

## Endometrial Polip Tanısı Konulan Olgularda Ghrelin'in Serum ve Doku Düzeyi Seviyelerinin Araştırılması

### Investigation of Plasma and Tissue Ghrelin Levels in Diagnosed Endometrial Polyps

Ömer Faruk Doğan

Özel Eyyübiye Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Dalı Merkezi, Şanlıurfa

**Yazışma adresi:** Ömer Faruk Doğan, Özel Eyyübiye Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

63200 Sanliurfa TURKEY Fax:+90 (414) 316 0 308 Tel: +90 (414) 312 5 312

E-Mail:ektopik@hotmail.com

**Geliş tarihi / Received:** 18.12.2014

**Kabul tarihi / Accepted:** 15.03.2014

#### Öz

**Amaç:** Endometrial polipler infertiliteye neden olabilen endometriumun iyi huylu lezyonlarıdır. Bu çalışmada ghrelin miktarının endometrial polip gelişimindeki etkisi değerlendirildi.

**Materyal ve metod:** Endometrial polip tanısı konulan 9'u proliferasyon, 6'sı sekretuar fazda 15 olgunun doku ghrelin miktarı immünohistokimyasal metod, Enzim İmmünoassay (EIA) ve ELİSA ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Ghrelin konsantrasyonu sekretuar fazda proliferatif faza göre daha yüksekti. Ghrelin konsantrasyonu endometrial polipte endometrium grubuna göre daha düşüktü.

**Sonuç:** Endometrial polip oluşumunda ghrelin salınımı önemli bir rol oynamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ghrelin, Endometrium, Polip.

#### Abstract

**Background:** Endometrial polyps, which are benign growths of the endometrium, may be a factor in female subfertility. We aimed to evaluate the ghrelin expressions for the development of endometrial polyps.

**Methods:** Tissue ghrelin expressions of a total of 15 cases endometrial polyps, whom 9 had in the proliferation phase, 6 had in the sekretuar phase were examined using immunohistochemical method, Enzim İmmünoassay (EIA) and ELİSA.

**Results:** Ghrelin concentrations in the sekretuar phase group were higher compared to the proliferative phase. Ghrelin concentrations were lower in the endometrial polyps group as compared to the endometrium group in the sekretuar phase.

**Conclusions:** We think that ghrelin expression can be important in endometrial polyps formation.

**Key Words:** Ghrelin, Endometrium, Polyp.

#### Giriş

Endometriyal polipler, endometriyumun benign proliferatif lezyonları olup, daha çok rutin cerrahi patoloji inceleme ile tanısı konulmaktadır (1).

Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Endometriyal poliplerdeki

glandüler epitelyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Endometrial polip etyopatogenezinde çok çeşitli faktörler üzerinde durulmuş özellikle hormonal faktörler ve çeşitli büyüme faktörleri ilgi uyandırmıştır. Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve

progesteronun etkileri bilinmektedir. EP gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (2). Bu sebeple Endometriyal polipler gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (3). Yumurtalıklardan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının kandaki miktarları, beyinde yer alan hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici (FSH) ve luteinize edici (LH) hormonlar tarafından kontrol edilmektedir.

Ghrelin hormonu üremenin kontrolüne, üreme ile ilgili hormonların salınımı üzerinden etki edebilmektedir (4). Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü GHS-R özellikle hormon bağımlı tümörler başta olma üzere değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir.

Bu çalışmada histopatolojik olarak endometrial polip tanısı konulan olgularda ghrelin ekspresyonunu araştırıp, bu peptidlerin endometrial polip etyopatogenezinde olası rolünü tartışmayı amaçladık.

### Materyal ve Metod

#### Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışma protokolü için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Tüm olgular bilgilendirilerek onamları alındı. Bu çalışma histopatolojik olarak endometrial polip tanısı konulan 15 olgu üzerinde yürütüldü. Ayrıca kan örneklerinin karşılaştırılması için BMI indeksi çalışma grubu ile uyumlu 15 sağlıklı, gönüllü alındı.

Olguların seçiminde, yaş ve BMI (Body Mass Index) sınırlaması yapılarak 18-40 yaşları arasında BMI'i 18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup> olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik öyküleri alınıp, fizik muayenesinde; boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak, Olguların tümü galaktore

yönünden değerlendirilip, tiroid bezi ve pelvik muayeneleri yapılarak kayıtları tutuldu.

Çalışmaya dahil edilen endometrial poliplit olgulardan, uterin leiomyomlu, adnexial kitlesi olan olgular, endometriozis veya endometrioma gibi over kisti ile uyumlu laparoskopik ve ultrasonografik bulguları olan ya da malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkaçıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, diyabet ya da gestasyonel diyabet öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidrokortizol eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu.

Kontrol grubu olarak polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu seçildi. Endometrial polip grup 1 ve komşu endometrial doku grup 2 diye sınıflandırıldı. Bu gruplarda proliferasyon ve sekretuar faza göre iki alt gruba ayrıldı.

Grup 1) Polip dokusu (n:15)

Grup 1a) Endometriumun proliferasyon dönemindeki polip dokusu (n:9)

Grup 1b) Endometriumun sekretuar dönemindeki polip dokusu (n:6)

Grup 2) Polip komşuluğundaki normal endometrium dokusu (n:15)

Grup 2a) Proliferasyon dönemindeki endometrium dokusu (n:9)

Grup 2b) Sekretuar dönemindeki endometrium dokusu (n:6)

#### Kan ve Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışma için bütün gruplardan operasyon öncesi 5 ml kan örnekleri bir gecelik açlık sonrası alınıp, alınan örnekler 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edildikten sonra ghrelin miktarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400

kallikrein inactivator units, KIU ) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar - 20 °C'de saklandı. Polip ile komşuluklarındaki normal endometrium doku örnekleri ise cerrahi olarak çıkarılıp histopatolojik olarak polip tanısı doğrulandıktan sonra her olgudan polip ve komşuluğundaki endometrium dokusu içinde yine aynı şekilde ayrı ayrı bir kısım örnek immunohistokimyasal boyama için formolde tespit edilerek saklandı. Yaklaşık 15 mg doku ise peptidlerin proteazlar tarafından parçalanmasını önlemek için 100 C0 de 5 dakika kaynatma işlemine tabii tutulduktan sonra doku; demir moldta ezilerek PBS ( %5, w/v ) içerisinde homojenize edildi. Homojenasyon 4000 rpm 10 dk oda ısısında santrifüj edilerek üstte kalan berrak (supernatant) kısım ghrelin miktarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml örnek için bir proteaz inhibitörü olan 20-30 µl aprotinin/ml (400 kallikrein inactivator units, KIU ) ve 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Örnekler çalışılana kadar- 20°C'de saklandı.

### İmmunohistokimyasal Yöntem

Çalışmaya dahil edilen polip ile komşuluğundaki endometrium doku örneklerinde ghrelin ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntem ile belirlemek için formalin ile fikse olan tüm dokular parafine gömüldü. Ardından tüm dokulardan Poly-L- Lysine ile kaplı lamlara, minör modifikasyonlar (Lab Vision Corporation, USA) ile avidin-biyotin-peroksidaz kompleks (ABC) tekniği kullanılarak 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere 15 dakika etüvde 56°C'de bekletildi. 20 dakika içinde 5 ksilenden geçirilmek suretiyle devam eden deparafinizasyondan sonra yine 20 dakika içinde İnen alkol serilerinden (%96,%90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Distile suda 5 dakika yıkandı. Endojen peroksidaz aktivite % 3' lük Hidrojen Peroksit( H2O2 ) ile 10 dakika bloke

edildi. ABC üretim protokolüne uygun olarak hazırlandı. Doku kesitleri mikro dalga fırında Citrate Buffer ( ph:6) içerisinde 800 W 5+5 dakika ve 640 W 5 dakika uygulama yapıldı. Mikrodalgadan sonra 20 dakika oda ısısında bekletildi. Sonra 0,01 M Fosfat Buffered Saline (PBS) (Ph:7,4) ile yıkandı. Kesitlerin etrafı kurularak cam kalemi ile çizildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını önlemek için 10 dakika bloke edici ajan Ultra V Blok inkübe edildi. Ardından kesitlere rabbit anti-ghrelin (human)(1/400 dilüe)( Phoenix Inc. ) primer antikor 38°C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından PBS 'de yıkanarak biotinylated Goat Antiserum (Lab Vision Corporation) ile 38°C de 10 dakika inkübe edildi. Tekrar PBS'de yıkandıktan sonra Streptavidin-Biyotin-Peroksidaz kompleks her kesite 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler iki 2 defa 5 dakika süre ile PBS 'de yıkandı. Kromogen olarak Aminoetil Karbazol (AEC) damlatılarak 10 dakika süre renk alınca kadar inkübasyona bırakıldı. Tüm kesitler çeşme suyunda yıkanarak zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 1-2 dakika bekletildi. 5 dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra dokulara zarar verilmeden kenarları silindi. Kesitler Ultramount ile kapatıldı. Işık mikroskopu altında değerlendirildi.

Kesitlerdeki ghrelin imunhistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile değerlendirildi. Endometrial polip ve endometrium dokuların değerlendirilmesinde stromal, glandüler ve luminal hücreler göz önüne alındı. Ghrelin stromal, glandüler ve luminal hücrelerdeki sitoplazmik immun boyanma şiddeti açısından;

0 boyanma yok

+ az boyanma

++ orta yoğunlukta boyanma

+++ kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir.

### Enzim İmmunoassay (EIA) ve ELİSA

Kan, endometrial polip ve komşuluğundaki

endometrium dokularından elde edilen örneklerden ghrelin düzeyleri; Millipore (Cat.EZGRA-88K) marka Human Ghrelin (Active)

ELİSA kiti kullanılarak [LOT No.1460610, determinasyonu 3,6-63.5 pikogram/mililitre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2 ] ve T-Ghr aynı firma tarafından üretilen (Cat.EZGRT-89K) Human Ghrelin (Total) ELİSA kiti [LOT No. Egt-2K, determinasyonu aralığı 170-352 pg/ml, intra assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. Deačil ghrelin düzeyleri total ghrelin değerlerinden açıl ghrelin değerlerinin matematiksel olarak çıkarılması ile belirlendi. Endometrial polip ile komşuluğundaki endometrium dokularından elde edilen örneklerde belirlenen açıl ghrelin, desačil ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak immunohistokimyasal boyama ile korelasyonu araştırıldı.

### İstatistiksel Değerlendirme

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

### Bulgular

Endometrial polibi olan Grup 1 ve grup 2 demografik özelliklerine göre kıyaslandığında, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) saptandı.

Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki hastaların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ( $p < 0.05$ ) (Tablo1).

Endometrial polip komşuluğundaki endometrium

doku grubu proliferatif ve sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması anlamlı olarak farklı bulundu. ( $p < 0.05$ ) (Tablo2).

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu proliferatif döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ( $P > 0.05$ ) (Tablo 3)

Endometrial polip grubu ile komşuluğundaki endometrium grubu sekretuar döneme göre olguların doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında sekretuar dönemde proliferatif döneme göre anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4).

Tüm gruplar arasında serum açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Yapılan immunohistokimyasal incelemeler sonucunda endometrial polip ve endometriumda hem proliferatif hem de sekretuar fazda ghrelin ekspresyonunun olduğu, ancak sekretuar fazda özellikle glandüler ve stromal hücrelerde belirgin olarak eksprese edildiği gözlemlendi (Resim 1,2).

Noyes kriterlerine göre endometrial tarihleme yapılarak grupların endometrial polip ve endometrium dokuları, proliferatif ve sekretuar faz olarak ayrıldığında proliferatif fazdan sekretuar faza doğru glandüler hücrelerde ghrelin ekspresyonunun arttığı daha güçlü (+++) boyanma şiddeti olduğu izlendi (Tablo5).

### Tartışma

Endometrial polipler, endometrial dokudan köken alan, içinde farklı sayıda bez, stroma ve kan damarı içeren, üzeri epitelle kaplı lokal kitlelerdir (5). Endometriyal biyopsi ve histerektomi yapılan kadınlarda endometriyal polip prevalansı %10-24 arasındadır (6). Endometrial polip, prevalansı % 3-5 olarak bilinse de, infertilitesi olan kadınlarda

asemptomatik endometrial polip görülme sıklığının % 10'lara kadar çıkabileceği bildirilmiştir (7). EP'in histolojik paterni, sıklıkla düzensiz proliferatif glandlara eşlik eden damar duvarı kalın fibrotik stroma şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Endometrial polipler soliter, multipl sayıda olabilirler. Bununla birlikte servikal polipler ile birliktelik gösterebilirler (1). Endometriyal proliferasyon ve endometriyal farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkileri bilinmektedir. Poliplerdeki glandüler epitelyumyal dokuda östrojen ve progesteron ekspresyonu, normal endometriyum dokusundan pek farklı değildir. Bu sebeple Endometrial polipler gelişiminde ve büyümesinde östrojenin parsiyel bir etkinliği olduğu düşünülmektedir (2,3).

Ghrelin hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa midede keşfedilmiştir. Hormunun kimyasal yapısı, 28 amino asitten üçüncü serin amino asitine n-oktanoik asitin bağlanması ile meydana gelmektedir. Günümüzde ghrelin geni tarafından kodlanan üç hormon bilinmektedir; (obestatin, desaçil ghrelin ve biyoaktif peptid olarak da bilinen açıl ghrelin). Ghrelin hormonunun ana kaynağı midenin fundus ve piloris bölgelerindeki nöroendokrin hücrelerdir ve buralarda üretilerek dolaşıma katılmaktadır. Gastrik ghrelin üretimi hormonal ve besinsel faktörler tarafından düzenlenmektedir. Benzer şekilde bağırsaklardan (duodenum, ileum, sekum ve kolon) da sentezlenmektedir ve salgılanmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda ghrelin hormonunun kan-beyin bariyerini de geçtiği tespit edilmiştir. Ghrelin mRNA yoğunluğuna beyinde, kalpte, akciğerde, karaciğerde, uterusu, böbrekte, bağırsakta, yağ dokuda, testiste, plasental dokuda, immün hücrelerde, pankreasta ve prostat dokusunda rastlanmaktadır (9).

Yumurtalıklardan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarının kandaki miktarları, beyinde yer alan hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici (FSH) ve luteinize edici (LH) hormonlar tarafından kontrol edilmektedir. Ghrelin hormonu üremenin kontrolüne, üreme ile ilgili hormonların salınımını etkileyerek iştirak edebilmektedir (4). Farklı çalışmalarda, ghrelin hormonu, farklı deney modellerinde LH'nun salgılanmasını luteinize edici hormonu salgılatıcı hormon (LHRH)'u inhibe ederek salgılanmasını engellediği belirtilmektedir. Aynı zamanda ghrelin, FSH'u da artırmaktadır (10). Üreme ile ilgili olarak, ghrelin hormonu ve bu hormonun reseptörünün de ovaryumda bulunması önem arz etmektedir.

Ghrelin ekspresyonu ve onun fonksiyonel reseptörü olan (GHS-R) değişik kanser türlerinde tespit edilmiştir (11). Özellikle hormon bağımlı kanserler olan prostat kanseri (12), meme kanseri (13), overyan ve endometrial dokunun hormona duyarlı kanserlerinde tespit edilmiştir (14). Ghrelin ve GHS-R'nin neoplastik hücrelerde görülmesi bunların kanser hücre proliferasyonunu otokrin ve parakrin yolla düzenlediği fikrine yol açmıştır (11).

Jeffery PL, ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Meme biopsi kesitlerini RT-PCR ve immunohistokimyasal yöntemlerle çalışmışlar, normal meme dokusu olan olgularla 23 meme kanserli olguların meme dokusundaki ghrelin ve reseptörü olan GHS-R yi karşılaştırmışlardır. Çalışmaya göre ghrelin ve GHS-R normal meme dokusunda düşük immunreaktivite gösterirken, östrojen bağımlı bir tümör olan tüm meme kanserli olguların meme dokusunda güçlü ekspresyon göstermiştir. Hatta ghrelin ve GHS-R' nin meme kanserinde tanısal marker olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır. Ghrelin ve GHS-R nin otokrin ve parakrin etki mekanizmaları aracılığıyla hücre proliferasyonunu stimule ederek meme kanserinde rolü olabileceği, alternatif olarak da ghrelinin meme



hücre epitelyumunda büyüme hormonu sekresyonunu stimule ederek kanser etyopatogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (15).

Karbonits ve arkadaşları ratlarda hipofiz hücrelerinde (16) ghrelinin eksprese edildiğini ve bu hücrelerde proliferatif etkisi olduklarını bulmuşlardır. Bu etkisinin mitojen aktive edici protein kinaz, tirozin kinaz ve protein C kinaz inhibitörleri tarafından inhibe edildiği de tespit edilmiştir.

Çalışmamızda menstruel siklusun fazlarına göre ghrelin ekspresyonunun en çok sekretuar fazdaki endometrium ve endometrial polip dokusunda olduğunu tespit ettik.

Tawadros ve arkadaşları siklik ötopik endometrium doku biopsi örneklerinde semikantitatif RT-PCR ve immünohistokimya yöntemi ile çalışmışlardır. Endometrium doku biopsi örneklerinde GHS-R ve ghrelin mRNA semikantitatif RT-PCR yoluyla saptamışlardır. Menstrüal, midproliferatif ve midsekretuar fazlara yönelik üç denek incelemişlerdir. dansitometrik analizler sonucunda ghrelin ve GHS-R ye yönelik bandların ana yoğunluğunun menstrüal siklusun sekretuar fazında en yüksek artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Menstrüal siklusun üç fazı ( $P < 0.05$ ) arasındaki farklılıklar önem teşkil etmiştir (17).

Bizim çalışmamızda ELİSA yöntemi ile endometrial polip ve çevre endometrium doku biopsi örneklerinde menstrüal siklusun proliferatif ve sekretuar fazlarında ghrelin ekspresyonu araştırılmıştır. Grupların sekretuar fazında proliferatif faza göre ELİSA yöntemi ile ekspresyonun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal yöntem ile tüm grupların doku örneklerinde ghrelin ve obestatin ekspresyonu bakılmıştır. Proliferatif fazdan sekretuar faza doğru özellikle glandüler

hücrelerde ghrelin ekspresyon şiddeti artmış olarak gözlenmiştir. Çalışma bu yönü ile ghrelin açısından Tawadros ve arkadaşlarının (17), bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Tanaka ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmalarda proliferatif fazda ghrelin ekspresyonu tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda hem endometrium hem de endometrial polipte proliferatif fazda ghrelin ekspresyonun olduğunu, menstrüal siklusun proliferatif fazından sekretuar fazına doğru ekspresyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gözlemledik. Literatür de birçok patolojik dokuda ghrelin ekspresyonu tespit edilmiş olmasına rağmen endometrial polip doku biopsi örneklerinde ghrelin ekspresyonu ilk olarak bu çalışmada tespit edilmiştir. Ghrelinin endometrium dokusunda ekspresyonunun gösterilmesi bu hücrelerde otokrin ve parakrin etki ile proliferasyona yol açıp polip gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada serum örneklerinde proliferatif ve sekretuar fazlara göre endometrial polip olgularında açile ghrelin, desaçil ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Diğer araştırmacılardan farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni; çalışmamızın tasarımının farklı olması ve demografik özelliklerinin farklı olması olabilir. Çalışmamızın en önemli eksiklerinden biri hasta sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak endometrial polip etyopatogenezinde ghrelinin etkisi önemli olup; bunu aydınlatmak için moleküler düzeyde daha detaylı ve daha geniş parametrelili çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 1.** Proliferatif ve sekretuar dönemdeki endometrial polip gruplarındaki olguların doku ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup 1a	9	238.88±66.78	1433.77±245.19	1672.66 ±267.26
Grup 1b	6	537.16±69.97	2443.00±48.96	2930.16±61.74
P değeri	15	.000	.000	.000

**Tablo 2:** Endometrial polip komşuluğundaki endometrium dokularında acile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin sekretuar ve proliferatif dönem açısından doku düzeyinde karşılaştırılması.

Gruplar	n	Açile ghrelin (pg/ml)	Desaçile ghrelin (pg/ml)	Total ghrelin (pg/ml)
Grup 2a	9	272.44±49.15	1439.66±231.49	1723.22±291.27
Grup 2b	6	941.00±102.41	3161.66±361.73	4105.00±462.90
P değeri	15	.000	.000	.000

**Tablo 3:** Proliferatif dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Proliferatif dönem (pg/ml)			
Örnekler	Grup 1a(n=9)	Grup 2a(n=9)	P değeri
Açile ghrelin	238.88±66.78	272.44±49.15	0.751
Desaçile ghrelin	1433.77±245.19	1439.66±231.49	1.00
Total ghrelin	1672.66±267.26	1723.22±291.27	0.984

**Tablo 4:** Sekretuar dönemdeki Endometrial polip ve endometrium gruplarının doku açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Sekretuar dönem (pg/ml)			
Örnekler	Grup 1b(n=6)	Grup 2b(n=6)	P değeri
Açile ghrelin	537.16±69.97	941.00±102.41	0.00
Desaçile ghrelin	2443.00±48.96	3161.66±361.73	0.00
Total ghrelin	2930.16±61.74	4105.00±462.90	0.00

**Tablo 5:** İmmünohistokimyasal olarak proliferatif ve sekretuar faza göre endometrial polip ve Endometrium gruplarında ghrelin bez epitellerinde ve stromada ghrelin ve obestatin pozitifliği ekspresyon derecesi.

Gruplar	Olgu sayısı	+ boyanan olgu	++ boyanan olgu	+++ boyanan olgu
Grup 1a	9	2	6	1
Grup 1b	6	1	1	4
Grup 2a	9	3	5	1
Grup 2b	6	0	1	5

**Kaynaklar**

1. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch Gynecol Obstet 1999;262:133-139.  
 2. Varras M, Akrivis Ch. Large endometrial polyp with sarcomatous stromal components following longterm tamoxifen treatment for breast cancer: a case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24:565-568.  
 3. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R: Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 1996;15:345-348.  
 4. Barreiro, M.L, Tena-Sempere, M, Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility?,Molecular and Cellular Endocrinology 2004,226,1-2,1-9.  
 5. Peterson WF, Novak. Endometrial polyps Obstet Gynecol. 1956; 8: 40-49.  
 6. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol. 1988;71:771-773  
 7. Shalev J,Meizner I. Predictive value of transvaginal sonography performed routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. Fertil Steril 2000;73:412-

417.  
 8. Kojima, M, Hosoda, H, Date, Y, Nakazato, M, Matsuo, H, Kangawa, K, 1999, Ghrelin is growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, Nature 402, 656-660.  
 9. Wang, G, Lee, H.M, Englander, E, Greeley, H.G, 2002, Ghrelin—not just another stomach hormone, Regulatory Peptides 105,75-81.  
 10. Tena-Sempere, M, Aguilar, E; Fernandez-Fernandez, R, Pinilla, L., 2004, Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats, Neuroendocrinology 79, 133-141.  
 11. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulos B, Nikolettos NK. Laboratory of Physiology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece. Endocrine Journal 2008;55:439-453.  
 12. Cassoni P, Ghè C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Papotti M, Muccioli G.,Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and desacyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. Eur J Endocrinol. 2004; 150: 173-184.  
 13. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific

receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1738-1745.  
 14. Jeffery PL, Herington AC, Chopin LK. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14:113-122.  
 15. Jeffery PL, Murray RE, Yeh AH, et al. Expression and function of the ghrelin axis, including a novel preproghrelin isoform, in human breast cancer tissues and cell lines. Endocr Relat Cancer. 2005;12:839-850.  
 16. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:881-887.  
 17. Molecular Human Reproduction 2007;13:483-489  
 18. Tanaka et al. Ghrelin and Decidualization of Stromal Cells The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88:2335-2340.