaki vakalarının malign transformasyon riski henüz tahmin edilememektedir. OL lezyonunun büyüklüğüne ya da tedavi şekline bakılmaksızın %30 oranında rekürrens görülmektedir. Tedavi edilen oral lökoplakilerin %12'sinde skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmektedir (5).

2.2. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom oral kavitede en sık görülen epitelyal malign tümördür ve oral kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (9).

Etyolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır fakat en önemli risk faktörü sigara ve alkol kullanımınıdır. Sigara ve alkol kullanımının bırakılmasıyla önlenabilir hastalıklar arasında yer almaktadır (10). Genellikle erkeklerde ve beşinci dekattan sonra daha sık olarak görülmektedir (54).

OSHK oral kavitede dudak, bukkal mukoza, gingiva, retromolar bölge, ağız tabanı, sert damak, ve dilin 2/3 ön bölgesinde görülebilmektedir (55).

2.2.1. Epidemiyoloji

Günümüzde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olarak kanser gösterilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 2008 yılında dünya çapındaki toplam yeni kanser vakalarının yaklaşık olarak 12.7 milyon, tüm kanserlere bağlı ölüm sayısının da 7.6 milyon olarak tahmin edildiği bildirilmiştir (54).

Oral kanserler tüm malignitelerin %2-3'ünü kapsamakla beraber (56) dünyada görülen en yaygın kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır (57).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın en son raporuna göre dünyada her yıl 300.000'in üzerinde yeni oral kanser vakası ve yaklaşık olarak 145.000 oral kansere bağlı ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (10).

Ülkemizde kanser kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser insidansı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine girmiştir ve kanser vakalarının Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na bildirilmesi istenmiştir. 1985-1990 yılları arasındaki İstanbul, İzmir ve Ankara dışındaki 16 patoloji merkezinin kanser kayıt verilerinin değerlendirildiği çalışmada, cinsiyet ve sistemlere göre kanser olgularının dağılımı yapılmıştır. Oral kavite ve dudak kanserleri erkeklerde tüm vücut kanserlerinin %8,8'ini oluştururken, bayanlarda %4'ünü oluşturmaktadır (58).

Ülkemizde 1992 yılında aktif sistemle kanser kayıtlarının toplanmasına başlanmıştır. İlk kez Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi kapsamında İzmir Kanser İzlem Denetleme Merkezi (KİDEM) kurulmuştur ve sonraki yıllarda farklı illerde kanser kayıt merkezleri kurulmuştur. Bu merkezlerden toplanan 2012 yılı verilerine göre erkeklerde ağız ve farinks kanseri görülme hızı 5,3/100.000 iken kadınlarda 2,7/100.000'dir. 2012 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri kayıtlarına göre ağız ve farinks kanserleri erkeklerde ve bayanlarda en sık görülen on kanser içinde yer almamaktadır (59).

2.2.2. Etyoloji

Oral skuamöz hücreli karsinom etyolojisi multifaktöriyeldir ve etyolojik faktörler ekzojen karsinojenler, endojen karsinojenler ve kokarsinojenler olarak sınıflandırılmaktadır (50). OSHK'da etyolojik faktörlerin sınıflandırılması Tablo 2.3'de görüldüğü gibidir.

Tablo 2.3: Oral skuamöz hücreli karsinomda etyolojik faktörlerin sınıflandırılması (60).

<p>1- Ekzojen Karsinojenler</p> <p>a) Kimyasal Karsinojenler (Tütün ve Tütün Ürünleri, Alkol...)</p> <p>b) Fiziksel Karsinojenler (Radyasyon, Mekanik Travma...)</p> <p>c) Canlı Etkenler (Virüsler, Bakteriler, Mantarlar...)</p> <p>2- Endojen Karsinojenler</p> <p>a) Genetik Faktörler</p> <p>3- Kokarsinojenler (Yaş, Cinsiyet, Irk, Meslek, Diyet, Oral Hijyen, Stres...)</p>

2.2.2.1. Tütün ve Tütün Ürünleri

Tütün kullanımı sigara içimi, tütün çiğnenmesi, enfiye kullanım, ters sigara içimi gibi coğrafik farklılıklar göstermektedir (54). OSHK gelişiminde tütün ve alkol kullanımı major etyolojik faktörlerdir (9).

Sigara içenlerde oral kanser gelişme riski sigara içmeyenlere göre 3 kat daha yüksektir. Ayrıca oral kanser riskinin, dört yıl önce sigarayı bırakan hastalarda bırakmayanlara göre %35 daha az olduğu görülmüştür (10). Pipo içenlerde ise dudak kanseri gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (9).

Bazı çalışmalarda aşırı sigara ve alkol kullanımı hikayesi olan hastalarda tümör supresör bir gen olan p53 geninde mutasyon ve p53 ekspresyon düzeyi artışının oral kanser gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (9).

2.2.2.2. Alkol

Alkol kullanan bireylerin yaklaşık %80'inin sigara kullandığı bildirilmiştir (61). Alkol sigara ile sinerjistik etki göstermektedir ve beraber kullanıldıklarında oral kanser gelişme riski tek başına kullanımlarına göre yaklaşık yedi kat artmaktadır (9). Alkol tükürük akışının azalmasına yol açarak karsinogenlerin dokulara nüfuzunu artırmaktadır (62). Kanser riski tüketilen sigara ve alkol miktarıyla ve tüketilen süreyle doğru orantılıdır (50). Kullanılan alkol türü içeriğindeki karsinogenlerin değişmesiyle oral kanser gelişme riskini etkileyebilmektedir (54).

Moleküler çalışmalarda alkol metaboliti olan asetaldehitin keratinosit gen ekspresyonunu değiştirerek kanser gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (63).

2.2.2.3. Radyasyon

Güneş ışığından kaynaklanan özellikle ultraviyole B radyasyon dudak kanserlerinin gelişiminde rol oynamaktadır (10). Uzun süre güneş ışığına maruz kalan açık tenli ve dışarda çalışan kişilerde dudakta SHK gelişme riski yüksektir. Güneş ışınlarının direk etki etmesine bağlı olarak alt dudak daha çok etkilenmektedir (54).

Tedavi ya da teşhis maksadıyla X ışını uygulaması immün reaktiviteyi azaltır ve kromozom anormalliklerine yol açabilir. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulamasından sonra yeni primer oral kanser gelişme riski artabilmektedir ve bu etki doza bağımlı olarak değişmektedir. Rutin dental radyografilerde uygulanan düşük doz radyasyonun oral kanser gelişimiyle ilişkisi bildirilmemiştir (50).

2.2.2.4. Mekanik Travma

Çürük ve kırıklara bağlı keskin veya pürüzlü yüzeyle dişler, kötü yapılmış protezler ve yanak ısırma gibi parafonksiyonel alışkanlıklar mekanik irritasyondan sorumlu olabilir. Mekanik irritasyon kaynaklı kronik travmanın oral karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır. Kronik travmanın karsinogenezi başlatıcı etkisi olduğunu savunanlar olduğu gibi kronik travmadan kaynaklanan lezyonun kimyasal karsinogenlerin emilimini kolaylaştırarak karsinogenezi başlatıcı değil geliştirici etkisi olduğunu savunanlar da vardır (64).

2.2.2.5. Virüsler

Epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar Herpes virüs ailesinden olan Epstein-Barr virüsünün (EBV) ve Herpes simpleks virüsünün yanı sıra HPV'nin belli tiplerinin onkojenik kapasitesinin olduğunu göstermektedir (9).

Human papilloma virüs düşük risk ve yüksek risk HPV olarak sınıflandırılmaktadır (65). Yapılan pek çok çalışmada yüksek risk HPV tipleri olan HPV-16 ve HPV-18'in OSHK gelişiminde rol oynadığı savunulmaktadır (63). Baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerinde HPV'nin en yaygın görülen tipi %90 oranla HPV-16'dır [76]. HPV, OSHK vakalarının %25-35'inin etyolojisinde bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (65).

HPV'nin karsinogenezdeki moleküler mekanizması değerlendirilmektedir. HPV virüs enfeksiyonun ardından p53'ün inaktivasyonunu sağlayan E6 onkoprotein ve retinoblastoma proteininin (pRb) inaktivasyonunu sağlayan E7 onkoprotein ekspresyonunda artış görülmektedir. Tümör baskılayıcı gen olan p53 ve pRb'nin inhibisyonu hücre siklusunu değiştirmektedir ve malign transformasyona yol açmaktadır (9, 66).

Epstein-Barr virüsü lenfoid ve epitelyal malignitelerin oluşumu ile ilişkilidir (67). Latent membran proteini LMP-1 ve diğer EBV latent proteinleri interleukin (IL) 6, IL-8 ve büyüme aktive edici faktörlerin artışına sebep olarak hücre transformasyonunu sağlama, immün cevabı değiştirme ve antiapoptozis mekanizmalarını indüklemeye etkisine sahiptir (68). EBV oral skuamöz hücreli karsinomda düşük oranda görülmektedir (67).

HPV ve EBV koenfeksiyonu hücrelerin tümörojenik potansiyelini artırmaktadır. Jiang ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmaya göre HPV ve EBV koenfeksiyonunun tonsil kanserlerinde %25, dil kanserlerinde ise %70 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

2.2.2.6. Bakteriler

Oral kanser gelişimi ve tersiyer sifiliz arasında güçlü bir ilişki olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. Antibiyotik terapinin gelişiminden önce sifilizin tedavisinde kullanılan arsenik ajanları ve ağır metallerin karsinogenezden sorumlu olabilecekleri belirtilmektedir. Sifiliz günümüzde erken tanı ile tersiyer sifiliz aşamasına gelmeden tedavi edildiğinden sifilize ilişkili oral maligniteler nadiren görülmektedir (50).

2.2.2.7. Mantarlar

Kandida türlerinin epitelyal keratinizasyonu artırdığı ve tükürükteki immunglobulin (Ig) A seviyesini düşürdüğü ileri sürülmektedir (69). Hayvan çalışmaları kandidanın epitelyal hiperplazi ve sellüler atipiye neden olduğunu göstermektedir (70). Kandida türleri potansiyel karsinojenler olan nitrozamin ve asetaldehit üreterek oral epitelin displastik değişimine yol açmaktadır ve oral kanser riskini artırabilmektedir (71).

2.2.2.8. Genetik

Vaka-kontrol çalışmalarında aile hikayesi, baş ve boyun kanserlerinde risk faktörü olarak gösterilmektedir (62). Birçok çalışma baş ve boyun kanserli hastaların birinci derece akrabaları arasında oral kanser riskinin arttığını, kardeşler arasında ise daha da yükseldiğini göstermektedir. Multipl primer baş ve boyun kanserli hastalarda ve birinci derece akrabalarında hücre döngüsü kontrolü, apoptozis ve genetik stabiliteden sorumlu tümör supresör bir gen olan p53 geninde mutasyon varlığı bildirilmiştir. Tütün ve alkol gibi etyolojik ajanlar genetik instabiliteyi indüklemektedir ve tütün ve alkol kullanan bireylerde oral kanser risk artışı daha belirgin bulunmuştur (72).

2.2.2.9. Diyet

Dünya Kanser Araştırma Fonu meyve, sebze, karotenoidler ve vitaminlerden zengin diyetle beslenmenin oral kanser riskini azalttığını bildirmiştir (73). Vitamin A, C, E, karotenoidler, çinko ve selenyum antioksidan etkiye sahiptir ve kansere karşı koruyucu rol oynamaktadır (54, 74). Antioksidanlardan eksik diyet oral kanser gelişiminde predispozan etki göstermektedir [64].

2.2.3. Klinik Bulgular

2.2.3.1. Dil

Dilin skuamöz hücreli karsinomu en yaygın intraoral malignitedir ve dudak lezyonları hariç oral kanserlerin %25-40'ını oluşturmaktadır. Genellikle erkeklerde, altıncı, yedinci ve sekizinci dekatlarda görülen agresif davranış sergileyen lezyonlardır (63). Genç hastalarda görülen konjenital oral skuamöz hücreli karsinomlar özellikle dilde lokalize olmaktadır (50).

Dil karsinomları tipik olarak asemptomatiktir fakat derin invazyon geliştiğinde ağrı veya disfaji şikayetleri ortaya çıkabilir. Diğer oral kanserlere benzer endüre iyileşmeyen ülser, kırmızı lezyon, beyaz lezyon veya kırmızı ve beyaz lezyon şeklinde görünümü söz konusudur (63). Genellikle dilin posterior lateral ve ventral yüzeylerinde görülmektedir (50). Dil kanserlerinin yaklaşık %25'i dilin arka 1/3 kısmında veya dil tabanında gelişmektedir. Görülmesi zor bir alanda sinsi ilerlemeleri sebebiyle bu bölgelerdeki lezyonların prognozları kötüdür ve tanı anında bölgesel lenf nodu metastazları sıktır. Metastatik odaklar genellikle lezyonla aynı taraftaki boyun bölgesindeki lenf nodlarında bulunmaktadır. Tutulan ilk lenf nodları submandibular ve jugulodigastrik lenf nodlarıdır. Nadiren akciğer veya karaciğerde uzak metastaz odakları görülebilmektedir (63).

2.2.3.2. Dudak

Dudak kanserleri bütün oral kanserlerin %25-30'unu oluşturmaktadır ve alt dudak kanserleri üst dudak kanserlerine göre daha sık görülmektedir. Ultraviyole ışınları ve sigara kullanımı üst dudak kanserlerinden çok alt dudak kanserlerinde etkindir. Alt dudak kanserlerinin büyüme hızı üst dudak kanserlerine göre daha yavaştır ve genellikle prognozları üst dudak kanserlerine göre daha iyidir. Alt dudak kanserli hastaların %90'ından fazlasında 5 yıldan uzun yaşam söz konusudur. Üst dudak lezyonlarının prognozu ise alt dudakın tam tersine oldukça kötüdür (63). Etkilenen bireylerin %70'i dış ortamda çalışmaktadır ve dudak karsinomlarının hemen hemen %90'ı alt dudakta görülmektedir. Dudak kanserleri tipik olarak açık tenli kişilerde görülmektedir (50). Genellikle 50-70 yaş aralığında ve daha çok erkeklerde görülmektedir (63).

Lezyon vermilyon bölgesinde gelişmektedir ve tipik olarak kronik iyileşmeyen ülser olarak görülmektedir. Verrüköz görünümde ekzofitik bir lezyon olarakta görülebilmektedir. Derin invazyon genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (63). Hastaların %2'sinden daha azında çoğunlukla submental lenf noduna metastaz söz konusudur. Tümör mental forameninden mandibulaya geçerek perinöral invazyonla sonuçlanabilir. Dudak kanserleri, görünür alanda olmaları nedeniyle erken aşamada teşhis ve tedavi edilmesine rağmen ihmal eden hastalarda normal dokuların destrüksiyonuyla sonuçlanabilmektedir (50).

2.2.3.3. Ağız Tabanı

Ağız tabanı kanserleri oral kanserlerin %15-20'sini oluşturmaktadır ve görülme sıklığı açısından intraoral kanserler içinde ikinci sırayı almaktadır. Özellikle kronik alkolik ve sigara içen yaşlı erkeklerde görülen kanserlerdir. Genellikle ağrısız, iyileşmeyen, endüre ülser olarak görülmektedir. Ayrıca beyaz ya da kırmızı yama olarakta görülebilmektedir (63). En yaygın görüldüğü alan ağız tabanının ön bölgesidir (50). Ağız tabanındaki yüzeysel veya derin invazyon gösteren lezyonların klinik olarak değerlendirilmesi zordur ve görüntülenmesi gerekmektedir (55). Lezyon bazen ağız tabanında yumuşak dokulara infiltre olabilmektedir ve dilin mobilitesinde azalmaya sebep olmaktadır (63). Tümörün mandibular kemiğe invazyonuyla inferior alveolar sinir tutulumu görülebilmektedir. Ayrıca sublingual ve submandibular tükürük bezi kanalında obstrüksiyonlara sebep olabilmektedir (55). Ağız tabanında görülen lezyonların submandibular lenf nodlarına metastazı nadir değildir (63).

2.2.3.4. Gingiva

Gingiva karsinomları oral skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık olarak %10'unu oluşturmaktadır ve tipik olarak yedinci dekattaki erkeklerde görülmektedir (63). Tüm intraoral karsinomlar içinde sigara kullanımı ile en az ilişkili karsinomdur (50). Klinik görünümü beyaz yamadan, iyileşmeyen ülsere veya ekzofitik lezyona kadar farklılıklar göstermektedir (63). Genellikle ağrısızdır ve posterior mandibulada gelişmektedir. Gingivada sıkça görülen pyojenik granüloma gibi benign lezyonlarla ve peridontal hastalıklarla karıştırılabilir. Gingival karsinom vakalarında çoğunlukla

alttaki kemikte yıkımla birlikte dişte mobilite görülmektedir. Diş çekimi sonrasında sokette hiperplastik granülasyon dokusuna benzer lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Dişsiz bölgelerde gelişen kanserler epulis fissuratum'a benzer görünümde (50). Yavaş büyüyen, çok iyi diferansiye, nadiren metastaz yapan ve iyi prognoza sahip lezyonlardır (63).

2.2.3.5. Bukkal Mukoza

Bukkal mukoza karsinomları, oral kavitenin tüm SHK'larının %10'unu oluşturmaktadır (75). Bu oran tütün çiğneme alışkanlığına bağlı olarak Asya'da %40'ların üstüne çıkmaktadır (76). Sıklıkla yedinci dekatta ve erkeklerde görülmektedir. (63). Klinik olarak kırmızı-beyaz yama şeklinde veya ekzofitik kitle olarak görülmektedir. Genellikle asemptomatiktir fakat masseter veya temporal kasların infiltrasyonuna bağlı olarak ağız açıklığında kısıtlılık izlenebilir (75). İleri evrelerde komşu kemik ve cilt invazyonuyla karşılaşılabilir ve bu bölgede bulunan parotis kanalını etkileyebilir (77). Hastaların %10-27'sinde servikal lenf nodu metastazı mevcuttur (76). Genellikle submandibular lenf nodu tutulumu görülmektedir (78).

2.2.3.6. Retromolar Üçgen

Retromolar üçgen tümörleri, tüm oral kavite kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Klinik olarak kırmızı-beyaz yama şeklinde veya ekzofitik kitle olarak görülmektedir (75). Teşhis edildiklerinde çoğunlukla komşu anatomik dokulara yayılım mevcuttur. Boğaz ağrısı, otalji ve trismus primer semptomatik şikayetler arasındadır. Hastaların %27-56'sında metastaz mevcuttur (76).

2.2.3.7. Sert Damak

Sert damak karsinomları tüm oral kavite SHK'larının %3-6'sını oluşturmaktadır ve ters sigara içiminin popüler olduğu Güneydoğu Asya ve Hindistan'da daha yüksek oranlarda görülmektedir (76). Damak skuamöz hücreli karsinomları genellikle asemptomatik kırmızı ya da beyaz plaklar olarak veya ülser ve keratotik kitleler şeklinde bulunmaktadır (63). Hastalar iyileşmeyen ülserlerden ve dental protez uyumsuzluğundan şikayet ederler (76). İleri evrelerde kemiğe invazyonuyla nazal

kavite ve maksiller sinüse uzanabilir (55). Vakaların %10-25'inde lenf nodu metastazı mevcuttur (76).

2.2.4. Tanı Yöntemleri

Oral kanserlerin teşhisinde lezyon inspeksiyon ve palpasyonla ekstraoral ve intraoral olarak dikkatlice değerlendirilmelidir (79). İki haftadan uzun süredir mevcut olan lezyonlar bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmeli ve biyopsi alınarak histopatolojik olarak incelenmelidir (80). Oral kanserlerin teşhisinde biyopsi ve histopatolojik değerlendirme altın standarttır (12). Doğru teşhis koymak amacıyla biyopsi materyali genellikle insizyonel yöntemle, tümörün nekroze ya da ülserle olmayan periferinden, yeterli derinlikte ve birden fazla alandan alınmalıdır (78). BT ile kemik invazyonları değerlendirilirken, yumuşak doku ve perinöral invazyonlar MR ile değerlendirilmektedir (81). Ultrasonografi ise lenf düğümü ince iğne aspirasyon sitolojisinde rehber amaçlı kullanılmaktadır (82). BT ve MR ile önceden farkedilmemiş primer tümörler ve uzak metastazlar doku metabolizması hakkında bilgi veren Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile teşhis edilebilir (12, 80).

Primer odaktan lenf nodlarına yayılım tümöre komşu lenfatik damarlara embolizm yoluyla olmaktadır (78). Klinik olarak lenf nodlarının sayısı, büyüklüğü, lokasyonu, sertliği ve fiksasyonu değerlendirilmelidir. 1 cm'den büyük, sert ve fiks lenf nodları maligniteyi işaret etmektedir (82).

Oral kanserlerin teşhisinde %5'lik asetik asit, metilen mavisi, lugol iyodini, rose bengal, iyodin, tolonium klorid ve en çok toluidin mavisi vital boyamada uygulanmaktadır (12).

Oral kanser gelişimiyle ilişkilendirilebilecek metabolik ve yapısal değişimler otofloresans yöntemiyle de görüntülenmektedir (12).

Oral kanserlerin erken teşhisi için tükürük biyomarkerlarının tanı amacıyla kullanılabilmesi bildirilmiştir (83).

Kanser kök hücre kavramının OSHK ile ilişkisini anlamaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (84).

2.2.5. Histopatolojik Bulgular

Oral skuamöz hücreli karsinom histopatolojik olarak anormal hücresel bölünme, bağ dokuya malign epitelyal hücre invazyonu ve özellikle keratin incisi formunda atipik keratinizasyonla karakterizedir (85).

OSHK'ların histolojik derecelendirmesi keratinizasyon ve sitolojik maturasyonun skuamöz mukozaya benzerliği baz alınarak iyi, orta ve kötü diferansiye olarak yapılmaktadır (86). Oral kanserler çoğunlukla iyi ve orta diferansiyasyon göstermektedir (63). Metastaz yapma kapasitesi tümör hücrelerinin diferansiyasyon derecesi ile doğrudan ilişkilidir (11).

Orijin aldığı dokuya benzer özellikte olan tümörler iyi diferansiye olarak tanımlanır. İyi diferansiye tümörlerin büyüme hızı yavaş ve metastaz yapma kapasitesi düşüktür. Keratin içermeyen ya da çok az miktarda keratin içeren, orijin aldığı dokudan uzaklaşmış ve belirgin derecede hücresel ve nükleer polimorfizm gösteren tümörler kötü diferansiye olarak tanımlanır. Kötü diferansiye tümörler hızla büyük boyutlara ulaşırlar ve erken metastaz gösterirler. Orta diferansiye tümörler ise mikroskobik olarak iyi ve kötü diferansiye tümörler arasında bir görüntü sergilerler (50).

2.2.6. Tedavi

Oral skuamöz hücreli karsinomda uygun tedavi yönteminin seçiminde tümörün evresi göz önünde bulundurulmaktadır (50). Erken evredeki (Evre I ve II) oral kanserli hastalara cerrahi tedavi ya da radyoterapi uygulanır (55). Tümör 1-1,5 cm'lik cerrahi sınır gözetilerek rezeke edilir (63). İleri evrelerde (Evre III ve IV) oral kanserli hastalara cerrahi tedaviyi takiben radyoterapi uygulanır (80). Cerrahi tedaviden önce radyoterapi uygulandığında, radyoterapi fibrozise yol açtığından dokunun cerrahi olarak çıkarılmasında zorluk yaşanmaktadır. Büyük primer tümörlere radyoterapi her zaman uygulanmayabilir fakat rekürrens ve metastaz riskine karşı boyun bölgesi çoğunlukla radyoterapi ile tedavi edilir (82). Kemoterapi ise bu tedavi yöntemlerine yardımcı olarak uygulanabilir. Radikal cerrahi ve radyoterapiye bağlı olarak fonksiyonel eksiklikler, osteoradyonekroz ve ağız kuruluğu görülebilir (80).

Histolojik olarak tümör sınırı ve rezeksiyon kenarı arasında 1 mm'den az mesafe varsa pozitif cerrahi sınır, 1-3 mm arasında mesafe varsa dar cerrahi sınır, 5 mm ya da daha fazla mesafe varsa güvenli sınır varlığından bahsedilmektedir (80). 5 mm'den daha az cerrahi sınır varlığında lokal rekürrens riski artmaktadır (86).

İleri evre kanserlerde, dar ya da pozitif cerrahi sınır varlığında, perinöral invazyonda, damar invazyonunda ya da lenf nodu invazyonunda postoperatif radyoterapi ya da radyokemoterapi tavsiye edilmektedir (80). Sistemik kemoterapi uygulaması uzak metastaz riskini azaltmaktadır (87) ve palyatif tedavi olarak uygulanabilir (50).

Radyoterapi oral kanserlerin tedavisinde genellikle tek başına uygulanmaz. Ancak ileri aşamadaki vakalarda palyatif tedavi olarak, cerrahiye kabul etmeyen hastalarda ve opere edilemeyen tümör bölgelerinde tek başına uygulanabilir (82).

Elektif boyun diseksiyonu genellikle ileri evredeki oral kanserlerin tedavisinde uygulanmaktadır. Çalışmalar evre I ve II'deki oral kanser hastalarının %42'sinde okült boyun metastazı olduğunu göstermektedir (82). Okült boyun metastazında da lenf nodları klinik olarak palpe edilemese bile kanser mevcut olduğundan boyun diseksiyonu yapılmaktadır (63). O-charoenrat ve arkadaşları (88) tümör kalınlığının 5 mm'den fazla olması ile lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle dil karsinomlarında erken evrelerde bile olsalar, tümör kalınlığı 3-4 mm'den fazlaysa lenf nodu tutulum riski artmaktadır ve elektif boyun diseksiyonu ya da boyun bölgesine radyoterapi uygulanmaktadır (50).

Gen terapisi, yani hücrelerin hastalığa yol açan eksik ya da kusurlu genleri yerine sağlıklı genetik materyalin hücrelere yerleştirilmesi işlemi oral kanserlerin tedavisi için araştırılmaya devam edilmektedir (89).

2.2.7. Prognoz

Oral kavite karsinomlarında tümör kalınlığı, primer tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, evresi, invazyon derinliği, rezeksiyon marjininin durumu, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu tutulumu önemli prognostik faktörlerdir (78, 82). Erkekler ve kadınlar arasında prognostik farklılık bulunmamaktadır (61).

OSHK vakalarında 5 yıllık sağkalım oranı %50 civarındadır. Erken evrede (evre I) teşhis edildiğinde sağkalım oranı %80'e yaklaşırken, geç evrelerde (evre III-IV) sağkalım oranı %30-50'ye düşmektedir (12).

Metastatik birikintilerin lenf nodu kapsülünden dışına çıkması olarak tanımlanan ekstrakapsüler yayılım lokorejyonel rekürrens riskinin artışı, uzak metastaz, düşük sağkalım oranı ve kötü prognozla ilişkilidir (50). Ekstrakapsüler yayılım görülen lenf nodları klinik olarak sert ve fiksedir (78).

Klinik çalışmalar uzak metastazların insidansının %4-26 olduğunu göstermektedir ve genellikle geç aşamada ortaya çıkmaktadır. Uzak metastaz en çok akciğerlerde görülmektedir ve hastalar 4-7 ay içerisinde kaybedilmektedir (78).

Radikal tedaviye rağmen OSHK'lı hastaların %15-33'ünde rekürrens meydana gelmektedir [110]. OSHK vakalarının teşhisinde ve en etkili tedavi metodunun seçiminde yeni prognostik faktörlere gerek duyulmaktadır (61).

2.3. Ghrelin

Ghrelin, 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından ilk olarak rat midesinde daha sonra insan midesinde büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün (BHSR) endojen ligandı olarak keşfedilen peptid yapıda bir hormondur (32-39). Ghrelin büyüme hormonu (BH) salgılatıcı etki gösterdiğinden Hint-Avrupa dilleri ailesindeki büyüme anlamına gelen 'grow' sözcüğünün kökeni olan 'ghre' ile salgılama anlamına gelen 'relın' sözcüklerinden türetilmiştir (90). Ghrelin daha sonra oreksijenik etkisinin bulunmasıyla 'appetite hormone' (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (91).

Ghrelin çoğunlukla mide mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri nöroendokrin hücreler tarafından üretilmektedir (36, 92, 93). Ghrelin üretimi ile ilişkili diğer hücresel alan ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir. Ancak santral sinir sisteminde ghrelin mRNA'sı ve immünoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür (90). X/A benzeri hücreler, hem ratlardaki hem de insanlardaki oksintik bezdeki endokrin hücrelerin %20'sini oluşturmaktadır (36). Bu hücrelerde üretilen ghrelin, total ghrelinin %80-

90'ını oluşturmaktadır (94). Ghrelin esas olarak midenin fundusunda sentezlenmekle birlikte duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da ghrelin-immünreaktif hücreler bulunmaktadır. Ghrelin konsantrasyonu duodenumdan kolona indikçe azalmaktadır (35, 37). Ghrelin gastrointestinal sistemle sınırlı değildir ve gastrik kan damarları vasıtasıyla tüm vücudu dolaşmaktadır (95). Böbrek, pankreas, plasenta, testis, hipofiz, tükürük bezi, kalp, yağ doku, osteoblastlar, dişler, immün sistem hücreleri, akciğer, ve hipotalamus gibi diğer organ, doku ve hücrelerde de bulunmaktadır (37, 38, 40, 92, 96).

2.3.1. Ghrelinin Yapısı ve Sentezi

İnsan ghrelin geni kromozom 3p25-26'da, ghrelin reseptör geni ise 3. kromozomda q26-27 pozisyonunda bulunmaktadır (35). Ghrelinin öncülü 117 aminoasitten oluşan preproghrelindir. Preproghrelin 23 aminoasitlik sinyal peptidi ile 94 aminoasitlik proghrelinden oluşmaktadır. Proghrelinden ise prohormon konvertaz enzimi ile 28 aminoasitten oluşan ghrelin ve 66 aminoasitten oluşan ve C-ghrelin olarak adlandırılan kuyruk parçası ortaya çıkmaktadır (33, 37). C-ghrelinden ise ghrelinin antagonisti olarak davranan 23 aminoasitlik obestatin sentezlenmektedir (37).

Ghrelin vücut sıvılarında ve dokularda açıl ve des-açıl ghrelin olmak üzere iki formda bulunmaktadır. Her iki formu da BH salınımı, iştah ve enerji metabolizmasında önemli fizyolojik rollere sahiptir (40). Ghrelin 3. pozisyonundaki serin aminoasitine n-oktanoil grubu bir yağ asitinin eklenmesi ile aktif şekli olan açıl ghreline dönüşmektedir (35). Bu açılasyon ghrelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak ghrelin o-açıltransferaz (GOAT) enzimi vasıtasıyla gerçekleşmektedir (34, 37, 97). Ghrelin yağ asiti tarafından modifiye edilen tek peptid hormondur (37). Posttranslasyonel modifikasyon ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırarak kan-beyin bariyerini geçmesine, özellikle hipotalamus ve hipofize geçişine imkan sağlamaktadır (39). N-oktanoil grubunun bağlanması ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre (BHSR) bağlanması ve BH salgılatıcı etkinliği için gereklidir (40, 98). N-oktanoil grubu içermeyen ghrelin olan des-açıl ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı reseptöre bağlanma özelliği olmadığından inaktif ghrelin olarak adlandırılmaktadır. Açıl ghrelinin yarı ömrü 9-13

dakika, total ghrelinin yarı ömrü ise 27-31 dakika arasındadır (99). Des-açıl ghrelin dolaşımdaki ghrelinin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (33). Dolaşımdaki des-açıl/açıl ghrelin oranının yüksek olması açıl ghrelinin yarılanma ömrünün des-açıl ghrelininden daha kısa olmasından ve plazma ghrelininin sistemik dokularda büyüme hormonu salgılatıcı reseptörlere bağlanarak ortamdan uzaklaştırılmasından kaynaklanmaktadır (37, 100). Des-açıl ghrelin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken, açıl ghrelin hidrofobik özelliği sayesinde özellikle lipoproteinler (trigliseridden zengin lipoprotein, çok yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein) olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (37).

İnsanda total ghrelin (açıl ve des-açıl ghrelin) plazma konsantrasyonu 100-150 fmol/ml iken, açıl ghrelin plazma konsantrasyonu 10-20 fmol/ml'dir (35, 101).

Ghrelinin fizyolojik etkileri büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (BHSR) ile etkileşerek gerçekleşmektedir. BHSR özellikle mide olmak üzere gastrointestinal sistem, hipotalamik arkuat nükleus, hipofiz bezi, böbrek, karaciğer, kalp, akciğer ve yağ dokuda bulunmaktadır (39). BHSR'nin BHSR-1a ve BHSR-1b olmak üzere iki formu bulunmaktadır (33, 41). BHSR-1a reseptörü ghrelinin bağlandığı fonksiyonel formu olarak bilinmektedir (33). BHSR-1a reseptörünün aktivasyonu için ghreline n-oktanoil grubunun bağlanması (açılaması) gerekmektedir (102). Fizyolojik konsantrasyonlarda des-açıl ghrelin BHSR-1a'ya bağlanamadığından etkisini henüz tanımlanmamış reseptörler aracılığıyla göstermektedir (37). Des-açıl ghrelin gıda alımının, hücre proliferasyonunun, hücre metabolizmasının, glukoz homeostazının ve vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (37). Ayrıca adipogenez uyarır, kardiyovasküler etkileri indükler, kardiyomiyositlerde ve endotel hücrelerinde apoptozisi inhibe eder (41). BHSR-1b'ye ghrelin bağlanmadığından fonksiyonel olmayan reseptör olarak bilinmektedir (33).

Ghrelin büyüme hormonu salınımını iki farklı yolla uyarır. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHSR), BHSR reseptörü vasıtasıyla intrasellüler cAMP seviyesini artırarak BH salınımını uyarır. İkincisinde BHSR aracılığıyla fosfolipaz C aktivasyonu sonucu hücre içi kalsiyum

konsantrasyonunu artırarak BH salınımını uyarmaktadır (35, 101). Vagus siniri kesildiğinde ghrelin verilmesine rağmen BH salınımının düşmesi ghrelinin BH salgılatıcı özelliği ile vagus siniri arasında bir bağlantı olduğunu akla getirmektedir (35).

2.3.2. Ghrelin Salınımının Düzenlenmesi

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesinde en çok bilinen faktör beslenmedir. Plazma ghrelin konsantrasyonu açlıkta artarken, gıda alımından sonra 1 saat içinde düşmektedir (34, 35). Plazma ghrelin seviyesinin değişimi insülin ve glikoz konsantrasyonuyla ilişkilidir (103). Su alımıyla gastrik distansiyon oluşmaktadır fakat mekanik distansiyon tek başına ghrelin salınımını indüklememektedir (35, 101). Plazma ghrelin düzeyi alınan gıdaların içeriğine bağlı olarak değişmektedir ve yağ içerikli gıdaların alımıyla ghrelin salınımı diğer yiyeceklere oranla daha az baskılanmaktadır (34). Karbonhidrat içerikli yiyecekler protein ve yağ içerikli yiyeceklere göre ghrelin düzeyini daha fazla baskılamaktadır (104).

Kan glikoz seviyesi ghrelin salınımının düzenlenmesinde rol oynayabilir; oral ya da intravenöz glikoz uygulamasıyla plazma ghrelin konsantrasyonunun düştüğü görülmüştür (35).

Plazma ghrelin konsantrasyonu nokturnal artış göstermektedir ve ghrelin seviyesi uyku sırasında artmaktadır (35).

Literatürde bazı çalışmalarda ghrelin seviyesinde cinsiyetin etkisinin olmadığı gösterilirken, bazılarında ise kadınlarda daha yüksek olduğundan bahsedilmektedir (40). Ghrelin ve yaş arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, ghrelin seviyesinin yaşla pozitif veya negatif ilişki gösterdiği bildirilen çalışmalar da mevcuttur (40).

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi kilo alımıyla, yağlanmayla ve insülin direnciyle ters orantılıdır. Ghrelin seviyesi egzersizle kilo kaybına ve düşük kalorili diyetle bağlı doğru orantılı olarak değişmektedir. Anoreksia nervroza, bulimia nervroza ve kansere bağlı kaşekside plazma ghrelin seviyesi artarken, obezitede azalmaktadır. İstisna olarak Prader-Willi sendromlu obez bireylerde dolaşımdaki ghrelin seviyesi çok

yüksek seyretmektedir (34). Hipertiroidizmde ghrelin seviyesinin azaldığı, hipotiroidizmde ise arttığı bildirilmiştir (93).

2.3.3. Ghrelinin Fizyolojik Fonksiyonları

2.3.3.1. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Aktivitesi

Ghrelinin en göze çarpan etkisi in vivo ve in vitro şartlarda doza bağımlı olarak büyüme hormonu salınımını artırmasıdır (95, 101). Ghrelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerde bulunan BHSR-1a reseptörüne bağlanarak BH salınımını uyarmaktadır (37). Ayrıca ghrelin hipofiz bezinin kendisinde de bulunmaktadır ve BH salınımını otokrin ve parakrin olarak etkileyebilmektedir. BH salınımı BSHS ile stimüle edilirken, somatostatin ile inhibe edilmektedir (101). Hipotalamus da ghrelinin indüklediği BH salınımında rol oynamaktadır (37). Ghrelin enjeksiyonundan sonra vagus siniri kesildiğinde büyüme hormonu salınımının dramatik olarak düştüğü görülmüştür. Bu da ghrelinin maksimum etkiyi gösterebilmesi için vagus sinirinin gerekliliğini göstermektedir (35).

Ghrelinin maksimum büyüme hormonu salgılatma etkisi BSHS'in oluşturduğundan 2-3 kat daha fazladır. Ghrelin ve BSHS'in birlikte verilmesi sinerjistik etkiye yol açarak, tek tek uygulanmalarına göre daha fazla BH salınımıyla sonuçlanmaktadır. Büyüme hormonu salınımı intravenöz ghrelin uygulamasından 5-15 dakika sonra tepe noktaya ulaşmaktadır ve 1 saat sonra bazal seviyeye düşmektedir (35, 101).

Ghrelin yüksek dozlarda verildiğinde büyüme hormonu yanında adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin seviyelerini de artırmaktadır (101).

2.3.3.2. İştah Üzerine Etkisi

Ghrelin iştahı santral yolla, periferal yolla ve nervus vagus aracılığıyla uyarmaktadır. Midede sentezlenen ghrelin, kan dolaşımı vasıtasıyla kan-beyin bariyerini aşarak beyne ulaşmakta ve iştahı artırmaktadır (37). Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent nöronları uyarak indirek olarak hipotalamusu uyarmaktadır (101). Ghrelin içeren nöronlar hipotalamusun arkuat nükleusunda (ARC) bulunmaktadır ve

bu bölge iştah düzenlenmesi ile ilişkilidir. Ghrelinin intraserebroventriküler enjeksiyonuyla gıda alımı artmakta, enerji harcanımı azalmakta ve sonuç olarak vücut ağırlığında artış meydana gelmektedir. Ghrelin hipotalamusta nöropeptid Y (NPY) ve iştahla ilişkili protein (AgRP) ile etkileşimde bulunur ve oreksijenik etki göstermektedir. Hipotalamusta ARC bölgesi leptin hormonunun da etki ettiği bölgedir ve anoreksijenik hormon olan leptin NPY ve AgRP'nin iştah artırıcı etkisini baskılamaktadır. Hipotalamik ghrelin ise leptinin etkisini baskılayarak, yeme regülasyonunda leptin ile zıt etki göstermektedir (35).

2.3.3.3. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

İntravenöz ghrelin uygulamasıyla gastrik asit salınımı ve gastrik hareketlilik doza bağımlı olarak artmaktadır (35, 101). Ghrelinin bu etkileri, vagotomi yapılarak engellenmektedir. Bu da, ghrelinin gastrik fonksiyonlara vagus siniri aracılığıyla etki ettiğini göstermektedir (101).

Ghrelinin intraserebroventriküler uygulanması da doz bağımlı olarak gastrik asit sekresyonunu artırmaktadır (101).

2.3.3.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Ghrelin sağlıklı bireylere intravenöz uygulandığında kalp atım hızını değiştirmeden ortalama arteriyal basıncı düşürmektedir ve sempatik aktiviteyi baskılamaktadır (35, 37, 101). Ayrıca sistemik vasküler direnci azaltarak kardiyak output ve kardiyak indeksi artırmaktadır. Böylece kronik kalp hastalarında sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirmektedir ve enfarktüs boyutunu azaltmaktadır (37). Ghrelinin in vitro olarak kardiyomyositlerin ve endotelial hücrelerin apoptozisini inhibe ettiği bildirilmiştir (101). Ghrelin, memeli arterlerindeki endotelin-1'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır ve endoteliumdan bağımsız olarak arter dilatasyonunu sağlayarak hipotansif etki göstermektedir (37, 105). Ghrelinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki yararlılığı yeterli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (37).

2.3.3.5. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi

Kan glukoz homeostazında ghrelinin rolü olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Glukoz homeostazı insülin hormonu tarafından düzenlenmektedir (37).

Bazı çalışmalarda ghrelinin insülin salınımını inhibe ettiği görülürken, bazılarında ise insülin sekresyonunu stimüle ettiği görülmektedir (37, 101). Ghrelinin insülin sekresyonunun düzenlenmesindeki rolü kan glukoz seviyesi ile yakından ilişkilidir (35). Plazmadaki yüksek glikoz seviyesi ghrelinin sekresyonunun baskılanması ve insülin sekresyonunun stimüle edilmesiyle düzenlenmektedir (101). Ghrelinin uygulaması insülin salınımını azaltmaktadır ve hiperglisemiye neden olmaktadır (35). Ayrıca ghrelinin, hepatik glukoz üretimini artırarak ve insülinin glukoz üretimini baskılamasını azaltarak kan-glukoz konsantrasyonunu artırmaktadır (37).

2.3.3.6. Lipid Metabolizmasına Etkisi

Ghrelinin preadipositlerin farklılaşmasını uyarmaktadır ve lipolizi ve adipositlerin apoptozisini baskılamaktadır. Adipogenezini destekleyici etkisi sayesinde vücut ağırlığını artırmaktadır (104).

2.3.3.7. İskelet Sistemine Etkisi

Ghrelinin, osteoblastik hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle etmektedir ve kemik formasyonunu artırmaktadır (40, 95). Ayrıca osteoblastik hücre apoptozisini inhibe etmektedir ve alkalen fosfataz aktivitesini ve kalsiyum birikimini stimüle ederek kemik mineral yoğunluğunu artırmaktadır (37, 95, 106). Diş sıçanlara 12 hafta boyunca büyüme hormonu salgılatıcı peptid-6 (BHSP-6) veya peptid analogu olan ipamorelin verilmesi sonucu in vivo kemik mineralizasyonunun arttığı kemik dansitometri ölçümlerinde gösterilmiştir. Ghrelinin kemikler üzerindeki pozitif etkisinin direkt mi yoksa BH salınımı yoluyla mı olduğu tam olarak bilinmemektedir (106). Gastrektomi yapılan canlılarda ghrelinin salgılanmasındaki azalma nedeni ile osteopeni görülmektedir (101). Ghrelinin kondrositlerde de sentez ve sekresyonunun olduğu bildirilmiştir (107).

2.3.3.8. Üreme Sistemine Etkisi

Üreme organlarında ve plasentada da ghrelinin ve BHSR varlığı belirlenmiştir (37). Ghrelinin immünreaktif hücreler hamileliğin ilk trimesterinde plasentada bulunurken son trimestere doğru gitgide azalmaktadır (101). Fetal büyümede ghrelinin rolü olabileceği düşünülmektedir (108). Ghrelinin endokrin ve otokrin/parakrin yollarla

reprodüktif fizyoloji ve patolojinin kontrolünü sağlamaktadır. Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımının inhibisyonu ve prolaktinin stimülasyonu ghrelinin sistemik etkileri arasındadır. Ayrıca erkeklerde testesteron salınımını azaltmaktadır (37).

2.3.3.9. Hücre Proliferasyonu Üzerine Etkisi

Ghrelin, normal ve neoplastik hücre dizilerinde otokrin ve parakrin etkileriyle hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (38, 41). Normal hücre dizilerinin büyük kısmında hücre proliferasyonunu stimüle ederken, kanser hücre dizilerinde ghrelinin etkisi tartışmalıdır (33, 41). Birçok kanser ve kanser hücre dizilerinde ghrelin ve ghrelin reseptörü bulunmaktadır (109). Yapılan pek çok çalışmada ghrelinin farklı kanser türleri üzerinde proliferatif ve anti-proliferatif zıt etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (32, 38, 103).

2.3.3.10. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Ghrelin, immün sistemde modülatör etkiye sahip bir hormondur (40). Ghrelin mRNA'sı lenfoid organlarda, B hücrelerinde, T hücrelerinde, monositlerde ve doğal katil hücrelerde bulunmaktadır (102). Ghrelin nükleer faktör kappa beta aktivasyonunun inhibisyonuyla aktive monositler ve endotelial hücrelerde kemokin (IL-8) ve proenflamatuvar sitokin (IL-6, TNF- α , IL-1 β) üretimini baskılayarak sitokin üretimi ve enflamasyonun düzenlenmesinde anahtar molekül olarak rol oynamaktadır (33, 94). Ayrıca anti-enflamatuvar molekül olan IL-10 üretimini artırmaktadır ve primer lenfoid organlarda lenfosit gelişimini desteklediği görülmektedir (33, 40, 102).

Gram negatif bakterilerin dış membranının bir komponenti olan lipopolisakkarit (LPS), enflamatuvar yanıt ve endotoksik şokta gözlemlenen sistemik etkilerde önemli rol oynamaktadır (102). Ghrelin LPS'nin indüklediği proenflamatuvar sitokin üretimini baskılamaktadır (40). Pek çok çalışma ghrelin uygulamasının LPS'nin enflamatuvar etkilerini, mortaliteyi ve sepsisin hipotansif etkilerini azalttığını göstermektedir (102). Ayrıca akut LPS uygulaması ghrelin konsantrasyonunun azalmasına neden olurken, LPS uygulanmasından 24 saat sonra

veya tekrarlayan LPS uygulaması sonucu ghrelin konsantrasyonunda artış olduğu gözlenmiştir (110).

İnsan T lenfositlerinden preproghrelin salınımı olduğu ve hem açıl hem de deaçıl ghrelin üretilebildiği ve sekrete edilebildiği bildirilmiştir (102). Ghrelinin açılasyonu antienflamatuvar aktivite için kritiktir (40). Çoğunlukla ghrelin seviyesinin enflamasyonda arttığı söylenebilmektedir fakat ghrelin seviyesindeki bu artışın enflamasyonun sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu netlik kazanmamıştır (111).

Leptin adipositler tarafından üretilen güçlü bir proenflamatuvar hormondur. Ghrelin pek çok sistemde olduğu gibi immün sistemde de leptine zıt düzenleyici etkide bulunmaktadır ve leptinin indüklediği enflamatuvar sitokinleri baskılamaktadır (102).

Ghrelinin antienflamatuvar etki mekanizmalarından birisi de nitrik oksit (NO) yoluyla ilişkilidir. Ghrelin, NO aktivasyonu ile antienflamatuvar etki gösterebileceği gibi reaktif nitrojen türlerinin üretimiyle DNA hasarına yol açarak karsinogenezde de rol oynayabilir (33).

Enflamasyon, hem tümör büyümesini ve yayılımını destekleyebilmekte hem de tümörün ilerlemesini baskılayabilmektedir. Bu etkiler arasındaki denge tam olarak bilinmemektedir. Pek çok çalışmada ghrelinin baskın antienflamatuvar etkisiyle kronik enflamasyonla ilişkili kanserin önlenmesinde koruyucu rol oynayabileceği bildirilmektedir. Kanser immün takibi ile ghrelinin antienflamatuvar etkisiyle kanser ilerlemesinde destekleyici ya da koruyucu rolünün araştırılması gerekmektedir (33). Ayrıca in vivo ve in vitro pek çok çalışmada ghrelinin güçlü bir antienflamatuvar olduğu ve enflamatuvar hastalık ve lezyonların tedavisinde terapötik ajan olarak umut vaad ettiği bildirilmiştir (102).

2.3.3.11. Ghrelinin Diğer Etkileri

Ghrelinin öğrenme, hafıza, psikolojik stres, ruh hali, anksiyete, depresyon, uyku/uyanıklık ritmi ve yaşlanma üzerinde de etkileri bulunmaktadır (34, 112).

3. MATERYAL METOT

Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.01.2015 tarih ve 2015-01/12 nolu kararı ile onaylandıktan sonra Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ile beraber yürütüldü. Vakaların preparatlarına retrospektif olarak arşiv taraması sonucu ulaşıldı.

3.1. Vaka Seçimi

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtları taranarak cinsiyet, yaş, sistemik hastalık farkı gözetilmeksizin 2006-2014 yılları arasındaki 26 oral lökoplaki, 32 oral skuamöz hücreli karsinom ve kontrol grubu olarak 31 sağlıklı oral mukoza tanıli preparatlara ulaşıldı.

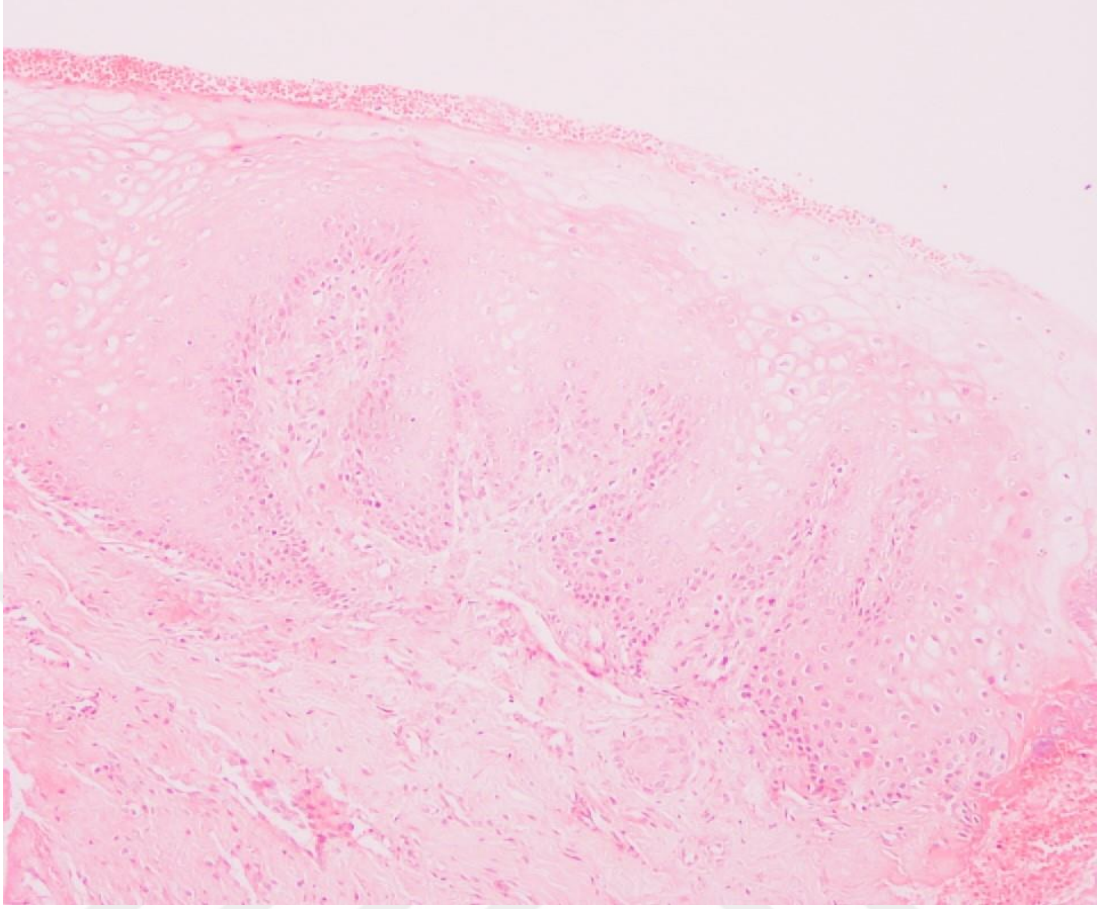
Arşivden ulaşılan Hematoksilen–Eozin (H&E) ile boyalı preparatlar tanılarının doğrulanması ve belli büyüklükteki preparatların çalışmaya dahil edilebilmesi için ışık mikroskopunda tekrar incelendi. (Şekil 3.1, 3.2, 3.3). Bu inceleme sonucunda çapları 0,5 cm'den büyük olan 18 oral lökoplaki ve 22 oral skuamöz hücreli karsinom tanıli preparat çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı oral mukozadan alınan parçalar amiloidozis taraması için alındığından küçük parçalardır. Bu yüzden preparatlar incelenirken 3 mm çapından büyük olanlar ve histokimyasal olarak amiloid negatif olan 15 sağlıklı oral mukoza tanıli preparat çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen vakalar üç gruba ayrıldı.

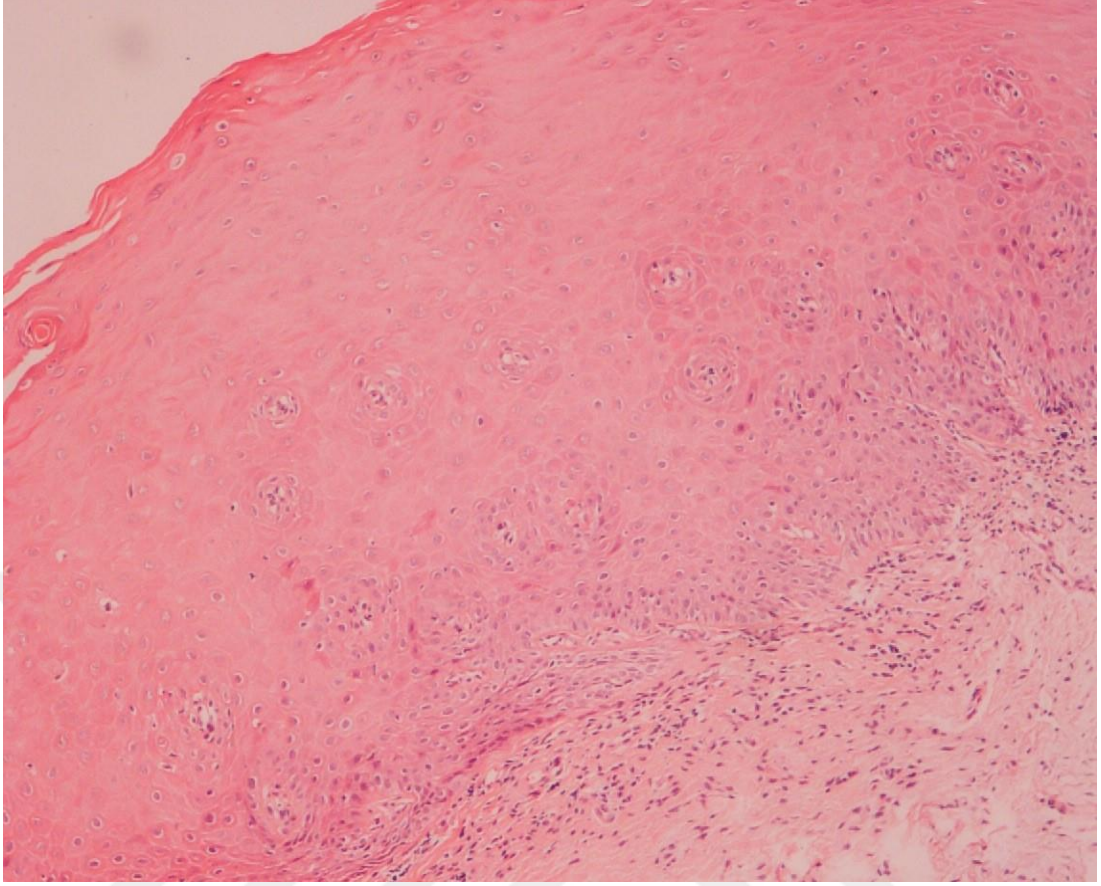
Grup I: Sağlıklı oral mukoza (n:15)

Grup II: Oral lökoplaki (n:18)

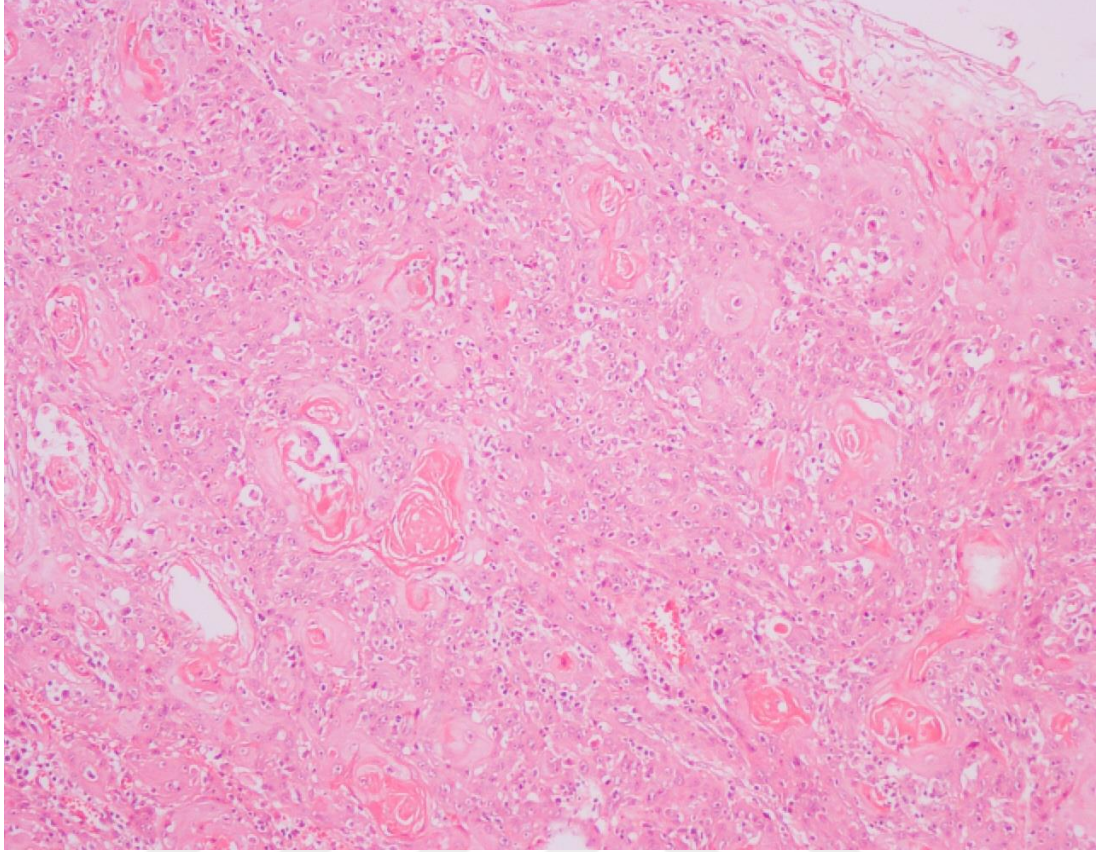
Grup III: Oral skuamöz hücreli karsinom (n:22)



Şekil 3.1: Sağlıklı oral mukoza (H&E x 25).



Şekil 3.2: Oral lökoplaki (H&E x 25).



Şekil 3.3: Oral skuamöz hücreli karsinom (H&E x 25).

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından DİŞ-156 No'lu proje kapsamında temin edilen Abcam marka Anti-Ghrelin antikoru çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Arşivden temin edilen insan kolon dokusu ideal dilüsyon oranının ve sitrat ya da edta protokolünün belirlenmesi için katalogta belirtildiği gibi pozitif kontrol grubu olarak boyandı. Antikorumun 1/100 dilüsyon oranında ve sitrat protokolünde çalışabilirliği tespit edildi.

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından çalışmaya dahil edilen vakaların parafin bloklarına ulaşıldı ve bu bloklardan mikrotom cihazı (Şekil 3.4) ile 3 mikron kalınlığında kesitler alınarak lamlara aktarıldı. Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için 65 °C'de 90 dakika etüvde (Şekil 3.5) bekletildi.



Şekil 3.4: Mikrotom Cihazı.



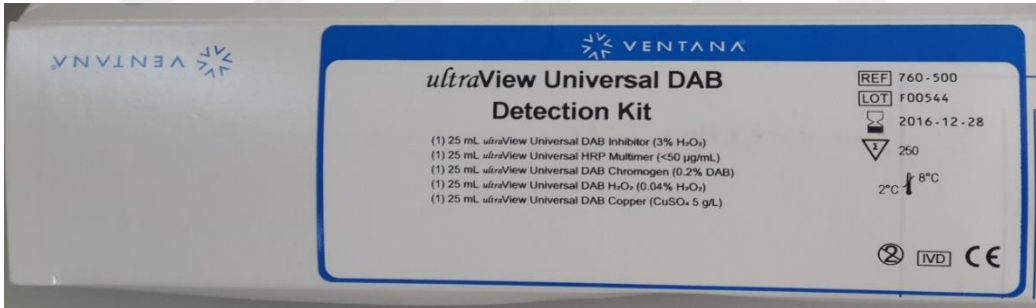
Şekil 3.5: Etüv.

Hazırlanan preparatlar 1/100 oranında dilüe edilen mouse monoclonal Abcam marka Anti-Ghrelin antikoru (katolog no: ab189162, Cambridge, UK) (Şekil 3.6) ile sitrat protokolünde Roche Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Şekil 3.8) Ultraview Universal DAB Detection Kiti (Ventana/Roche katolog no: 05269806001) (Şekil 3.7) kullanılarak 2 saat boyandı.

Boyama yapılan dokuların entellan ile kapaması yapılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.



Şekil 3.6: Anti-Ghrelin Antikoru.



Şekil 3.7: Ultraview Universal DAB Detection Kiti.



Şekil 3.8: Roche Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı.

3.3. İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal boyaması yapılan preparatlar Nikon transformer model UN mikroskopunda iki patolog tarafından incelenerek fotoğraflandı. Ghrelinin immünohistokimyasal boyanma değerlendirilmesi yapılırken mikroskopik olarak $\times 40$ büyütmede en yoğun boyanmanın olduğu alanlarda 100 hücre sayılarak, bu hücreler için pozitif boyanma sayısı yüzde olarak hesaplandı. Sitoplazması kahverengi renkte boyanan hücreler ghrelin pozitif olarak kabul edilirken, sitoplazması kahverengi boyanmayanlar ghrelin negatif kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları (Kolmogorov-Smirnov testi) yerine getirilemediğinden Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.



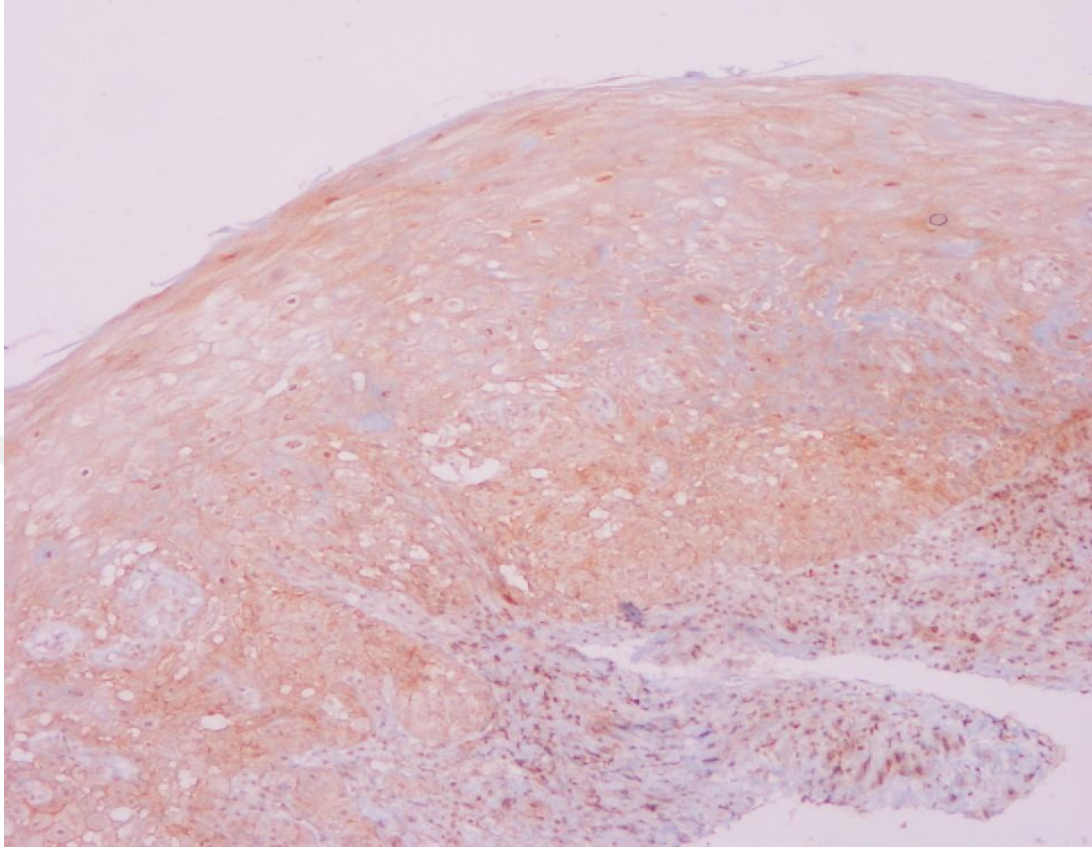
4. BULGULAR

Örneklerin ışık mikroskopunda incelenmesi sonucu ghrelin boyanma yüzde değerleri Tablo 4.1’de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.1: Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değerleri.

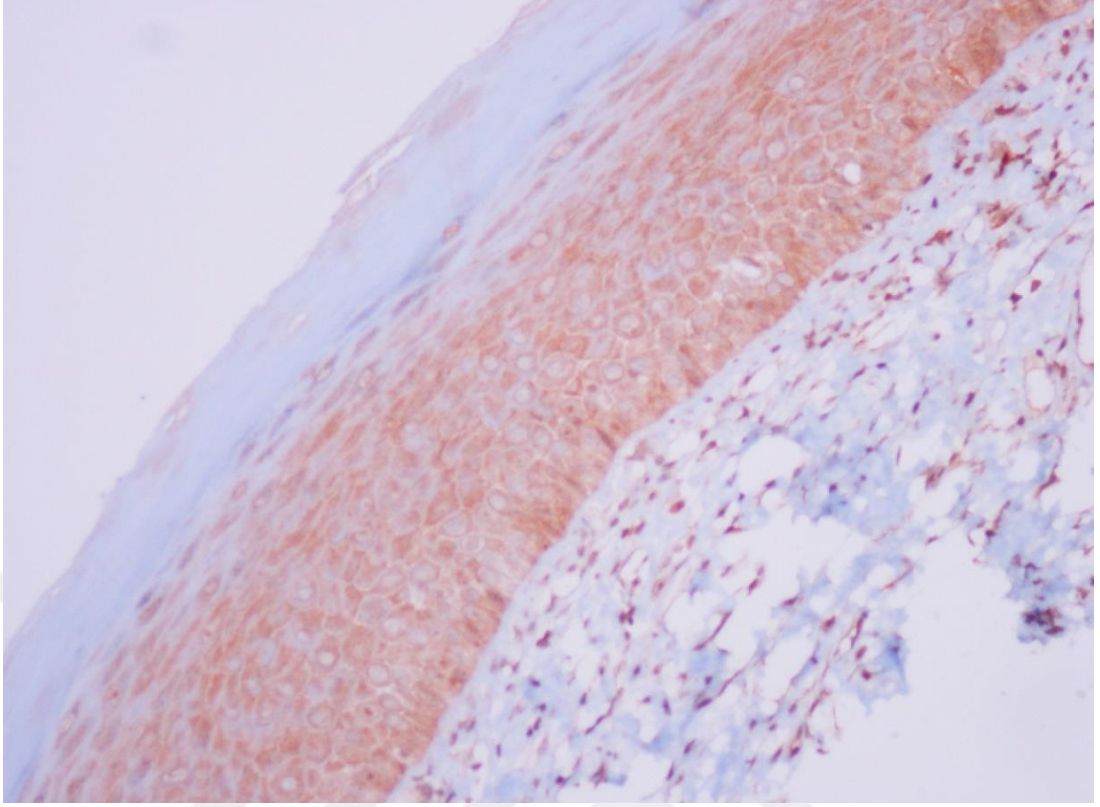
	Sağlıklı oral mukoza	Oral lökoplaki	Skuamöz hücreli karsinom
1	%5	%40	%30
2	%40	%80	%5
3	%90	%90	%5
4	%90	%70	%5
5	%70	%70	%5
6	%80	%90	%5
7	%70	%70	%10
8	%90	%70	%5
9	%80	%80	%5
10	%10	%70	%5
11	%60	%80	%10
12	%80	%30	%5
13	%80	%80	%20
14	%60	%40	%5
15	%60	%70	%10
16		%60	%5
17		%20	%10
18		%80	%0
19			%30
20			%0
21			%0
22			%5
Ortalama	%64	%66	%8

Grupların immünohistokimyasal değerlendirilmesinde sağlıklı oral mukozada güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu izlenmektedir. (Şekil 4.1.)

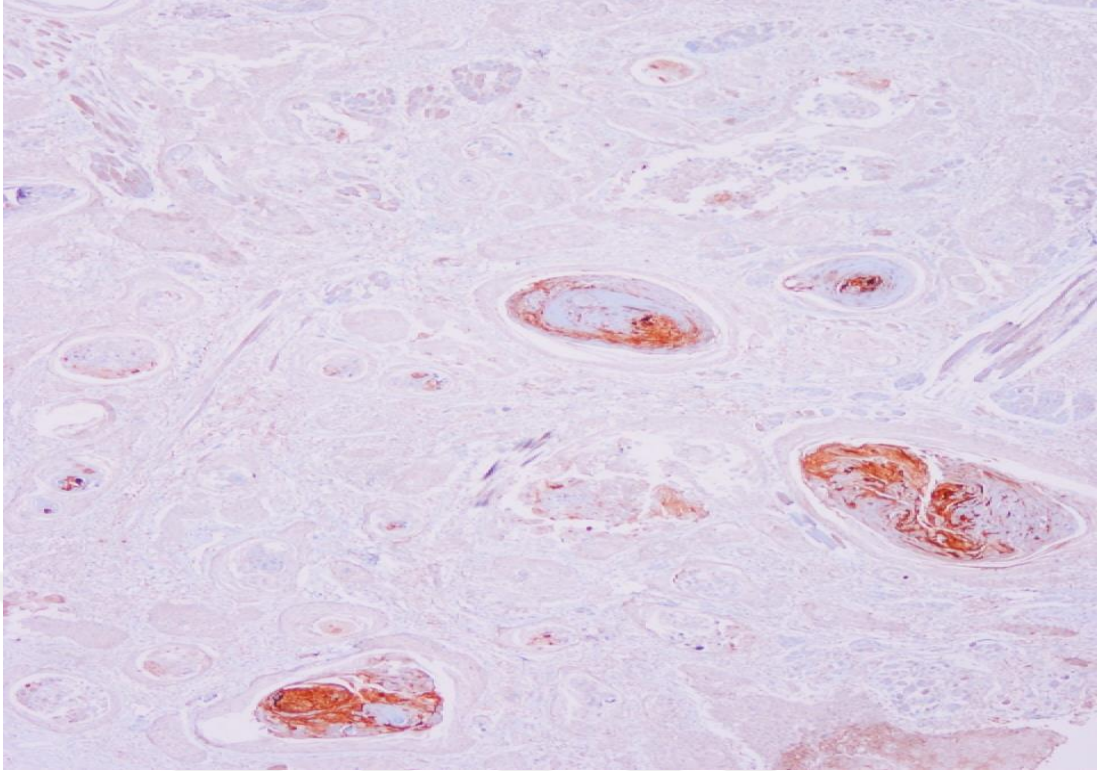


Şekil 4.1: Grup I. Sağlıklı oral mukozada güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu (x25).

Oral lökoplaki vakalarında atipi ve displaziye rastlanmamıştır ve sağlıklı oral mukoza ile benzer güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu gözlenmektedir (Şekil 4.2). Oral skuamöz hücreli karsinom vakalarında ise özellikle keratin incilerinde boyanma mevcut olup sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakiden farklı olarak zayıf ghrelin ekspresyonu izlenmektedir (Şekil 4.3). Gruplarda sitoplazmik boyanma mevcut olup, boyanma şiddeti olarak yoğun kahverengi boyanma pozitif kabul edildi.



Şekil 4.2: Grup II. Oral lökoplakide güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu (x25).



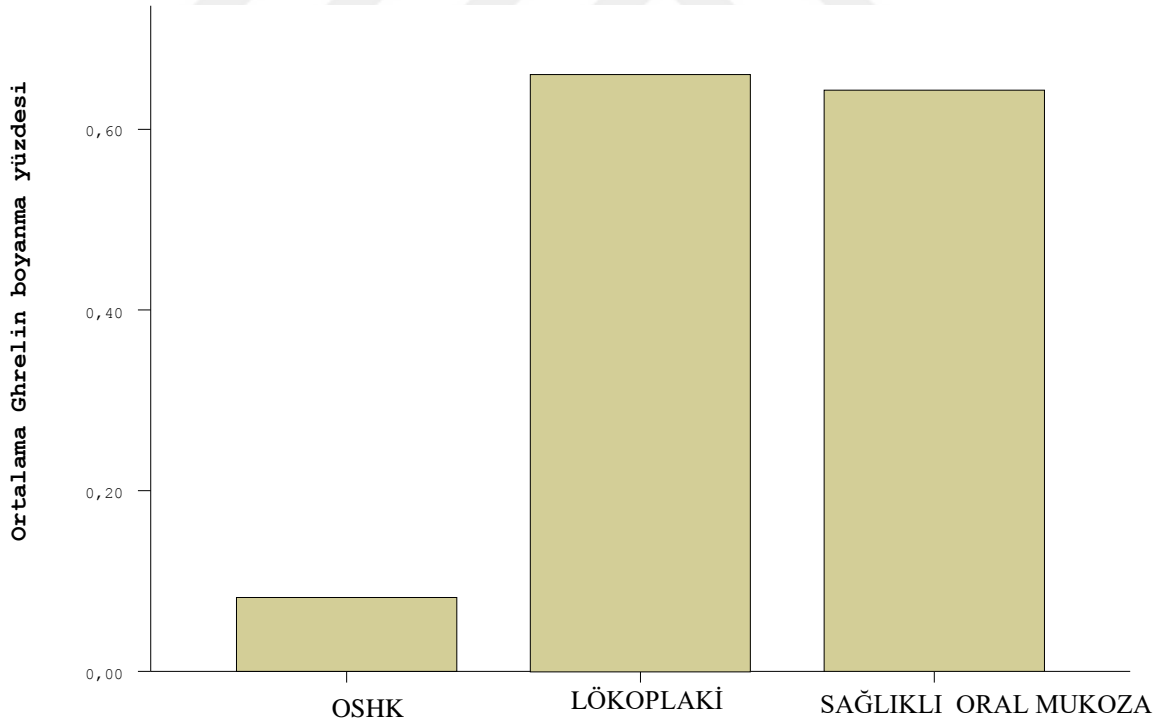
Şekil 4.3: Grup III. Oral skuamöz hücreli karsinomda zayıf ghrelin ekspresyonu (x25).

Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değerleri sağlıklı oral mukozada $0,64 \pm 0,26$, oral lökoplakide $0,66 \pm 0,20$, oral skuamöz hücreli karsinomda $0,08 \pm 0,07$ olarak saptandı (Tablo 4.1). OSHK'da ghrelin boyanma yüzdesinin sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakiye kıyasla düşük olduğu görülmektedir (Şekil 4.4). Gruplara ilişkin ghrelin boyanma yüzde değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplara ilişkin değerler ikişerli karşılaştırıldığında SHK ile lökoplaki arasında, SHK ile sağlıklı doku arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p < 0,05$) lökoplaki ile sağlıklı doku arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

Tablo 4.2: Ghrelinin immünohistokimyasal boyanma yüzdelерinin gruplara göre dağılımı.

Gruplar	$\bar{X} \pm S$
OSHK	0,08±0,07
Min - mak	0,00-0,30
Lökoplaki	0,66±0,20
min - mak	0,20-0,90
Sağlıklı doku	0,64±0,26
min - mak	0,05-0,90
	KW= 35,24 p= 0,001*

\bar{X} : ortalama değеr, S: standart sapma, KW: Kruskal Wallis Test * p< 0,05



Şekil 4.4: Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değеrlerinin dağılımı.

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda kanser morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisi olarak gösterilmektedir (54). Oral kanserler bütün kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (56) ve dünyada görülen en yaygın kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır (57).

Skvamöz hücreli karsinom oral kavitede en sık rastlanan epitelyal malign tümördür ve oral kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (9). Oral kanserlerin yaklaşık olarak üçte biri evre I ve II'de (10), çoğunluğu ise geç safhada (evre III ve IV) teşhis edilmektedir (11). Oral skuamöz hücreli karsinomda 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %50'dir. Erken evrede (evre I) teşhis edildiğinde sağkalım oranı artarken, geç evrelerde (evre III-IV) sağkalım oranı %50'nin altına düşmektedir (12). Erken teşhis prognozda önemli rol oynamaktadır (12).

OSHK genellikle oral mukozada en yaygın görülen prekanseröz lezyon olan oral lökoplakiden gelişmektedir (3, 6). Oral lökoplaki morfolojik olarak değişime uğramıştır ve OSHK'ya dönüşebilmektedir (49).

Oral lökoplaki WHO tarafından oral mukozanın tanımlanmış diğer beyaz lezyonlarının dışında kanser riski taşıyan beyaz plakları olarak tanımlanmıştır (1). Oral lökoplakinin ayırıcı tanısında klinik muayene tek başına yeterli olmadığında biyopsi ve histopatolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Oral lökoplaki lezyonlarına özgü bir histolojik görüntü yoktur (3) ve histolojik olarak hiperkeratoz, hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma kadar çeşitli değişiklikler gösterebilmektedir (4). Epitel displazisinin varlığı oral lökoplakinin malign potansiyelinin göstergesidir ve displazinin derecesinin artmasıyla oral lökoplakinin karsinoma ilerleme riski artmaktadır. Ancak displazi görülen bazı oral lökoplakiler stabil kalabilir ya da gerileyebilir. Displazi görülmeyen bazı oral lökoplakilerde ise karsinom gelişebilmektedir (5). Benzer histolojik özelliklere sahip lezyonların prognozunda önemli ölçüde farklılıklar

görülebildiğinden bu lezyonların biyolojik davranışını ortaya koyabilecek yeni moleküler belirleyiciler (biomarker) aranmaktadır.

Oral lökoplakilerde epitel displazisinin varlığı lezyonun malign potansiyelinin göstergesi olmakla beraber displazi tanısının konmasının ve derecelendirilmesinin lezyonu değerlendiren patoloğa bağlı subjektif bir yorum olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda bunun önüne geçmek için preparatlar iki patolog tarafından değerlendirilmiştir. Displazinin tanımlanmasında objektif nicel markerlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüze kadar yapılan klinik, histolojik ve moleküler diagnostik çalışmalardan oral lökoplaki vakalarının malign transformasyonunun tahminine yönelik kesin bir sonuç alınamamıştır (5).

Oral kanserlerin teşhisinde biyopsi ve histopatolojik değerlendirme altın standart olarak kabul edilmektedir (12). Ancak erken teşhisin konulabilmesi, müdahalenin zamanında yapılarak olası malign durumların önlenmesi ve en etkili tedavi metodunun seçimi için yeni biomarkere gereksinim duyulmaktadır.

Biomarkerlar normal, prekanseröz ve kanserli dokularda farklı ekspresyonlarda bulunabilen proteinler ya da genlerdir ve biomarkerlar klinik sonuçların öngörülmesinde yardımcı olabilir (113).

Son zamanlarda malign transformasyonu anlamaya ve oral kanserlerin erken teşhisine yönelik moleküler ve genetik biomarkerların araştırıldığı çalışmalar hız kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda karsinogeneze etkili olan mekanizmalar ve prekanseröz lezyonların gelişimi arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmakta ve biomarkerların lezyonun karakteri ve prognozunu saptanmasında kullanılması hedeflenmektedir. Prekanseröz lezyon olan oral lökoplakinin malign transformasyonunun saptanmasında belirleyici olabilecek bir biomarker henüz bulunamamıştır (13-31).

Oral karsinogeneze biomarkerların belirlenmesinde Ki-67 gibi proliferasyon markerları ve tümör supresör protein olan p53, pRb ve siklin D1 gibi hücre

döngüsünün kontrolünde yer alan komponentler temel alınmaktadır. Fakat bu markerların hiçbiri rutin teşhis için kullanılmamaktadır (8).

Muniz ve ark. (25) oral skuamöz hücreli karsinom, oral lökoplaki ve oral liken planusta galektin-9 ekspresyonlarını incelemiştir. Hücre proliferasyonu, apoptozis ve hücre adezyonu gibi pek çok hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynayan galektin-9 ekspresyonunun OSHK'da diğer gruplara göre önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Cui ve ark. (26) normal oral mukoza, oral lökoplaki ve oral lökoplakiden kanser gelişen vakalarda p53 ve mdm2 gen ekspresyonunu karşılaştırmışlar ve oral kanser vakalarında p53 ve mdm2 gen ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Lökoplakiden kanser gelişiminde ve prognozunun değerlendirilmesinde p53 ve mdm2 gen ekspresyonunun biomarker olabileceğini bildirmişlerdir.

Yoshida ve ark. (13) normal doku, hafif displazi görülen lezyon, ağır displazi görülen lezyon ve SHK'da sitokeratin 14 ve 19 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Sitokeratin 14 ekspresyonunun SHK'ya doğru azaldığı görülürken, sitokeratin 19 ekspresyonunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında SHK'da anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür. Sitokeratin 14 ve 19 ekspresyonunun malign transformasyon potansiyelinde belirteç olabileceğini savunmuşlardır.

von Zeidler ve ark. (27) normal oral mukoza, oral lökoplaki ve OSHK'da E-cadherin protein ekspresyonunu araştırmışlardır. Hücre membranında yer alan E-cadherin hücre adezyonunda rol oynayarak epitelyal bütünlüğü sağlamaktadır. E-cadherin ekspresyonunun OSHK'da düştüğü görülmüştür ve oral lökoplaki lezyonlarında E-cadherin ekspresyonunun düşüşünün malign transformasyon riski artışıyla ilişkili olabileceğini savunmuşlardır.

Sinanoğlu ve ark. (28) normal mukoza, oral lökoplaki ve SHK'da COX-2 ve Ki67 ekspresyonunu araştırmışlar ve hücre proliferasyonunda belirleyici olan Ki67 ve karsinojenlerin aktivasyonu, anjiyogenezisi artırıcı etkisi, apoptozisin inhibisyonu, invazyon ve metastaza yardımcı olması gibi karsinogenez mekanizmaları ile yakın ilişkisi olan COX-2 enziminin immünohistokimyasal olarak normal epitelden hiperkeratoza, displaziden skuamöz hücreli karsinoma doğru kademeli bir artış

gösterdiğini saptamışlardır. Ki67 ve COX-2 enziminin oral lökoplakinin malign transformasyonunda prognostik öneme sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürde kanser oluşum mekanizmasının anlaşılmasında pek çok markerin bakıldığı çalışmalar mevcut olmasına rağmen bu karmaşık süreç tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda sağlıklı oral mukoza, oral lökoplaki ve OSHK'da immünohistokimyasal boyama yöntemiyle ghrelin ekspresyonu araştırılmış ve ghrelinin biomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

Ghrelin, 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından ilk olarak rat midesinde daha sonra insan midesinde BHSR'nin endojen ligandı olarak keşfedilen peptid yapıda bir hormondur (32-39). Ghrelin gastrointestinal sistemle sınırlı değildir ve gastrik kan damarları vasıtasıyla tüm vücudu dolaşmaktadır (95). Ghrelin büyüme hormonu salınımı, iştah ve enerji metabolizmasında önemli fizyolojik rollere sahiptir (40). Ayrıca kanser oluşum mekanizmasında yer alan hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve apoptozisinde, enflamasyonda ve anjiyogenezde de rol oynamaktadır (32, 33, 41).

Ghrelin, normal ve neoplastik hücre dizilerinde otokrin ve parakrin etkileriyle hücre proliferasyonunu düzenlemektedir (38, 41). Normal hücre dizilerinin büyük kısmında hücre proliferasyonunu stimüle ederken, kanser hücre dizilerinde ghrelinin etkisi tartışmalıdır (33, 41). Birçok kanser ve kanser hücre dizilerinde ghrelin ve ghrelin reseptörü saptanmaktadır (109). Yapılan pek çok çalışmada ghrelinin farklı kanser türleri üzerinde proliferatif ve anti-proliferatif zıt etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (32, 38, 103). Çalışmamızda OSHK vakalarında ghrelin ekspresyonunun sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakiye göre anlamlı düzeyde düşük olması ghrelinin anti-proliferatif etki gösterdiği ya da malign transformasyon görülmeyen dokularda hücre proliferasyonunu kontrol ettiği, malign dokularda ghrelin ekspresyonu düşük olduğundan hücre proliferasyonunun kontrolünün sağlanamadığı yorumu da yapılabilir.

Son zamanlarda ghrelinin kanser gelişimindeki etkisinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur (32, 33, 41). Ancak çelişkili pek çok rapor mevcut olduğundan ghrelinin kanser gelişiminde destekleyici ya da baskılayıcı rolü olduğu halen netlik kazanmamıştır. Ghrelin, kanser gelişiminde hem stimülatör hem inhibitör etkiye sahip olabilir. Ghrelin çoğu hücre dizisinde hücre proliferasyonunu artırıcı, apoptozisi baskılayıcı etki gösterdiğinden kanser gelişimini desteklemektedir (41).

Ghrelin kanserlerin çoğunda hücre proliferasyonunu artırmaktadır. Ghrelinin kolorektal, gastrik, göğüs, endometriyum ve over kanserlerinde hücre proliferasyonunu artırdığı; tiroid, akciğer ve prostat kanserlerinde hücre proliferasyonunu baskıladığı yönünde raporlar mevcuttur. Ghrelinin bu zıt etkisi hücre tipine spesifik etki göstermesiyle ya da konsantrasyonuna bağlı olarak etkisinin değişmesiyle açıklanabilmektedir (41). Literatüre baktığımızda pek çok çalışmada ghrelinin düşük dozlarda hücre proliferasyonunu artırırken yüksek dozlarda azalttığı savunulmaktadır (32, 103, 114). Farklı araştırmacı gruplar tarafından aynı hücre dizilerinde de ghrelinin proliferasyonu baskılayabildiği ya da stimüle edebildiğine dair zıt sonuçlar bulunmuştur. Bu farklılık kullanılan ghrelinin saflığına ve konsantrasyonuna ya da değerlendirilmesinde kullanılan metotlara bağlı olabilmektedir (33).

Aydın ve arkadaşları (115) mukoepidermoid tükürük bezi tümörleri ve normal mukozada ghrelin varlığını araştırdıkları çalışmalarında normal dokuda ghrelin varlığı gösterilirken kanserli dokuda gösterilememiş olmasının tümör hücrelerindeki hücresel hasar ve etkilenen hücrelerdeki beslenme bozukluğu nedeniyle olabileceğini savunmuşlardır. Çalışmamızda da OSHK vakalarında zayıf ghrelin ekspresyonunun hücresel hasar ve beslenme bozukluğu nedeniyle olabileceğini ve lökoplaki grubunda displazi görülmediğinden ghrelin ekspresyonunda düşüş olmadığı ihtimalini düşünmekteyiz.

Farklı kanser türleri üzerinde yapılan çalışmalarda hücre tipine bağlı olarak ghrelinin anti-apoptotik ya da pro-apoptotik faktör olarak etki edebildiği bildirilmektedir (32, 41).

Anjiyogenez kanser gelişiminde anahtar prostestir. Bazı çalışmalarda ghrelinin pro-anjiyojenetik etkisi gösterilirken, bazılarında anti-anjiyojenetik etki gösterdiği bildirilmektedir (33). Kanser hücrelerinde hücre tipine bağlı olarak ghrelinin

etkisinin değiştiği öne sürölmektedir (116). Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak ghrelinin oral mukozada anti-anjiyojenetik etki göstererek tümör büyümesi riskini azaltabileceğini ve OSHK'da düşük ghrelin ekspresyonu göröldüğünden ghrelinin tümör büyümesini baskılayamadığı ihtimalini düşünmekteyiz.

Kronik enflamasyonla ilişkili kanser vakalarında ghrelin antienflamatuvar etki göstermektedir. Enflamasyon tümör oluşumunu destekleyici ya da baskılayıcı rol oynayabilmektedir. Enflamasyonun ghrelin tedavisiyle önlenildiği kanser vakalarında koruyucu antitümör immünite baskılanarak, ghrelinin tümör oluşumunu destekleyici etkisi görölebilmektedir (33).

Hücre invazyonu ve migrasyonu kanser ilerlemesi ve metastazında kritik role sahip olmakla beraber bu süreçlerde ghrelinin rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (33). Majchrzak ve ark. (103) köpeklerde meme kanseri üzerinde yaptıkları çalışmada ghrelin ekspresyonunun uzak metastazda primer kansere göre önemli derecede yüksek olduğunu ve ghrelinin metastaz mekanizmasıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Lin ve ark. (117) da ghrelinin renal hücreli karsinom metastazını desteklediğini ve yüksek ghrelin seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ghrelin büyüme hormonu salınımını artırdığına göre ghreline bağlı metastaz gelişme riskinin de arttığını savunmaktadırlar. Literatürde OSHK metastazında ghrelinin rolünün araştırıldığı çalışma mevcut değildir.

Ghrelin kanser kaşeksisinin tedavisinde umut vadetmektedir fakat ghrelinin kanser hücrelerindeki rolü netlik kazanmamıştır (33). Tian ve ark. (118) ghrelinin mide kanserinde hücre proliferasyonunu, invazyonunu ve migrasyonunu desteklediğinden kanser metastazında önemli bir yere sahip olduğunu ve bu hastalarda ghrelin tedavisinden kaçınılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Yapılan pek çok çalışmada ghrelinin tümör markerı olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Karaoğlu ve ark. (93) papiller tiroid kanserinde ghrelin ekspresyonunun normal tiroid dokusuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve ghrelinin diagnostik belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Normal doku ile karşılaştırıldığında bazı tümörlerde ghrelin ekspresyonunun azaldığı, bazılarında ise arttığı gözlenmektedir (91, 115, 119).

Grönberg ve ark. (119) göğüs kanseri örneklerinde ghrelin ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak incelemiş ve ghrelin non-immünreaktif tümörlü

hastaların göğüs kanseri rekürrens ve spesifik ölüm riskinin ghrelin immünreaktif tümörlü hastalara göre 2,5-3 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ghrelinin prognostik marker olarak önemli bir yere sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Omoto ve arkadaşları (120) özofagus skuamöz hücreli kanserlerinde immünohistokimyasal olarak ghrelin ekspresyonunu değerlendirmişler ve ghrelin ekspresyonunun tümör invazyonunun derinliğine ve diferansiyasyon derecesine bağlı olarak değiştiğini bildirmişlerdir. Tümör invazyonunun derinliği arttıkça ghrelin ekspresyonunun arttığını ve iyi diferansiye tümörlerden kötü diferansiye tümörlere doğru gidildikçe ghrelin ekspresyonunun azaldığını belirtmişlerdir. Özofagus skuamöz hücreli kanserlerinde tümör büyümesinde ve karsinogenezde ghrelinin önemli bir yere sahip olduğunu savunmaktadırlar. Murphy ve ark. (121) ise serum ghrelin konsantrasyonunun düşüşüyle özofagus skuamöz hücreli karsinom riskinin artışının ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız girişimsel olmayan bir çalışma olduğundan tümör dokusunda ghrelin ekspresyonu değerlendirilirken serum ghrelin seviyesi araştırılmamıştır. Oral lökoplaki ve OSHK vakalarında hem doku ghrelin seviyesinin hem de serum ghrelin seviyesinin değerlendirildiği ileri çalışmaların bize daha net bilgiler verebileceğini düşünmekteyiz.

Ghrelin pek çok organ, doku ve hücrede bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda oral epitelde, fibroblastlarda, tükürük ve tükürük bezinde de ghrelin bulunduğu görülmüştür. Ancak ghrelinin oral kavitedeki biyolojik özellikleri henüz netlik kazanmamıştır (40, 122).

Gröschl ve ark. (98) tükürük bezleri tarafından üretilen ghrelinin oral keratinositlerin proliferasyonunda rol oynadığını bildirmiştir. Çalışmamızda da bunu destekler nitelikte OSHK vakalarında özellikle keratin incilerinde ghrelin ekspresyonuna rastlanmaktadır.

Literatürde OSHK'da ghrelin ekspresyonunun araştırıldığı iki çalışma mevcuttur. Alnema ve ark. (42) OSHK'da immünohistokimyasal olarak ghrelin ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada benign skuamöz epitele kıyasla OSHK'da ghrelin ekspresyonunun azaldığını ya da bulunmadığını bildirmişlerdir. OSHK'nın benign tümörlerden ayırımında ghrelin immünreaktivitesinin konsantrasyonunun ve dağılımının yardımcı olabileceğini savunmaktadırlar. Ayrıca ghrelin ekspresyonunun normal oral mukozada suprabazal tabakada, OSHK'da tüm mukoza katmanlarında

özellikle keratin incilerinde bulunduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızın sonuçları bu bulguları doğrular niteliktedir. Çalışmamızda, ghrelin ekspresyonunun sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakiye kıyasla OSHK'da daha az olduğunu ve OSHK'da ghrelin ekspresyonunun özellikle keratin incilerinde bulunduğunu gözlemledik. İkinci çalışmada Kraus ve ark. (97) OSHK'da ghrelin ve ghrelin reseptörleri ekspresyonunun oral lökoplaki ve sağlıklı dişetine kıyasla arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızla da çelişkili bu sonuçların tümör invazyonu ve metastazındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde sağlıklı doku, oral lökoplaki ve OSHK'da ghrelin ekspresyonunun karşılaştırıldığı bir tane çalışma mevcuttur. Kraus ve ark. (97) oral lökoplakide ghrelin seviyesi ve ghrelin mRNA'sının sağlıklı dişetine kıyasla 10 kat artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca OSHK ve oral lökoplaki vakalarında ghrelin seviyesinin birbirine yakın olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakide ghrelin boyanma yüzdesi birbirine yakın olmakla beraber OSHK vakalarındaki ghrelin boyanma yüzdesinden yaklaşık sekiz kat daha fazla olduğu görülmüştür. Kraus ve ark. (97) çalışmalarındaki oral lökoplaki vakalarının histopatolojik özelliklerinden bahsetmemiştir. Çelişkili sonuçların çalışmamızdaki oral lökoplaki vakalarında displazi görülmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ghrelinin boyanma paternine bakıldığında Alnema ve arkadaşlarının (42) çalışmasını destekleyecek nitelikte sitoplazmik boyanma mevcuttur. Kraus ve ark. (97) boyanma paternini belirtmemişlerdir. Ghrelinin sitoplazmik, nükleer, perinükleer ya da difüz boyanma göstermesinin kanser oluşum mekanizmasının açıklanmasında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Displazi görülen oral lökoplaki vakalarının da mevcut olduğu ileriki çalışmalarda ghrelinin boyanma paterninin de değerlendirilmesi daha açıklayıcı olacaktır.

Ghrelinin oral kanserlerdeki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda oral lökoplaki ve sağlıklı oral mukozaya kıyasla OSHK'da ghrelin ekspresyonunun anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmüştür ve ghrelinin malign transformasyonun saptanmasında biomarker olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sağlıklı oral mukozada ve oral lökoplakide güçlü pozitif ghrelin ekspresyonu izlenirken, oral skuamöz hücreli karsinom vakalarında özellikle keratin incilerinde boyanma mevcut olup sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplakiden farklı olarak zayıf ghrelin ekspresyonu izlenmektedir.

Gruplara ait ghrelin boyanma yüzde değerleri karşılaştırıldığında OSHK ile lökoplaki arasında, OSHK ile sağlıklı doku arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) lökoplaki ile sağlıklı oral mukoza arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

Üç grupta da sitoplazmik boyanma mevcut olup boyanan alanlar kahverengi görünümündedir. OSHK'da özellikle keratin incilerinde boyanma mevcuttur.

Çalışmamızda kullanılan ghrelin moleküler belirleyicisinin oral skuamöz hücreli karsinom vakalarında sağlıklı oral mukoza ve oral lökoplaki lezyonlarına kıyasla çok daha az seviyede olması, ghrelinin malign transformasyonda diagnostik öneme sahip olabileceğini göstermektedir.

Oral karsinogenezde ghrelinin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Tek bir biomarker kullanımıyla bu karmaşık sürecin aydınlatılamayacağı ve daha önceki çalışmalarda bu süreci anlamaya yönelik kullanılan biomarkerlarla beraber ghrelinin değerlendirilmesinin daha açıklayıcı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki oral lökoplaki vakalarında displazi görülmediğinden ghrelin ekspresyonunun sağlıklı oral mukoza ile benzer olduğu düşünülmektedir. Konunun irdelenmesi açısından daha fazla vaka sayısına sahip, displazi görülen oral lökoplaki vakalarının da mevcut olduğu çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18(1):e19-26, 2013.
2. Mutalik S, Mutalik VS, Pai KM, Naikmasur VG, Phaik KS. Oral leukoplakia - is biopsy at the initial appointment a must? *J Clin Diagn Res*, 8(8):ZC04-07, 2014.
3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 36(10):575-580, 2007.
4. Foy JP, Bertolus C, William WN, Saintigny P. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention. *Otolaryngol Clin North Am*, 46(4):579-597, 2013.
5. Feller L, Lemmer J. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. *Int J Dent*, 2012:540561, 2012.
6. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med*, 6(2):147-160, 1995.
7. Lima JS, Pinto Jr DDS, Sousa SO, Correa L. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. *Braz Oral Res*, 26(6):543-549, 2012.
8. Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, Tovu S. Oral leukoplakia - an update. *Maedica (Buchar)*, 9(1):88-93, 2014.
9. Hillbertz NS, Hirsch JM, Jalouli J, Jalouli MM, Sand L. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res*, 32(10):4201-4212, 2012.
10. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(9):11884-11894, 2015.
11. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett*, 8(1):7-11, 2014.
12. Carreras-Torras C, Gay-Escoda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20(3):e305-315, 2015.

13. Yoshida K, Sato K, Tonogi M, Tanaka Y, Yamane GY, Katakura A. Expression of Cytokeratin 14 and 19 in Process of Oral Carcinogenesis. *Bull Tokyo Dent Coll*, 56(2):105-111, 2015.
14. Kitamura R, Toyoshima T, Tanaka H, Kawano S, Kiyosue T, Matsubara R ve ark. Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 138(8):1299-1310, 2012.
15. Nayyar AS. Novel biochemical markers: early detection and prevention of malignant transformation a pilot study. *Acta Med Iran*, 50(9):597-602, 2012.
16. Ding L, Hu EL, Xu YJ, Huang XF, Zhang DY, Li B ve ark. Serum IL-17F combined with VEGF as potential diagnostic biomarkers for oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*, 36(4):2523-2529, 2015.
17. Hussain SR, Naqvi H, Gupta S, Mahdi AA, Kumari P, Waseem M ve ark. A study on oncogenic role of leptin and leptin receptor in oral squamous cell. *Tumour Biol*, 36(8):6515-6523, 2015.
18. Wang X, Jiang W, Duan N, Qian Y, Zhou Q, Ye P ve ark. NOD1, RIP2 and Caspase12 are potentially novel biomarkers for oral squamous cell carcinoma development and progression. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(4):1677-1686, 2014.
19. Asokan GS, Jeelani S, Gnanasundaram N. Promoter hypermethylation profile of tumour suppressor genes in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Clin Diagn Res*, 8(10):ZC09-12, 2014.
20. Ramasubramanian A, Ramani P, Sherlin HJ, Premkumar P, Natesan A, Thiruvengadam C. Immunohistochemical evaluation of oral epithelial dysplasia using cyclin-D1, p27 and p63 expression as predictors of malignant transformation. *J Nat Sci Biol Med*, 4(2):349-358, 2013.
21. Narashiman S, Narasimhan M, Venkatraman G. Expression of Mucin 4 in leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol*, 18(1):25-31, 2014.
22. Shyam N, Rao NN, Narang RD, George J, Bommu SR, Kiran G. Immunohistochemical characterization of cyclin dependent kinase-4 in different histological grades of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*, 18(1):36-41, 2014.

23. Ramakrishna A, Shreedhar B, Narayan T, Mohanty L, Shenoy S, Jamadar S. Cyclin D1 an early biomarker in oral carcinogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol*, 17(3):351-357, 2013.
24. Bascones-Martinez A, Lopez-Duran M, Cano-Sanchez J, Sanchez-Verde L, Diez-Rodriguez A, Aguirre-Echebarria P ve ark. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. *Oncol Lett*, 3(6):1319-1325, 2012.
25. Muniz JM, Bibiano Borges CR, Beghini M, de Araujo MS, Miranda Alves P, de Lima LM ve ark. Galectin-9 as an important marker in the differential diagnosis between oral squamous cell carcinoma, oral leukoplakia and oral lichen planus. *Immunobiology*, 220(8):1006-1011, 2015.
26. Cui JJ, Han XL, Wang WM. Expression and significance of p53 and mdm2 in patients with leukoplakia cancer. *Asian Pac J Trop Med*, 6(10):831-834, 2013.
27. von Zeidler SV, de Souza Botelho T, Mendonca EF, Batista AC. E-cadherin as a potential biomarker of malignant transformation in oral leukoplakia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*, 14:972, 2014.
28. Sinanoglu A, Soluk-Tekkesin M, Olgac V. Cyclooxygenase-2 and Ki67 Expression in Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Study. *J Oral Maxillofac Res*, 6(2):e3, 2015.
29. Ribeiro DC, Gleber-Netto FO, Sousa SF, Bernardes VD, Guimaraes-Abreu MH, Aguiar MC. Immunohistochemical expression of EGFR in oral leukoplakia: association with clinicopathological features and cellular proliferation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17(5):e739-744, 2012.
30. Xia RH, Song XM, Wang XJ, Li J, Mao L. The combination of SMAD4 expression and histological grade of dysplasia is a better predictor for the malignant transformation of oral leukoplakia. *PLoS One*, 8(6):e66794, 2013.
31. Gissi DB, Gabusi A, Servidio D, Cervellati F, Montebugnoli L. Predictive Role of p53 Protein as a Single Marker or Associated with ki67 Antigen in Oral Leukoplakia: A Retrospective Longitudinal Study. *Open Dent J*, 9:41-45, 2015.
32. Chopin L, Walpole C, Seim I, Cunningham P, Murray R, Whiteside E ve ark. Ghrelin and cancer. *Mol Cell Endocrinol*, 340(1):65-69, 2011.

33. Chopin LK, Seim I, Walpole CM, Herington AC. The ghrelin axis--does it have an appetite for cancer progression? *Endocr Rev*, 33(6):849-891, 2012.
34. Muller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J ve ark. Ghrelin. *Mol Metab*, 4(6):437-460, 2015.
35. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*, 151(2):119-128, 2012.
36. Date Y, Kangawa K. Ghrelin as a starvation signal. *Obes Res Clin Pract*, 6(4):e263-346, 2012.
37. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica (Cairo)*, 2013:518909, 2013.
38. Koyuturk M, Sacan O, Karabulut S, Turk N, Bolkent S, Yanardag R. The role of ghrelin on apoptosis, cell proliferation and oxidant-antioxidant system in the liver of neonatal diabetic rats. *Cell Biol Int*, 39(7):834-841, 2015.
39. Sonmez MF, Karabulut D, Gunduz Y, Dundar M. The Effects of Long-Term Diabetes on Ghrelin Expression in Rat Stomachs. *Adv Clin Exp Med*, 24(3):401-407, 2015.
40. Yilmaz G, Kirzioglu FY, Doguc DK, Kocak H, Orhan H. Ghrelin levels in chronic periodontitis patients. *Odontology*, 102(1):59-67, 2014.
41. Bonfili L, Cuccioloni M, Cecarini V, Mozzicafreddo M, Palermo FA, Cocci P ve ark. Ghrelin induces apoptosis in colon adenocarcinoma cells via proteasome inhibition and autophagy induction. *Apoptosis*, 18(10):1188-1200, 2013.
42. Alnema MM, Aydin S, Ozkan Y, Dagli AF, Ozercan HI, Yildirim N ve ark. Ghrelin and obestatin expression in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical and biochemical study. *Mol Cell Biochem*, 339(1-2):173-179, 2010.
43. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*, 2(12):866-872, 2014.
44. Starzynska A, Pawlowska A, Renkielska D, Michajlowski I, Sobjanek M, Blazewicz I. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postepy Dermatol Alergol*, 31(6):341-350, 2014.

45. Cebeci AR, Gulsahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Oztas B. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(6):E272-277, 2009.
46. Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R et al. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol*, 39(7):664-671, 2003.
47. Abidullah M, Kiran G, Gaddikeri K, Raghoji S, Ravishankar TS. Leukoplakia - review of a potentially malignant disorder. *J Clin Diagn Res*, 8(8):ZE01-04, 2014.
48. Bose SC, Singh M, Vyas P. Plasma zinc antioxidant vitamins, glutathione levels and total antioxidant activity in oral leukoplakia. *Dent Res J (Isfahan)*, 9(2):158-161, 2012.
49. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(1):47-62, 2003.
50. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*, third edition. Elsevier Health Sciences, 2009.
51. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 79(3):321-329, 1995.
52. Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Kustner E, Bescos-Atin C. The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective study of 65 patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 43(5):677-681, 2015.
53. Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent*, 2010:186018, 2010.
54. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol* 2000, 57(1):19-37, 2011.
55. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: key imaging findings for staging and treatment planning. *Radiographics*, 31(2):339-354, 2011.
56. Carrozzo M, Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 20(24):7534-7543, 2014.

57. Yu CH, Lin HP, Cheng SJ, Sun A, Chen HM. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *J Formos Med Assoc*, 113(5):272-277, 2014.
58. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. Türkiye'de Kanser Sıklığı, 1. Baskı. TÜBİTAK, Adana, 28-35 s., 1994.
59. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2012sooonn.pdf. (05.01.2016).
60. Yenerman M. Genel Patoloji, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1994.
61. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N ve ark. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol*, 3:2, 2011.
62. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 23(8):633-641, 2011.
63. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, fourth edition. Elsevier Health Sciences, 2003.
64. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 39(7):513-517, 2010.
65. Sand L, Jalouli J. Viruses and oral cancer. Is there a link? *Microbes Infect*, 16(5):371-378, 2014.
66. Hubbers CU, Akgul B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*, 6(3):244-248, 2015.
67. Jiang R, Ekshyyan O, Moore-Medlin T, Rong X, Nathan S, Gu X ve ark. Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med*, 44(1):28-36, 2015.
68. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontal Res*, 41(4):235-244, 2006.
69. Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R. Candida in oral pre-cancer and oral cancer. *Med Hypotheses*, 77(6):1125-1128, 2011.
70. Sankari SL, Gayathri K, Balachander N, Malathi L. Candida in potentially malignant oral disorders. *J Pharm Bioallied Sci*, 7(Suppl 1):162-164, 2015.

71. Hettmann A, Demcsak A, Decsi G, Bach A, Palinko D, Rovo L ve ark. Infectious Agents Associated with Head and Neck Carcinomas. *Adv Exp Med Biol*, 897:63-80, 2015.
72. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 37(1):1-16, 2001.
73. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S ve ark. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer*, 109(11):2904-2910, 2013.
74. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*, 65(4):328-339, 2001.
75. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 2002.
76. Miloro M, Ghali GE, Larsen PE, Waite P. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*, second edition. 617-631 s., 2004.
77. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2005.
78. Woolgar JA, Triantafyllou A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical pathology. *Periodontol 2000*, 57(1):51-72, 2011.
79. Poh CF, MacAulay CE, Laronde DM, Williams PM, Zhang L, Rosin MP. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: diagnosis and screening in a technical era. *Periodontol 2000*, 57(1):73-88, 2011.
80. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int*, 109(48):829-835, 2012.
81. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol*, 110(5):551-574, 2014.
82. Noguti J, De Moura CF, De Jesus GP, Da Silva VH, Hossaka TA, Oshima CT ve ark. Metastasis from oral cancer: an overview. *Cancer Genomics Proteomics*, 9(5):329-335, 2012.
83. Prasad G, McCullough M. Chemokines and cytokines as salivary biomarkers for the early diagnosis of oral cancer. *Int J Dent*, 2013:813756, 2013.

84. Papagerakis S, Pannone G, Zheng L, About I, Taqi N, Nguyen NP ve ark. Oral epithelial stem cells - implications in normal development and cancer metastasis. *Exp Cell Res*, 325(2):111-129, 2014.
85. Kalele K, Kulkarni N, Kathariya R. Oral Squamous Cell Carcinoma: Hematoxylin and Eosin Staining. *J Clin Diagn Res*, 9(9):ZJ01, 2015.
86. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 26(2):123-141, 2014.
87. Sathish N, Wang X, Yuan Y. Human Papillomavirus (HPV)-associated Oral Cancers and Treatment Strategies. *J Dent Res*, 93(7 Suppl):29S-36S, 2014.
88. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S ve ark. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*, 39(4):386-390, 2003.
89. Tassone P, Old M, Teknos TN, Pan Q. p53-based therapeutics for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 49(8):733-737, 2013.
90. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762):656-660, 1999.
91. Nurkalem C, Celik H, Dagli F, Gurates B, Kavak B, Dogan Z ve ark. Ghrelin and obestatin expression in serous ovarian tumours. *Gynecol Endocrinol*, 28(12):941-944, 2012.
92. Vu JP, Wang HS, Germano PM, Pisegna JR. Ghrelin in neuroendocrine tumors. *Peptides*, 32(11):2340-2347, 2011.
93. Karaoglu A, Aydin S, Dagli AF, Cummings DE, Ozercan IH, Canatan H ve ark. Expression of obestatin and ghrelin in papillary thyroid carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 323(1-2):113-118, 2009.
94. Eissa N, Ghia JE. Immunomodulatory effect of ghrelin in the intestinal mucosa. *Neurogastroenterol Motil*, 27(11):1519-1527, 2015.
95. Kim SW, Her SJ, Park SJ, Kim D, Park KS, Lee HK ve ark. Ghrelin stimulates proliferation and differentiation and inhibits apoptosis in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone*, 37(3):359-369, 2005.
96. Mirzaei Babil F, Alipour MR, Keyhanmanesh R, Alihemmati A, Ghiyasi R, Mohaddes G. Ghrelin Decreases Angiogenesis, HIF-1alpha and VEGF Protein

- Levels in Chronic Hypoxia in Lung Tissue of Male Rats. *Adv Pharm Bull*, 5(3):315-320, 2015.
97. Kraus D, Reckenbeil J, Wenghoefer M, Stark H, Frentzen M, Allam JP ve ark. Ghrelin promotes oral tumor cell proliferation by modifying GLUT1 expression. *Cell Mol Life Sci*, 73(6):1287-1299, 2016.
98. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, Zenk J, Klusmann S, Dotsch J ve ark. Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem*, 51(6):997-1006, 2005.
99. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A ve ark. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, 150(4):447-455, 2004.
100. Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides*, 29(7):1255-1270, 2008.
101. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*, 85(2):495-522, 2005.
102. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*, 340(1):44-58, 2011.
103. Majchrzak K, Pawlowski KM, Orzechowska EJ, Dolka I, Mucha J, Motyl T ve ark. A role of ghrelin in canine mammary carcinoma cells proliferation, apoptosis and migration. *BMC Vet Res*, 8:170, 2012.
104. Gil-Campos M, Aguilera CM, Canete R, Gil A. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr*, 96(2):201-226, 2006.
105. Wiley KE, Davenport AP. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol*, 136(8):1146-1152, 2002.
106. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H ve ark. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*, 20(5):790-798, 2005.
107. Caminos JE, Gualillo O, Lago F, Otero M, Blanco M, Gallego R ve ark. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology*, 146(3):1285-1292, 2005.

108. Warchol M, Krauss H, Wojciechowska M, Opala T, Pieta B, Zukiewicz-Sobczak W ve ark. The role of ghrelin, leptin and insulin in foetal development. *Ann Agric Environ Med*, 21(2):349-352, 2014.
109. Xu Y, Pang X, Dong M, Wen F, Zhang Y. Ghrelin inhibits ovarian epithelial carcinoma cell proliferation in vitro. *Oncol Rep*, 30(5):2063-2070, 2013.
110. Granado M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Calderon A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288(3):486-492, 2005.
111. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Horm IGF Res*, 19(3):187-197, 2009.
112. Steiger A, Dresler M, Schussler P, Kluge M. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol*, 340(1):88-96, 2011.
113. Nankivell P, Mehanna H. Oral dysplasia: biomarkers, treatment, and follow-up. *Curr Oncol Rep*, 13(2):145-152, 2011.
114. Tian PY, Fan XM. The proliferative effects of ghrelin on human gastric cancer AGS cells. *J Dig Dis*, 13(9):453-458, 2012.
115. Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, Dogru O, Celebi S, Akin O ve ark. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. *Biotech Histochem*, 80(3-4):163-168, 2005.
116. Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Yamamoto K, Tanaka H, Haruyama Y ve ark. Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. *Cancer Sci*, 106(9):1130-1136, 2015.
117. Lin TC, Liu YP, Chan YC, Su CY, Lin YF, Hsu SL ve ark. Ghrelin promotes renal cell carcinoma metastasis via Snail activation and is associated with poor prognosis. *J Pathol*, 237(1):50-61, 2015.
118. Tian C, Zhang L, Hu D, Ji J. Ghrelin induces gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through GHS-R/NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem*, 382(1-2):163-172, 2013.

- 119.Gronberg M, Fjallskog ML, Jirstrom K, Janson ET. Expression of ghrelin is correlated to a favorable outcome in invasive breast cancer. *Acta Oncol*, 51(3):386-393, 2012.
- 120.Omoto I, Matsumoto M, Uchikado Y, Kita Y, Sakurai T, Sasaki K ve ark. Immunohistochemical evidence of association between ghrelin expression and tumor growth in esophageal carcinoma. *Anticancer Res*, 34(6):2727-2733, 2014.
- 121.Murphy G, Kamangar F, Albanes D, Stanczyk FZ, Weinstein SJ, Taylor PR ve ark. Serum ghrelin is inversely associated with risk of subsequent oesophageal squamous cell carcinoma. *Gut*, 61(11):1533-1537, 2012.
- 122.Ohta K, Laborde NJ, Kajiya M, Shin J, Zhu T, Thondukolam AK ve ark. Expression and possible immune-regulatory function of ghrelin in oral epithelium. *J Dent Res*, 90(11):1286-1292, 2011.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Gül KAÇMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 24.09.1986

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

İletişim Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 58140-SİVAS

E-posta Adresi: gul99_fikirli@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

İlkokul: Kocatepe İlköğretim Okulu 1992-1997

Ortaokul: Çağrı Koleji 1997-2001

Lise: Pursaklar Anadolu Lisesi, 2001-2004

Yüksek Lisans: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2004-2010

Uzmanlık: Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 2012-

İş Tecrübesi

Özel Hacertepe Polikliniği Diş Hekimi 2010-2011

Gazi Üniversitesi Çayyolu Polikliniği Diş Hekimi 2011-2012

Cumhuriyet Üniversitesi Uzmanlık Öğrencisi 2012-

EKLER

EK- 1. Etik Kurul Formu

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Oral Lökoplaki ve Oral Skuamöz Hücreli Karsinomda Ghrelin Düzeylerinin İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
-----------------------	---

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başhekimlik Girişi Kampüsü, TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İlker Özeç / Araş. Gör. Dt. Gül Fikirli			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Zeynep Sümer
İmza:

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Oral Lökoplaki ve Oral Skuamöz Hücreli Karsinomda Ghrelin Düzeylerinin İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015-01/12	Tarih: 15.01.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tamamının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Zeynep Sümer

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Zeynep Sümer	Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şahande Elagöz	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Naim Nur	Halk Sağlığı	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Diğdem Eren	Dış Hastalıkları ve Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi, Dış Hekimliği	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatice Ulusoy	Sağlık Yönetimi	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sulhattin Arslan	Göğüs Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gulay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Pakize Cantürk Kılıçkaya	Eczacılık Farmasötik Biyoteknoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Zeynep Sümer
İmza:

