

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA
A-FABP VE FASN'İN
İNFLAMASYON VE ADİPOZİTOKİNLERLE
İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BİRSEN TUĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ OLAN HASTALARDA
A-FABP VE FASN'IN
İNFLAMASYON VE ADİPOZİTOKİNLERLE
İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİRSEN TUĞLU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Sezer UYSAL

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2011.KB.SAG.001
sayılı proje desteği ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Tablo Listesi	i
Şekil Listesi	iii
Kısaltmalar	iv
Teşekkür	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAC	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. MEME HASTALIKLARI	5
2.1.1. Meme Anatomi ve Fizyolojisi	5
2.1.2. Benign Meme Hastalıkları	5
2.1.3. Meme Karsinomları	5
2.1.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	6
2.1.3.2. Meme Kanserinde Etiyoloji ve Risk faktörleri	6
2.1.3.3. Meme Kanseri Sınıflandırması	7
2.1.3.3.1 Noninvaziv Karsinom (Karsinoma İn Situ)	8
2.1.3.3.2. İnvaziv Karsinom	8
2.1.3.4. Prognostik Faktörler	9
2.1.3.4.1. Major Prognostik Faktörler	9
2.1.3.4.2. Minör Prognostik Faktörler	9
2.1.3.5. TNM Sınıflaması	10
2.2. OBEZİTE	12
2.2.1. Yağ Doku	12
2.2.2. Obezite Patogenezi ve İlişkili Hastalıklar	15
2.2.2.1. Makrofaj İnfiltrasyonu	15
2.2.2.2. Endoplazmik Retikulum Stresi	17
2.2.2.3. İnflamasyon	18
2.2.2.4. Adipokinler	19
2.2.2.4.1. Adiponektin	19
2.2.2.4.2. Leptin	21
2.2.2.5. İnsülin Direnci	21
2.2.3. Obezite ve Meme Kanseri	22
2.2.3.1. Meme Kanseri ve Adipokinler	23

2.2.3.2. Meme Kanseri ve Östrojen	26
2.2.3.3. Meme Kanseri ve İnsülin	27
2.3. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER	28
2.3.1. FABP Ailesi	29
2.3.2. Ligand Afinitesi, FABP Yapısı ve Fonksiyonları	30
2.3.3. Adiposit FABP	31
2.3.4. FABP'lerin Tedavide Kullanımı	33
2.4. YAĞ ASİDİ SENTAZ	34
2.4.1. FASN ve Obezite	36
2.4.2. FASN ve Meme Kanseri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
3.1. ARAÇ VE GEREÇLER	38
3.1.1. Cihazlar	38
3.1.2. Kitler	38
3.2. OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI	39
3.2.1. Olguların Seçimi	39
3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	39
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER	40
3.3.1. A-FABP Analizi	40
3.3.2. TNF-alfa Analizi	40
3.3.3. Leptin Analizi	41
3.3.4. Adiponektin Analizi	41
3.3.5. İnsülin Analizi	42
3.3.6. Glukoz Ölçüm Yöntemi	42
3.3.7. Trigliserid Ölçüm Yöntemi	42
3.3.8. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi	43
3.3.9. HDL Kolesterol Ölçüm Yöntemi	43
3.3.10. LDL Kolesterol Hesaplanması	43
3.4. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODU (HOMA MODELİ)	44
3.5. OLGU PATOLOJİ RAPORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	44
3.6. İMMUNOHİSTOKİMYA (İHK) ÇALIŞMALARI	45
3.6.1. İmmunohistokimyasal A-FABP ve FASN Proteini Boyama Tekniği	45
3.6.2. İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi	46
3.7. OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ ÖLÇÜMLER	47
3.7.1. Vücut Kompozisyonu Ölçümü	47
3.7.2. Bel çevresi, kalça çevresi ölçümü ve bel kalça oranı hesabı	48
3.7.3. Obezite İle İlişkili Ölçümlerin Sınıflandırılması	48

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	49
4. BULGULAR	50
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR	50
4.1.1. Çalışma Grubu	50
4.1.2. Obezite Durumu	50
4.1.3. Menapoz Durumu	50
4.1.4. Patolojik Tanı	50
4.2. ANKET VERİLERİ	51
4.3. ANTROPOMETRİK VERİLER	55
4.4. PATOLOJİ VERİLERİ	57
4.4.1. Patoloji verilerinin Nonobez ve Obez Hastalarda Değerlendirilmesi	57
4.4.2. Patoloji Verilerinin Premenapozal ve Postmenapozal Dönemdeki Hastalarda Değerlendirilmesi	59
4.5. DOKU A-FABP VE FASN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	60
4.5.1. A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Duruma Göre Değerlendirilmesi	61
4.5.2. Anket Verilerine Göre A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	64
4.5.3. Antropometrik Verilere Göre A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	65
4.5.4. Reseptör Pozitifliği ve Patoloji Verilerine Göre Doku A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	66
4.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER	68
4.6.1. Biyokimyasal Parametrelerin Benign ve Malign Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi	68
4.6.2. Biyokimyasal Parametrelerin Nonobez ve Obez Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi	69
4.6.3. Biyokimyasal Parametrelerin Premenapozal ve Postmenapozal Dönemdeki Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi	70
4.7. KORELASYON ANALİZLERİ	72
4.7.1. Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	72
4.7.2. Antropometrik Veriler, Anket verileri, A-FABP ve FASN Ekspresyonları İle Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi	74
4.7.3. Antropometrik Veriler, Anket Verileri, A-FABP ve FASN Ekspresyonları Arasındaki Korelasyonlarının Değerlendirilmesi	76
4.8. A-FABP VE FASN'A AİT İMMUNOHİSTOKİMYASAL GÖRÜNTÜLER	78
4.8.1. A-FABP Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi	78
4.8.2. FASN Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi	78

5. TARTIŞMA	80
6. KAYNAKLAR ve EKLER	99
6.1.Kaynaklar	99
6.2.Ekler	110

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Benign meme hastalıkları	6
Tablo 2. Meme kanserinin histolojik tiplerine göre dağılımı	7
Tablo 3. 2006 AJCC TNM sınıflaması	11
Tablo 4. Yağ dokudan salgılanan faktörler	14
Tablo 5. Obeziteyle ilişkili medikal komplikasyonlar	15
Tablo 6. Leptin ve adiponektinin meme kanseri biyolojisindeki rolleri	26
Tablo 7. FABP ailesi	29
Tablo 8. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar	38
Tablo 9. Tez çalışmasında kullanılan antikor ve kitler	38
Tablo 10. Obezite ölçümlerinin sınıflandırması	48
Tablo 11. Anket verilerine göre benign ve malign hasta gruplarının karşılaştırılması	52
Tablo 12. Antropometrik verilerin benign ve malign hasta gruplarında karşılaştırılması	55
Tablo 13. Antropometrik verilerin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması	56
Tablo 14. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf damar invazyon durumlarının nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması	57
Tablo 15. Patoloji verilerinin nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması	58
Tablo 16. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf damar invazyon durumlarının premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması	59
Tablo 17. Patoloji verilerinin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması	60
Tablo 18. Dokuda A-FABP ve FASN ekspresyon skoru sınıflandırmalarının karşılaştırılması	61
Tablo 19. Hastaların klinikopatolojik durumlarına göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması	62
Tablo 20. Anket verilerine göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması	64
Tablo 21. Antropometrik verilere göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması	65
Tablo 22. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf ve damarı invazyon durumuna göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması	66
Tablo 23. Patoloji verilerine göre A-FABP ve FASN ekspresyon ortalamalarının karşılaştırılması	67

Tablo 24. Biyokimyasal parametrelerin serum konsantrasyonlarının benign ve malign hasta gruplarında karşılaştırılması	68
Tablo 25. Biyokimyasal parametrelerin nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması	69
Tablo 26. Biyokimyasal parametrelerin premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarında karşılaştırılması	71
Tablo 27. Biyokimyasal parametrelerin korelasyonları	73
Tablo 28. Yaş, antropometrik veriler, anket verileri, A-FABP ve FASN ekspresyonları ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	75
Tablo 29. Yaş, antropometrik veriler, anket verileri, A-FABP ve FASN ekspresyonları arasındaki korelasyonlar	77

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Adipositlerde lipid metabolizması	14
Şekil 2. Kilo artışına eşlik eden yağ doku değişiklikleri	17
Şekil 3. Adiponektin formları ve reseptörleri ile ilişkileri	20
Şekil 4. Meme kanserinin ilerlemesinde yağ dokunun rolü	24
Şekil 5. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki meme kanseri gelişiminde östrojen ile ilişkili mekanizmalar	28
Şekil 6. Hücre içi yağ asidi trafiği	30
Şekil 7. FABP'nin hücre içi fonksiyonları ve PPAR'leri ile ilişkisi	34
Şekil 8. Yağ asidi sentaz enzim kompleksi	35
Şekil 9. Yağ asidi sentez reaksiyonları	35
Şekil 10. Omron BF510 vücut kompozisyonu ölçüm cihazı	47
Şekil 11. Hastaların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırılması	51
Şekil 12. Benign ve malign hastalarda menopoza girme yaşının karşılaştırılması	54
Şekil 13. Benign ve malign hastalarda menarş yaşının karşılaştırılması	54
Şekil 14. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda A-FABP ekspresyonlarının karşılaştırılması	63
Şekil 15. Elli yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda A-FABP ekspresyonlarının karşılaştırılması	63
Şekil 16. Nonobez ve obez hastalarda Leptin/Adiponektin oranının karşılaştırılması	70
Şekil 17. Düşük A-FABP skoru olan preparat	79
Şekil 18. Yüksek A-FABP skoru olan preparat	79
Şekil 19. Düşük FASN skoru olan preparat	79
Şekil 20. Yüksek FASN skoru olan preparat	79

KISALTMALAR

ABCA1	: “ATP binding cassette transporter A1”
ACS	: Açıl-KoA Sentaz
A-FABP	: Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
AJJC	: American Joint Committee on Cancer
AMP-K	: Adenosine Monofosfat Aktive Eden Protein Kinaz
ark.	: arkadaşları
BIA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
c-erbB2 (her2/neu)	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DAB	: Diaminobenzidin
DKİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
E-FABP	: Epidermal Yağ asidi Bağlayıcı Protein
ELISA	: Enzim Bağlı İmmunosorbent Ölçüm
ER	: Östrojen Reseptörü
ERK1/2	: Ekstra Sellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz 1/2
FABP	: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
FASN	: Yağ Asidi Sentaz
Her2/neu (c-erbB2)	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
HIF-1α	: Hipoksi ile İndüklenebilen Faktör-1 α
HOMA	: İnsülin Direnci Homeostasis Modeli Değerlendirme
HSL	: Hormon Duyarlı Lipaz
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IRS-1	:İnsülin Receptor Substrat–1
İHK	: İmmunohistokimya
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
iNOS	: İndüklenebilen Nitrik oksit sentaz ve COX2
JNK/ IKK	: c-Jun N-Terminal Kinaz / İnhibitor Kappa Kinaz
LKİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
LXR	: Liver X Reseptor
MAP Kinaz	: Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz

MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
NES	: Nükleer Eksport Sinyali
NF-κB	: Nükleer Faktör kappa B
NF-κB-IKK	: Nükleer Faktör Kappa B İnhibitor Kappa Kinaz
NLS	: Nükleer Lokalizasyon Sinyali
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitor Tip-1
PI3K	: Fosfatidil İnozitol 3-kinaz
PKA	: Protein Kinaz A
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
PPAR g	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör gamma
PPRE	: Peroksizom Proliferatör Yanıt Elemanı
PR	: Progesteron Reseptörü
RXR	: Retinoid X Reseptörü
SYA	: Serbest Yağ Asidi
TMB	: Tetrametilbenzidin
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
TNM	: T: Tümör büyüklüğü N: Bölgesel lenf bezleri tutulumu M: Uzak metastaz
UPR	: Katlanmamış Protein Cevabı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimini benimle paylaşan ve manevi desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Canan ÇOKER ve Sayın Prof. Dr. Banu ÖNVURAL' a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışmamın her aşamasında deneyim ve engin bilgisini benimle paylaşan, güler yüzü ve hoşgörüsüyle yardım taleplerimi hiçbir zaman geri çevirmeyen, her konuda desteğini gördüğüm ve öğrencisi olmaktan çok büyük mutluluk ve gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Sezer UYSAL' a,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgilerine başvurabildiğim ve her zaman desteklerini gördüğüm, hepimize örnek olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Ali Rıza ŞİSMAN ve Yard. Doç. Dr. Tuncay KÜME' ye,

Tezimin Patoloji ayağını yürüten değerli hocam ve Sayın Dekanımız Prof Dr. Tülay CANDAN, Uzman Dr. Merih GÜRAY DURAK ve immunohistokimya çalışmalarını yapan Ayşen ÇAYAN' a,

Tez hastalarının sağlanmasında destek olan Genel Cerrahi AD. 'Meme cerrahisi' ekibinden değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Serdar Saydam ve Yard. Doç. Dr. Ali İ. Sevinç'e ve Dokuz Eylül Üniversitesi Gündüz Hastanesi çalışanlarına,

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerine yardımcı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yücel Demiral'a,

Tez hastalarımın toplanmasında yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Özlem GÜRSOY ÇALAN, Araş. Gör. Dr. Deniz KOÇER, Araş. Gör. Dr. Funda UYSAL, Araş. Gör. Dr. Ceren KENESARI ve uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli merkez laboratuvarı çalışanlarına,

Tez örneklerin analiz aşamasında yardımcı olan Sayın Dr. Memduh Bülbül ve ARLAB çalışanlarına,

Bu zorlu süreçte dostluk ve sabrını benden esirgemeyen, tüm evraklarımın takibinde büyük titizlik gösteren anabilim dalımızın güler yüzlü sekreteri Eda OLUM'a,

Hayatımı güzelleştiren ve kolaylaştıran, bana hep destek olan anne ve babama, kardeşlerim Yard. Doç. Dr. Nursen Kaya Erol, Dr. Ali Erol ve Dr. Nüvit Özgünter'e, eşim Dr. İbrahim TUĞLU'ya ve çocuklarım Ece ve Hikmet Onur'a teşekkür ederim.

Dr. Birsen TUĞLU

İzmir 2011

ÖZET

Obezite ve aşırı kilolu olma durumu kadınlarda en sık görülen malignite olan meme kanseri gelişiminde ve kötü prognozda bağımsız risk faktörüdür. Obezite özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, memede kitle nedeniyle biyopsi yapılan hastalarda, meme dokusunda adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) ve yağ asidi sentaz (FASN) ekspresyonları, serumda A-FABP, leptin, adiponektin, insülin, TNF- α ile antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu ve klinikohistopatolojik verilerin karşılaştırılıp meme kanseri ile obezite arasındaki olası ilişkinin açıklanmasıdır. Serumda A-FABP, leptin, adiponektin, insülin ve TNF- α analizleri ELISA ile, doku A-FABP ve FASN ekspresyonları immünohistokimyasal boyama ile belirlendi. Vücut kompozisyonu ölçümleri biyoelektrik impedans analizi ile yapıldı.

Benign (n=18) ve malign (n=47) tanı almış hasta grubunu yapılan ölçüm ve değerlendirmeler sonucunda obezite ve menopoza durumlarına göre sınıflandırılarak karşılaştırmalarımızı yaptık. Malign hasta grubunda menopoza 50 yaş üzerinde girenlerin oranı daha fazla idi (p=0,004); ayrıca, bel kalça oranı (p=0,004), glukoz (p=0,008), adiponektin (p=0,028) ve FASN ekspresyonu (p=0,032) yüksekliği saptandı. A-FABP ekspresyonu 50 yaşın üzerindeki kişilerde (p=0,016) ve postmenopozal olanlarda (p=0,020) daha yüksekti. Obezlerde leptin (p=<0,0001), leptin/adiponektin (L/A) oranı (p=0,001), TG (p=0,032) ve TNF- α (p=0,028) yüksek iken; HDL-K (p=0,002) düşük saptandı. FASN ekspresyonu ile leptin (r=0,263, p=0,034) ve (L/A) oranı (r=0,245, p=0,049) pozitif yönde korele bulundu. Ayrıca, obez grupta lenf damarı invazyonu varlığı daha fazla saptandı (p=0,038). Biyokimyasal parametrelerle A-FABP ekspresyonları arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak, A-FABP ekspresyon yüksekliğinin yaşlanma ve menopoza bağlı olduğunu, özellikle 50 yaşın üzerinde menopoza girenlerde meme kanserinin daha fazla görüldüğünü, malignite durumunu öngörmeye vücut kütle indeksi yerine bel kalça oranı kullanılabileceğini, FASN ekspresyonunun ise maligniteyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, obezite, A-FABP, FASN, vücut kompozisyonu

ABSTRACT

Obesity and overweight is the independent risk factor in the development of most common type of malign breast cancer in women and poor prognosis. Obesity is especially related with breast cancer in postmenopausal women. The aim of this study is to explain the relationship between the breast cancer and obesity by comparing the adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) and fatty acid synthase (FASN) expressions in the breast tissue; serum A-FABP, leptin, adiponectin, insulin and TNF- α ; antropometric measurements, body composition, and clinicohistopathological data of women with breast cancer and benign lesions. In serum A-FABP, leptin, adiponectin, insulin and TNF- α analyses are determined with ELISA, and tissue A-FABP and FASN expressions are determined with immunohistochemical staining. Body composition measurements is carried out through bioelectrical impedance analysis.

According to the result of measurements and evaluations in patient groups with benign (n=18) and malign (n=47) diagnosis, we carried out our comparisons classifying the patient groups considering their obesity and menopausal status. In breast cancer patients the ratio of women having menopause at age greater than 50 was higher (p=0,004). High levels of waist to hip ratio (p=0,004); glucose (p=0,008), adiponectin (p=0,028) and FASN expression (p=0,032) is observed in malign patient group. A-FABP expression was higher in those over age of 50 (p=0,016) and postmenopausal women (p=0,020). In obese patients while leptin (p=<0,0001), leptin/adiponectin L/A ratio (p=0,001), TG (p=0,032) and TNF- α (p=0,028) were high, HDL-C (p=0,002) were determined as low. FASN expression was positively correlated with leptin (r=0,263, p=0,034) and (L/A) ratio (r=0,245, p=0,049). Additionally, the presence of increased lymphovascular invasion is determined in obese group (p=0,038). No correlation is found between biochemical parameters and A-FABP expressions.

In conclusion, we think that high level of A-FABP expression is related with ageing and menopause. Breast cancer is observed especially in women having menopause at age greater than 50, instead of body mass index waist to hip ratio can be used as a predictor of malignity and finally FASN expression is related with breast cancer.

Key words: Breast cancer, obesity, A-FABP, FASN, body composition

BİRİNCİ BÖLÜM

1.GİRİŞ VE AMAC

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (1-3). Sağlık Bakanlığı 2005 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kadınlarda meme kanseri en sık görülen 10 kanser türü arasında ilk sırada yer almaktadır (4). Tüm dünyada ve Türkiye’de meme kanserine bağlı ölümler, kadınlarda görülen kanser ölümlerinin akciğer kanserinden sonra gelen ikinci nedenidir (4-6). Meme kanseri etiyolojisinde cinsiyet, genetik, yaş, radyasyon, obezite, hormonal ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenler suçlanmaktadır (2, 7).

Aşırı kilolu olmak (*overweight*) ve obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “sağlık için risk oluşturacak düzeyde anormal ve aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanmıştır (8). Obezite ve aşırı kilolu olma durumu, tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme, yağlı karaciğer, demans, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli kanser tiplerini kapsayan pek çok hastalık için majör risk faktörüdür (8-9). Obezlerde yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu, lokal adipokinlerin salgılanmasında değişiklikler, diyetel glukoz ve lipid kullanımında bozukluklar ve beraberinde hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci ve kronik inflamasyon oluşmaktadır (10-11). Obezlerde genişleyen beyaz yağ dokusundan proinflamatuvar olan interlökin-1 (IL-1) ve IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve leptin salgılanması artar. Antiinflamatuvar özellikleri olan adiponektin ve IL-10 salgılanması ise azalır (12). Vücut kütle indeksi (VKİ) artışı ile karakterize olan obezitenin, yeni meme kanseri olgularının gelişiminde, tanı almış hastalarda ise daha agresif meme kanseri ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (13-15). Meme kanseri ve obezite arasındaki bağlantıyı açıklamak için obeziteyle ilişkili hiperinsülinemi, yağ dokudaki yüksek östrojen düzeyleri, kronik inflamasyon ve adipokinlerin salgılanmasındaki değişiklikler gibi çeşitli faktörler ileri sürülse de mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (1, 13, 16).

Intrasellüler lipid şaperonları olarak bilinen yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)’ler, hücrelerde lipid cevabının düzenlenmesinde ve sinyal iletiminde görevlidir (17). Adiposit FABP (A-FABP) yağ dokusunda, monosit ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese olur (17-18). Çeşitli çalışmalarda A-FABP’in metabolik ve inflamatuvar yolları düzenleme aracılığıyla metabolik sendrom, kronik inflamasyon ve obeziteyle ilişkili olabileceği

saptanmıştır (18-19). Benign adipoz doku, malign konnektif doku ve epiteliyal tümörlerin aksine, lipoblastom ve liposarkomda A-FABP ekspresyonu saptanmıştır (20). Mesane tümörlerinde, A-FABP ekspresyonunun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur (21). A-FABP ve meme kanser riski ilişkisiyle ilgili veriler ise çok az sayıda ve tartışmalıdır. Serum A-FABP düzeylerindeki artışın meme kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (22). Deneysel modellerde A-FABP'in kimyasal inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik strateji oluşturabileceği gösterilmiştir (23).

Yağ asidi sentaz (fatty acid synthase, FASN) *de novo* yağ asidi sentezinden sorumlu ve obezite gelişiminde önemli rolü olan multifonksiyonel bir enzimdir (24-26). Bazı çalışmalarda FASN ekspresyon düzeylerinin tümör progresyonu, agresivitesi, metastaz gelişimi, yaşam süresinde azalma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27-28). FASN enziminin malign transformasyonla ilişkili onkogenik proteinleri düzenlediği ileri sürülmektedir (29). Ayrıca meme kanserinde tümör evresi arttıkça serum FASN düzeylerinin arttığı bulunmuştur (27). Kimyasal olarak FASN inhibisyonunun meme ve over kanser hücrelerinde insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2/neu, c-erbB2) ekspresyonunu ve aktivitesini dramatik bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (29).

Pubmed taraması ile araştırdığımız literatürlerde meme kanserinde dokuda A-FABP, FASN, serumda A-FABP, adipokinler (leptin, adiponektin) insülin ve TNF- α ile vücut kütle indeksinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada amacımız:

1. Meme dokusunda benign ve malign kitlesi olan hastalarda immünohistokimyasal olarak FASN ve A-FABP protein ekspresyonlarında farklılık olup olmadığının araştırılması,
2. A-FABP, adipokinler, insülin ve TNF- α serum konsantrasyonları ile dokudaki FASN ve A-FABP ekspresyonları arasında ilişki olup olmadığının araştırılması,
3. VKİ'nin yanı sıra bel- kalça oranı, vücut yağ ve kas oranını ölçerek FASN ve A-FABP ekspresyonları ile ilişkilerinin olup olmadığının araştırılması,
4. Yağ asidi sentezi ve taşınmasından sorumlu olan bu moleküllerin meme kanseri gelişimindeki olası rolünün aydınlatılmasıdır.

İKİNCİ BÖLÜM

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME HASTALIKLARI

2.1.1. Meme Anatomi ve Fizyolojisi

Meme bezleri, süt salgılayabilen bir epitel kaplı geniş lobuler duktuslar dizisidir. Bez yapısı destekleyici bir yağ dokusu içine gömülmüş olup, yağ dokusu ile lobüllere ayrılmıştır. Lenfatik akımının %97'si aksiller lenf nodlarına, %3'ü ise internal mammarian lenf nodlarına gitmektedir. Kanlanması internal torasik arter ve lateral torasik arter aracılığıyla olur (30).

Meme bezi gelişimi östrojene bağımlıdır. Östrojen etkisi ile duktal epitelin gelişmesi, farklılaşması, yağ dokusu ile lobuler duktusların gelişmesi hızlanır. Ayrıca meme dokusundaki aromatazın etkisi ile yerel olarak üretilen östradiol bu etkilere katkı sağlar. Östrojenler memedeki yağ dokusunu da seçici olarak artırır. Ek olarak progesteron, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin, epidermal büyüme faktörü, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) çeşitli yollarla meme dokusu gelişme ve farklılaşmasına katkıda bulunur (31).

2.1.2. Benign Meme Hastalıkları

Meme duktus ve lobüllerinde gözlenen benign lezyonlar çok çeşitlidir. Çoğu lezyon mamografide saptanır veya cerrahiyle çıkarılan örneklerde tesadüfen bulunurlar. Benign epitelial lezyonlar, nadiren palpabl kitle şeklinde ortaya çıkarlar ve ardından gelişebilecek meme kanseri riskine göre üç gruba ayrılırlar (2). Benign meme hastalıklarının sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir. Benign meme hastalıkları, özellikle fibrokistik hastalık, epitelial hiperplazi ve atipi varlığında meme kanseri riski 2-4 kat artar (32-33).

2.1.3. Meme Karsinomları

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (1-3). Klinik özelliklerine, tümör belirteçlerinin ekspresyonuna ve histolojik tiplerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (3, 34). Meme kanserlerinin yaklaşık %75-80'i duktus, geri kalanı ise lobül epitelinden köken alır.

Tablo 1. Benign meme hastalıkları (2).

BENİGN MEME HASTALIKLARI
NONPROLİFERATİF MEME HASTALIKLARI
Kistler ve apokrin metaplazi
Duktal ektazi
Kalsifikasyonlar
Fibroadenom ve ilişkili lezyonlar
PROLİFERATİF MEME HASTALIKLARI (ATİPİSİZ)
Epitelial hiperplazi
Sklerozan adenozis
Radyal ve kompleks sklerozan adenozis
Duktal epitelial hiperplazi
İntraduktal papillom
ATİPİK PROLİFERATİF LEZYONLAR
Atipik lobüler hiperplazi (ALH)
Atipik duktal hiperplazi (ADH)

2.1.3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir ve her yıl 1.000.000'dan fazla kadın tanı almaktadır (35-36). T.C. Sağlık Bakanlığı 2005 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı yüzbinde 35,47'dir ve en sık görülen on kanser türü arasında ilk sırada yer almaktadır (4). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de meme kanserine bağlı ölümler, kadınlarda görülen kanser ölümlerinin akciğer kanserinden sonra gelen ikinci nedenidir (4-6).

2.1.3.2. Meme Kanserinde Etiyoloji ve Risk faktörleri

Meme kanseri etiyolojisinde cinsiyet, genetik, yaş, radyasyon, obezite, hormonal ve çevresel faktörler gibi çeşitli etkenler suçlanmaktadır (2, 7).

Yaş: Yaşın meme kanseri riskine etkisi menarştan menopoza kadar her yıl için %8,5, menopozdan sonra ise %2,5 artış olarak belirlenmiştir (37). Meme kanseri belirli ailesel olgular dışında 25 yaş öncesi nadir görülür. Tanı anında ortalama yaş 64'tür.

Üreme ve Hormonal Faktörler: Endojen östrojen konsantrasyonu yüksekliği meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir (33). Menarş yaşının düşük olması, menopoza geç girilmesi,

nulliparite veya ilk doğum yaşının geç olması gibi uzamış östrojen maruziyeti durumlarında meme kanseri gelişme riski artar (2, 38). Oral kontraseptifler ve postmenopozal hormon replasman tedavisi meme kanseri riskini arttırır (32).

Meme Kanseri Aile Öyküsü: Tüm meme kanseri olgularının %5-10'unu oluşturan herediter meme kanserli kadınların yarısında tümör supresör genlerden BRCA1 ve üçte birinde ise ek olarak BRCA2 geninde mutasyonlar izlenmektedir (2, 7).

Diyet: Yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenenlerde, aşırı alkol (>10g/gün) ve kahve tüketenlerde meme kanseri riski artar (2, 38). Özellikle postmenopozal dönemde kilo artışı ve obezite meme kanseri için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca obezite meme kanseri olan hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (16).

Egzersiz ve Fiziksel Aktivite: Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskine karşı koruyucudur. Egzersiz, kilo kontrolü ve serum östrojen düzeylerinde azalmaya neden olarak koruyucu etkiler oluşturur (33).

2.1.3.3. Meme Kanseri Sınıflandırması

Meme kanserlerinin %95'inden fazlası in situ ve invaziv olarak gruplandırılan adenokarsinomdur (Tablo 2) (2, 38).

Tablo 2. Meme kanserinin histolojik tiplerine göre dağılımı (2, 38).

TOTAL KANSERLER	YÜZDE DAĞILIMI
Noninvaziv Karsinoma (Karsinoma İn Situ)	15-30
Duktal Karsinoma İn Situ	80
Lobüler Karsinoma İn Situ	20
İnvaziv Karsinoma	70-85
İnvaziv Duktal Karsinom (No special type carcinoma)	79
İnvaziv Lobüler Karsinom	10
Tübüler/Kribriiform karsinom	6
Müsinöz karsinom	2
Medüller karsinom	2
Papiller karsinom	1
Metastatik karsinom	<1

2.1.3.3.1 Noninvaziv Karsinom (Karsinoma İn Situ)

Non invaziv meme karsinomları bazal membran ile sınırlı olup stromal ve lenfovasküler metastaz yapmazlar (38).

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS): Bazal membran boyunca duktus ve lobüllerde sınırlı hücrelerin malign proliferasyonu ile oluşur (2, 38). DKİS'lu hastalarda invaziv kanser riski genel popülasyondaki kadınlarla kıyaslandığında yaklaşık 2,0-8,6 kat artmıştır (39).

Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS): Memenin terminal duktuslarından köken alır (3). Multisentrik ve sıklıkla bilateraldir. LKİS'ya komşu stroma içerisinde mikrokalsifikasyonlar görülebilir (3). Olguların %80-90'ı premenopozaldir (38). LKİS'nun invaziv meme kanseri için prekürsör olmayıp risk faktörü olduğu düşünülmektedir. (39).

2.1.3.3.2. İnvaziv Karsinom

Malign hücreler bazal membranı aşmış, meme stromasına yayılmıştır. Olguların yarısından fazlasında kitle palpabl hale gelinceye kadar lenf nodu metastazı oluşur (2, 38).

İnvaziv Duktal Karsinom, No Special Type (NST): Herhangi bir alt tipe sınıflandırılmayan kanserlerin büyük bir bölümü invaziv duktal karsinom grubuna girmektedir. Bu tip kanserler genellikle DKİS, nadiren LKİS ile birlikte olabilirler. Çoğu duktal karsinomlar normal meme yağ dokusunun yerini alan desmoplastik bir reaksiyon oluştururlar. Lenfovasküler alanlara ya da sinirlere invazyon gözlenebilir. Ortalama üçte ikisi östrojen reseptörü ya da progesteron reseptörü eksprese eder, ortalama üçte bir vakada HER2/neu aşırı ekspresyonu söz konusudur (2, 38).

İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK): Genellikle invaziv duktal karsinom gibi mamografide dansite veya palpabl kitle olarak görülürler. Ancak bazı olgular desmoplastik yanıt yaratmadan klinik olarak gizli kalabilirler. İnvaziv lobuler karsinomların daha sık multisentrik ve bilateral olduğu bildirilmektedir. İyi ve orta diferansiye İLK'ler genellikle diploid, hormon reseptörü eksprese eden ve üçte ikisine LKİS'nun eşlik ettiği tümörlerdir. HER2/neu ekspresyonu çok azdır ya da hiç yoktur (2, 38).

2.1.3.4. Prognostik Faktörler

Meme kanseri olan kadınların yaşam süreleri farklılık göstermektedir. Uzak metastaz veya inflamatuvar karsinomlu az sayıda kadının dışında prognoz, primer karsinoma ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelenmesi ile belirlenir. Major prognostik faktörler meme kanserinden ölümlerin güçlü prediktörleridir ve evreleme sistemine dahil edilmiştir (2, 38).

2.1.3.4.1. Major Prognostik Faktörler

Histolojik Tip: Yeterli tedavi almış DKİS'li kadınların büyük çoğunluğu iyileşmektedir. Buna karşılık invaziv karsinomluların yarısı tanı anında metastaz yapmış olurlar. İnvaziv duktal karsinomun prognozu diğer özel tiplere göre daha kötüdür (2-3, 38).

Uzak Metastaz: Özellikle hormona cevap veren tümörlerde uzun dönem remisyon ve palyasyon sağlanmasına rağmen, uzak metastazlar varsa iyileşme mümkün görülmemektedir.

Lenf Nodu Metastazı: Aksiller lenf nodu durumu uzak metastaz yokluğunda invaziv karsinoma için en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda on yıllık sağkalım %70-80'e yaklaşmaktadır (2, 38). Sağkalım oranı tutulan her lenf nodu ile birlikte düşmekte olup 16 ve üzeri lenf nodu metastazlarında bu oran %50'nin altındadır (38) .

Tümör Boyutu: Lenf nodu negatif kadınlarda, tümör boyutu 1 cm'nin altında olduğunda prognoz meme kanseri olmayan kadınlara yaklaşmaktadır. Lenf nodu metastazı ve 2 cm üzerinde tümörü olan kadınların yarısından fazlası meme kanserine yenik düşerler (2, 38).

İnflamatuvar Karsinom: Ele gelen kitle olmadan memenin büyüdüğü, derinin incelendiği, ödemli ve eritematöz klinik görünümle ortaya çıkar. Karsinom diffüz infiltratif yapıda olup meme dokusunun her tarafına yayılmıştır. Üç yıllık sağkalım %3-10'dur (2, 38).

2.1.3.4.2. Minör Prognostik Faktörler

Minör prognostik faktörler, herhangi bir ek tedavi gerekip gerekmediğine karar verilmesinde, sistemik tedaviden muhtemel en iyi yararın belirlenmesinde, hormonal tedaviler ve kemoterapi kürleri arasında karar vermek için kullanılabilir (2, 38) .

Histolojik Alt Tip: İnvaziv meme karsinomunun tüm özel tipleri duktal karsinomla kıyaslandığında daha iyi prognoza sahiptir (2, 38).

Tümör Derecesi: Tüm invaziv kanserler derecelendirilmelidir (40). Yaygın olarak tümör farklılaşmasını değerlendirmede kullanılan derecelendirme sistemi (Scarff Bloom Richardson) nükleer derece, tübül oluşumu ve mitotik oranı içermektedir (2, 38).

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER, PR): Hormon reseptörü pozitif olan kanserli kadınlar negatif olanlara göre daha iyi prognoz göstermektedir. Antiöstrojen tedaviye en iyi yanıt (%80) her iki reseptör ekspresyonunu gösteren tümörlerde alınır. Her iki reseptörün negatif olduğu durumlarda yanıt oranı %10'un altındadır (2, 38) .

HER2/neu: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2 (HER2/neu, c-erbB2) hücre büyümesinin kontrolünde rol oynayan transmembran glikoproteindir. Birçok büyüme faktörünün ko-reseptörlüğünde rol oynar. Meme kanserinde %20-30 oranında eksprese olur (29, 38). Pozitifliği tümörün agresif davranışı ve kötü prognoz ile yakından ilişkilidir. HER2/neu overekspresyonu olan tümörlerin hormonal veya antrasiklin kemoterapisine yanıtlarının farklı olabileceği belirtilmektedir (2, 38).

Lenfovasküler İnvazyon: Tümör hücreleri, tümörü çevreleyen vasküler alanda (lenfatik ve küçük kapiller) görülebilir. Bu bulgu lenf nodu metastazı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve lenf nodu metastazı olmayan kadınlarda kötü prognostik bir faktördür (2, 38).

Proliferatif Hız: Yüksek proliferasyon oranları kötü prognoza eşlik etmektedir (2, 38).

DNA İçeriği: Anormal DNA içeriği (aneuploidi) olan karsinomların prognozları daha kötüdür (2, 38) .

2.1.3.5. TNM Sınıflaması

Evreleme yapmak, meme kanseri tanısı alan hastaların klinik durumunun gösterilmesi, hastalığın seyrinin ve hangi tedavi rejiminin seçileceğinin belirlemede oldukça faydalıdır. İlk olarak 1942'de Pierre Denoix evreleme sistemini başlatmıştır, günümüzde American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo3) (40).

Tablo 3. 2006 AJCC TNM sınıflaması (40) .

2006 AJCC TNM SINIFLAMASI			
Primer Tümör: T (Tümörün makroskopik görünümü)			
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör		
To	Primer tümöre ait bulgu yok		
Tis	İn situ karsinom		
Tis (DCIS)	Duktal karsinoma in situ		
Tis (LCIS)	Lobüler karsinoma in situ		
Tis (Paget)	Meme başının Paget hastalığı (primer baska tümör yok)		
T1	En büyük çapı < 2 cm tümör		
T1mik	Mikroinvazyon; en büyük çapı < 0,1 cm tümör		
T1a	0,1 cm < Tümör çapı < 0,5 cm		
T1b	0,5 cm < Tümör çapı < 1,0 cm		
T1c	1 cm < Tümör çapı < 2 cm		
T2	2 cm < Tümör çapı < 5 cm		
T3	Tümör çapı > 5 cm		
T4	Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör		
T4a	Pektoralis majör kası dışında göğüs duvarına yayılım		
T4b	Ödem, "peau d'orange", cilt ülserasyonu veya satellit cilt nodülleri		
T4c	T4a ve T4b		
T4d	İnflamatuvar karsinom		
Bölgesel Lenf Nodları: N (Klinik Sınıflama)			
Nx	Değerlendirilemeyen nodal tutulum (örn: daha önce çıkarıldığı için)		
No	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok		
N1	Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı		
N2	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı		
N3	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu		
Uzak Metastaz: M			
Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz		
Mo	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
MEME KANSERİNDE EVRELEME SİSTEMİ			
EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	Tmik	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

2.2. OBEZİTE

Aşırı kilolu olmak (*overweight*) ve obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “sağlık için risk oluşturacak düzeyde anormal ve aşırı yağ birikimi” olarak tanımlanmıştır (8). Yağ birikiminin ölçümü için çeşitli teknik yöntemler kullanılabilir. Pratikte yaygın olarak kullanılan yöntemler şunlardır:

1. Boya göre ağırlığın bazı göstergeleri, özellikle vücut kütle indeksi (VKİ) (Body Mass Index, BMI). Ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır (kg/m^2).

2. Deri kıvrımı ölçümleri

3. Değişik vücut çevreleri, özellikle bel–kalça çevresinin oranı (BKO) (waist-to-hip ratio, WHR) (2, 38)

Dünya Sağlık Örgütü, kadınları VKİ'lerine göre, normal aralık ($18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), aşırı kilolu ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırmıştır (8).

Aşırı kiloluluk ve obezite prevalansındaki artış halk sağlığını ilgilendiren çok önemli bir sorundur. WHO tarafından tüm dünyada 15 yaş ve üzerinde 1,6 milyar aşırı kilolu, 400 milyon obez kişi olduğu tahmin edilmektedir. Batılılaşmış ülkelerde erişkinlerin beşte birinden fazlası obezdır. Örneğin, 2005'te Amerika'da kadınların %23,5'i, erkeklerin %24,2'sinin obez olduğu bildirilmiştir (41). Obezite ve aşırı kilolu olma durumu, tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme, yağlı karaciğer, demans, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli kanser tiplerini kapsayan pek çok hastalık için majör risk faktörüdür (8-9).

2.2.1. Yağ Doku

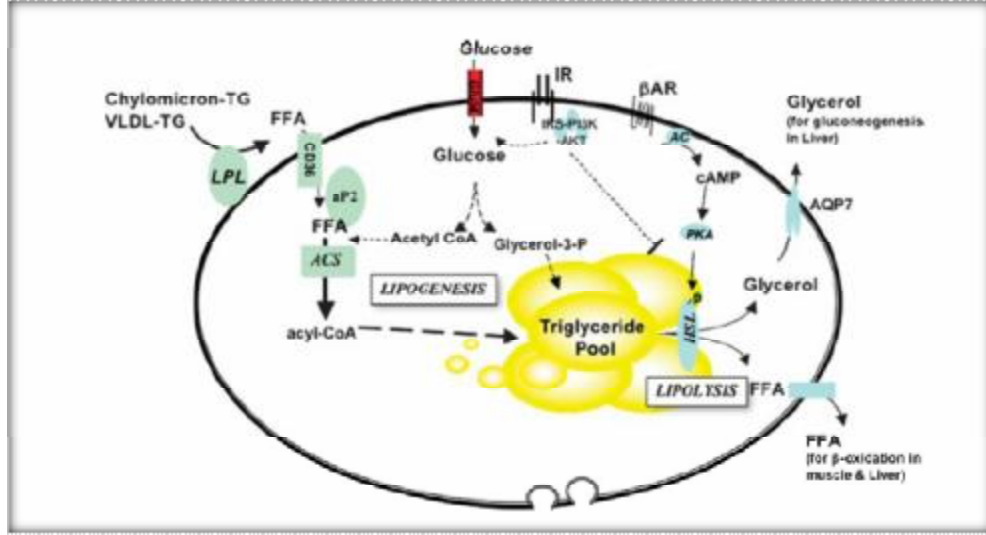
Memelilerde, yağ dokusu vücudun farklı bölgelerinde, genellikle deri altı katmanlar gibi gevşek bağ doku alanlarında oluşur (42). Yağ doku adipositler, preadipositler, perisitler, vasküler endotelyal hücreler, fibroblastlar, monositler, makrofajlar gibi çok sayıda hücreden oluşur. Histolojik ve fonksiyonel olarak beyaz yağ doku ve kahverengi yağ doku olmak üzere ikiye ayrılır. Beyaz yağ doku abdominal derialtı, perirenal, inguinal, gonadal ve retroperitoneal bölgelerde lokalizedir. Beyaz yağ dokunun fonksiyonları arasında yalıtım, fazla enerjinin triaçilgliserol olarak depolanması ve glukoz homeostazisindeki rolü sayılabilir.

Ayrıca inflamatuvar sitokinler, akut faz proteinleri, kemokinler ve kompleman benzeri faktörleri içeren adipokinleri salgılayan endokrin/immün bir organdır. (11, 43). Kahverengi yağ doku esas olarak yenidoğanlarda interskapuler, paravertebral, aksiler ve perineal bölgelerde lokalizedir. Isı üretimi ve lipid oksidasyonunda görevlidir. Kahverengi yağ dokuda beyaz yağ dokunun aksine serbest yağ asit (SYA)'lerinin oksidasyonu sırasında mitokondriyal "uncoupling" sayesinde ısı oluşumu için enerji kaynağına hızlıca ulaşım sağlanır (42).

Vücut yağ depoları tipik olarak üstte abdominal bölgede, altta ise kalça ve uyluk bölgelerinde lokalizedir (44). Üst abdominal bölgede yağlanma veya santral obezite tip 2 diyabet, metabolik sendrom, meme ve endometriyal kanserlerle ilişkili bulunmuştur (45). Klinik çalışmalarda vücut yağ dağılımının değerlendirilmesinde en sık kullanılanlar, bel kalça oranı ölçümü ve vücut kütle indeksi hesaplamasıdır (44, 46). Kanseri de içeren çeşitli hasta popülasyonlarında vücut kompozisyonu ve beslenme durumunun değerlendirilmesi için biyoelektrik impedans (BIA) yöntemi kullanılmaktadır. BIA kullanımı kolay, non invaziv bir yöntemdir ve meme kanserli hastalarda prognozun bağımsız bir göstergesidir (47).

Gıda alımının artması ve enerji harcamasında azalma durumunda, fazla enerji yağ dokuda nötral trigliserid şeklinde birikir. Bu sürece açıl KoA sentaz (ACS) ve FASN gibi anahtar lipogenik enzimler aracılık eder. Besin azlığı ve enerji ihtiyacında artış durumunda ise, adipositlerdeki yağ rezervi enerji üretimi için salınır (Şekil 1) (42). Adipoz trigliserid lipaz ve hormon duyarlı lipaz (HSL) aracılığıyla intrasellüler trigliseridlerin hidrolizi sonucu dolaşımda serbest yağ asitleri artar.

Serbest yağ asitleri, CD36 aracılığıyla adiposit membranından hücre içine girdikten sonra adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) tarafından bağlanır. ACS enziminin katalizlediği reaksiyonla oluşan açıl KoA'dan trigliseridler sentezlenir. Trigliserid deposundaki trigliseridler, ihtiyaç durumunda HSL aracılığıyla gliserol ve serbest yağ asidi oluşturmak üzere yıkılırlar. Gliserol, su kanalı7 (Aquaporin7, AQP7) aracılığıyla hücre dışına çıkar ve karaciğerde glukoneogeneze girer. Serbest yağ asitleri ise özellikle karaciğer ve kasta β -oksidasyonda kullanılırlar. İnsülin, glukozun hücre içine alımını ve lipogenezi uyarırken lipolizi inhibe eder (42).



Şekil 1. Adipositlerde lipid metabolizması (42).

Yağ dokusu karmaşık ve metabolik olarak aktif bir endokrin organdır. Yağ dokudan adipokinler olarak adlandırılan çeşitli maddeler salınmaktadır (Tablo 4). Bunlar arasında leptin, adiponektin, TNF- α ve interlökin-6 sayılabilir (16). Yağ dokudan salgılanan bu faktörler enerji dengesi, immün sistem, üreme fonksiyonu, hemostaz, kan basıncı ve anjiyogenezi içeren birçok biyolojik sistemin düzenlenmesinde etkilidirler (42).

Tablo 4. Yağ dokudan salgılanan faktörler (42).

YAĞ DOKUDAN SALGILANAN FAKTÖRLER	
Lipid Metabolizması	Lipoprotein lipaz (LPL), serbest yağ asitleri, gliserol, apolipoprotein E
Steroid Hormonlar	Östron, östradiol, testosteron
Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	IGF-1, sinir büyüme faktörü, VEGF, leptin, TNF- α , IL-1 β , IL-6
Vazoaktif Faktörler	Monobütirin, anjiyotensinojen, anjiyotensin 2, atriyal natriüretik peptid
Eikozanoidler	Prostaglandin E2, prostaglandin F2 α , prostaglandin I2
Kompleman Sistemi	Faktör B, faktör C, C3, C1q, faktör D
Bağlayıcı Proteinler	Retinol bağlayıcı protein, IGF-BP'ler, solubl TNF reseptörleri
Ekstrasellüler Matris Proteinleri	Monosit kemotaktik protein 1
Diğerleri	Adiponektin, kolesterol ester transfer protein, haptoglobin, omentin, apelin, plazminojen aktivatör inhibitör 1, rezistin, visfatin, lizofosfatidik asit

2.2.2. Obezite Patogenezi ve İlişkili Hastalıklar

Obezite fetal programlanma, iştah ve enerji harcanmasının kontrolü, yiyeceklerin besin içeriği ve elde edilebilirliğini kapsayan genetik, davranışsal, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir bozukluktur (9). Obezite birçok hastalık için risk faktörüdür ve çeşitli medikal komplikasyonlara yol açmaktadır (Tablo5) (2).

Anatomik bölge	Komplikasyon
Gastrointestinal	Safra taşı, pankreatit, abdominal herni, alkolik olmayan yağlı karaciğer (non-alcoholic fatty liver, NAFLD), gastroöfajial reflü
Endokrin/Metabolik	Metabolik sendrom, insülin direnci, tip 2 DM, dislipidemi, polikistik over sendromu
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, pulmoner hipertansiyon, iskemik inme, venöz staz, derin ven trombozu, pulmoner emboli
Respiratuvar	Pulmoner fonksiyon bozukluğu, obstrüktif uyku apnesi, obezite hiperventilasyon sendromu
Kas-iskelet	Osteoartrit, gut, bel ağrısı
Jinekolojik	Menstrüel anormallikler, infertilite
Genitoüriner	Stres üriner inkontinans
Oftalmolojik	Katarakt
Nörolojik	Pseudotümör serebri
Kanser	Özefagus, kolon, safra kesesi, prostat, meme, uterus, serviks, böbrek
Postoperatif bulgular	Atektazi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli

Tablo 5. Obeziteyle ilişkili medikal komplikasyonlar (2).

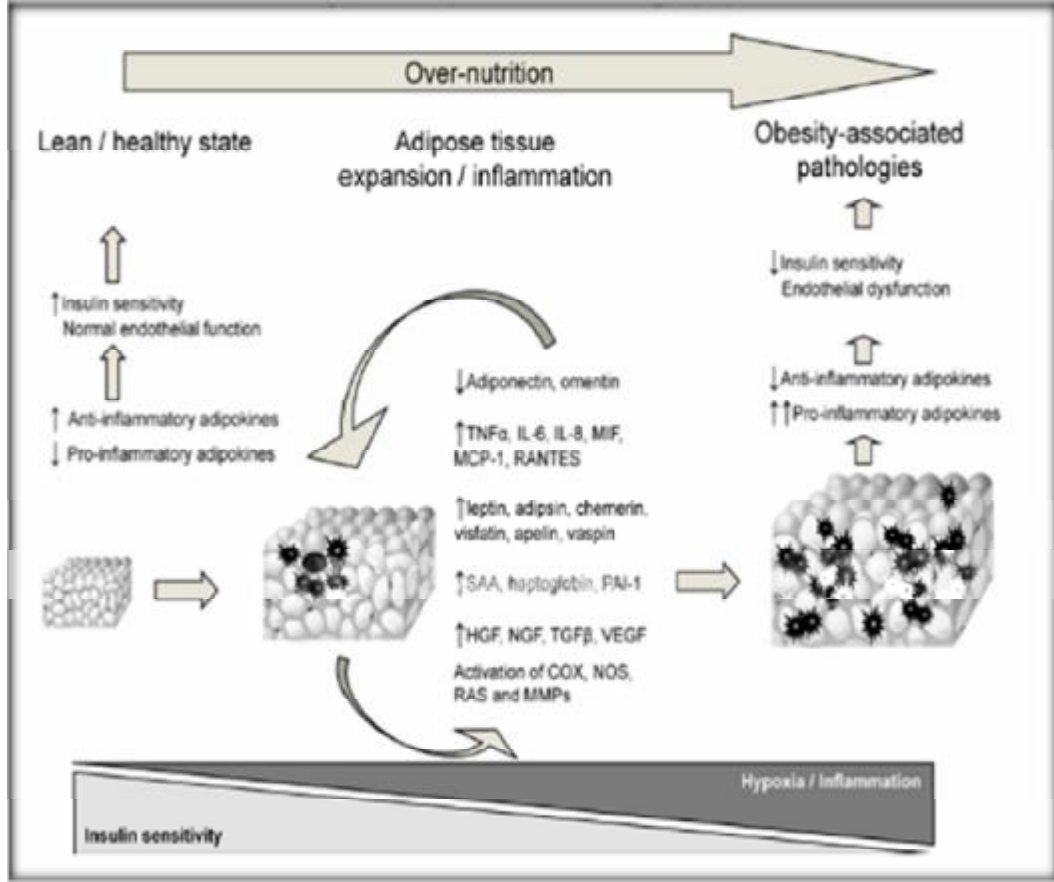
2.2.2.1. Makrofaj İnfiltrasyonu



Obezite hiperplastik (adiposit sayısı artışı) ve hipertrofik (adiposit volümü artışı) olarak iki tipte karakterize olabilir (48). Obezitede immün hücrelerin, özellikle makrofajların yağ dokusuna infiltrasyonu vardır (10). Makrofajların sayısı adiposit büyüklüğüyle direkt koreledir (11). Makrofajların oranı normal kilolu bir kişide %10 iken obezlerde %40'a, aşırı obezlerde %50'ye kadar artabilir (49). Makrofaj infiltrasyonu, insülin duyarlılığının azalmasıyla ilişkili olan lokal ve sistemik inflamasyondaki artışı tetikler (10). Ek olarak makrofaj fenotipi antiinflamatuvar sitokinleri salgılayan M2 yerine daha inflamatuvar olan M1 fenotipin baskın olduğu şekilde değişir (11, 50). Dokudaki bu değişimler, lokal adipokinlerin salgılanmasındaki değişikliklere, diyetsel glukoz ve lipid kullanımında bozukluklara ve

beraberinde, hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci ve kronik inflamasyon oluşumuna katkıda bulunur.

Yağ dokusu vücudun farklı anatomik bölgelerinde birikebilir. Bu da yağ dokunun salgılama fonksiyonunda değişikliklere neden olur. Obezlerde, periferik olarak meme ve gluteofemoral bölge gibi alanlarda deri altında, ayrıca internal olarak omental ve epikardiyal visseral bölgelerde yağ depoları bulunur. Visseral bölgedeki fazla yağ birikimi derialtı yağ kütlesi normal olsa bile daha fazla metabolik risk taşır. Visseral depolar insülin direncinden sorumlu olan IL-6, visfatin, MCP-1 gibi proinflamatuvar sitokinleri daha fazla salgılar (11). Tip 2 diyabetlilerde daha yüksek olduğu gösterilen MCP-1 monosit, T lenfosit ve makrofajlar için spesifik kemotaktik bir proteindir (49). Visseral depolar subkutan yağ dokusundan daha lipolitikdir. Yağ “turnover”ı ve yağ asidi salınımının fazlalığı, ayrıca portal ven aracılığıyla karaciğere direkt ulaşımı nedeniyle metabolik yan etkileri daha fazladır. Obez fare modeli çalışmasında visseral depolarda makrofaj infiltrasyonu subkutanöz dokulardan daha fazla bulunmuştur. İnsan visseral yağ dokusunda artmış makrofaj infiltrasyonu obeziteye eşlik eden hastalıkların klinik parametreleri ile ilişkili olarak rapor edilmiştir (51).

Kilo artışı ve yağ dokuda oluşan değişiklikler Şekil 2’de görülmektedir. Zayıf/sağlıklı durumdayken yağ dokuda adiponektin gibi antiinflamatuvar adipokinlerin salgılanması artar ve insülin duyarlılığı yüksektir. Artmış enerji alımını adiposit hipertrofisi/ölümü ve kemotaktik adipokinlerin salgılanması izler. Bu durum makrofaj infiltrasyonunu ve inflamatuvar cevabın artışını kolaylaştırır. Sekretuvar değişikliklere lokal insülin direnci ve hipertrofi nedeniyle oluşan hipoksi eşlik eder. Yağ doku hipoksisi artmış leptin ve azalmış adiponektin gen ekspresyonunda, kronik inflamasyonun düzenlenmesinde ve sistemik insülin direncinin gelişiminde önemli rol oynar. Bu nedenle yağ doku hipoksisinin kanser oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir. Yüksek düzeyde tümör hipoksisi, artmış mortalite ile ilişkilidir. Anahtar transkripsiyon faktörü hipoksi ile indüklenebilen faktör (hipoxi inducible factor-1 α , HIF-1 α) metastatik yayılımın artmasıyla ve kötü prognozla ilişkilidir (41).



Şekil 2. Kilo artışına eşlik eden yağ doku değişiklikleri ( → makrofaj infiltrasyonu,  → ölü adiposit) (11)

2.2.2.2. Endoplazmik Retikulum Stresi

Obezitenin metabolik olarak aktif olan dokularda endoplazmik retikulum stresine neden olabileceği bilinmektedir. Endoplazmik retikulum proteinlerin katlanmasından ve yönlendirmesinden sorumlu olan başlıca organeldir. Metabolik yükün arttığı obezite durumunda endoplazmik retikulumun adaptif kapasitesindeki azalma, çeşitli inflamatuvar ve stres sinyal yolları ile kesişen katlanmamış protein cevabı (unfolded protein response, UPR)'nın aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu yollar arasında jun N-terminal kinaz aktivatör protein-1 (JNK-AP1) ve nükleer faktör kappa B kappa kinaz inhibitörü (NF- κ B- IKK) sayılabilir (52). JNK'nin hiperaktivasyonu ve takiben insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in serin fosforilasyonunun insülin reseptör sinyalinin supresyonuna neden olduğu Hotamışlıgil ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (53). Sonuç olarak obezite endoplazmik retikulum stresi

ve UPR aktivasyonu aracılığıyla insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi kronik metabolik hastalıkların gelişiminde kritik öneme sahiptir (52).

2.2.2.3. İnflamasyon

Obezite insülin direnci, ateroskleroz ve kanser gibi hastalıkların patogenezinde önemli rolü olduğu ileri sürülen sistemik düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkilidir (12, 54). Genişleyen beyaz yağ dokusundan proinflamatuvar olan IL-1 ve 6, TNF- α , MCP-1, haptoglobin, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1, leptin, visfatin, rezistin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılanması artar. Antiinflamatuvar özellikleri olan adiponektin ve IL-10 salgılanması ise azalır (12).

TNF- α adipositlerin ürünü olarak tanımlanan ilk inflamatuvar sitokindir. Fare ve insan çalışmalarında, TNF- α 'nın yağ dokudaki ekspresyonunun obeziteyle arttığı, insülin direncinin derecesi ve yağ dokunun miktarı ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (16). TNF- α lipolizin güçlü bir uyarandır. Ayrıca adipositlerden adiponektin üretimini baskımlarken IL-6, MCP-1, PAI-1 ve leptin gibi proinflamatuvar mediyatörleri arttırdığı bilinmektedir (11). TNF- α 'ya maruz kalan neredeyse tüm hücrelerde NF- κ B aktivasyonu, inflamasyonla ilişkili çeşitli genlerin ekspresyonuna yol açar. TNF- α tümör büyümesi ve metastaz gelişimine de katkıda bulunur (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın NF- κ B'yi aktive ederek karsinogenezde rolü olduğu gösterilmiştir (55).

Adipokinlerin düzenlenmesinde IL-6'nın TNF- α 'ya benzer etkileri vardır. IL-6, TNF- α gibi adiponektin üretimini azaltır ancak farklı olarak leptin salınımı üzerine etkisi yoktur. Neden oldukları kronik inflamasyon tümör hücrelerinin büyümesi için uygun mikroçevreyi sağlar. Ayrıca IL-6 yağ dokusundan VEGF salınımını uyararak anjiyogenez etkiler, böylece tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneğini artırır (11-12). Obezlerde prekürsör lezyon riski ve kanser ölümlerinin artışı ile dolaşımdaki yüksek IL-6 düzeyleri arasında korelasyon vardır (12).

TNF- α ve IL-6 salgılanmaları diğer bir adipokin olan rezistin tarafından uyarılır. Bu etkinin JNK ve NF- κ B yolları aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

2.2.2.4. Adipokinler

2.2.2.4.1. Adiponektin

Adiponektin (adipocyte complement-related protein, Acrp30) 30 kDa ağırlığındadır ve yağ dokudan en fazla salgılanan adipokindir (15, 41). Antidiyabetik, antiinflamatuvar, antiaterojenik olmasının yanı sıra kardiyoprotektif ve anti kanser özellikleri içeren çeşitli metabolik aktivitelere sahip, 224 aminoasitten oluşan uzun bir polipeptittir (56-57). Adiponektinin üç oligomerik formu bulunmaktadır:

1. Düşük molekül ağırlıklı (Low molecular weight, LMW): Trimerik yapıda ve dolaşımında en fazla bulunan formdur.
2. Orta molekül ağırlıklı (Middle molecular weight, MMW): Hekzamerik yapıdadır.
3. Yüksek molekül ağırlıklı (High molecular weight, HMW): Multimerik yapıda ve hücre içinde fazla bulunan formdur.

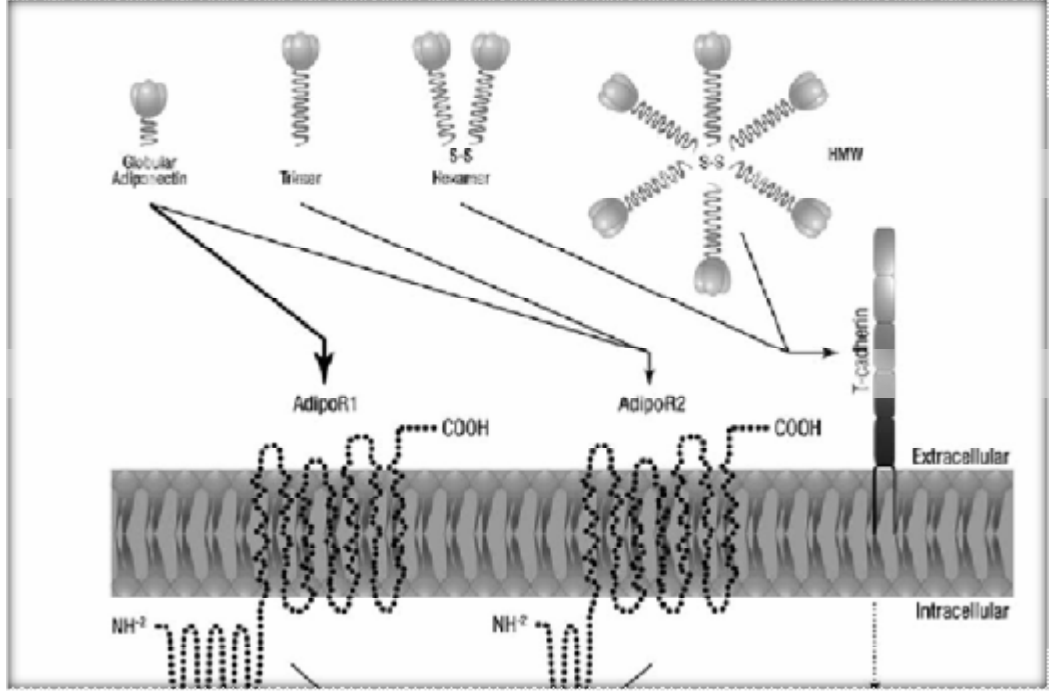
Adiponektini bağlama yeteneklerine göre tanımlanmış üç tane adiponektin reseptörü bulunmaktadır (Şekil 3);

1. Adiponektin reseptörü 1 (AdipoR1)
2. Adiponektin reseptörü 2 (AdipoR2)
3. "T-cadherin" (57).

Yağ dokudan köken alan diğer birçok proteinin aksine plazma adiponektin düzeyleri obezlerde zayıf kişilerden daha düşüktür. Adiponektin düzeyi tip 2 diyabet, insülin direnci, vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ oranı, hipoksi düzeyleri ve serum leptini ile negatif koreledir (15, 41).

Esas olarak visseral yağ dokusundan salgılanan adiponektin leptinin aksine sadece matür adipositler tarafından üretilir ve insülin duyarlılığını arttıran önemli bir moleküldür (41). Adiponektinin reseptörüne bağlanması adenosin monofosfat aktive protein kinaz (AMP-K) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) metabolik yollarını aktive eder. Bu durum, yağ asidi oksidasyonunda ve glukoz alımında artışa, ayrıca glukoneogenez hızında azalmaya neden olur. Sonuçta insülin duyarlılığında artış görülür (16). İnsülin ve östrojenlerin adiponektin sekresyonunda supresyona neden olabileceği bildirilmiştir (41). Fareler ve insanlarda tiazolidindion ve fibratlar gibi insülin duyarlılığını arttıran PPAR agonistleri

dolaşımdaki adiponektin düzeylerini arttırabilir. Adiponektin antiinflamatuvar etkilerini NFκB yoluğı inhibisyonu ve IL-6, IL-8 ve MCP-1 salgılanmasının inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştirir (11, 57-58).



Şekil 3. Adiponektin formları ve reseptörleri ile ilişkileri (57).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plazma adiponektin konsantrasyonlarının diyetle ilgili faktörler tarafından düzenlenebileceğı ileri sürülmektedir. Düşük glisemik yükü olan diyetlerin yanı sıra kilo verme ve kalori kısıtlaması da adiponektin düzeylerini arttırır. Hem deri altı hem de omental depolardaki adipositlerden izole edilebilen adiponektin reseptör düzeylerinin obezite ve metabolik disfonksiyon göstergeleri ile negatif korele olduğı ve egzersiz ile arttırılabileceğı bildirilmiştir (11).

Obezite ve insülin direnciyle ilişkili malignitelerin riski ile dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin ters orantılı olduğunu gösteren çok sayıda in vivo çalışma mevcuttur. Endometriyal, postmenopozal meme, kolon, mide ve prostat kanserleri ile adiponektin düzeylerinin düşüklüğü arasında ilişki olduğı gösterilmiştir (59-60).

2.2.2.4.2. Leptin

Leptin 167 aminoasitten oluşan, 16 kDa ağırlığında, primer olarak yağ dokusundan ayrıca plasenta, meme dokusu, testis, over, endometrium, mide, hipotalamus, hipofiz gibi dokulardan salgılanan bir peptittir. Dolaşımında biyolojik olarak aktif olan serbest formda bulunur ve etkilerini leptin reseptörü (Ob-R)'ne bağlanarak ortaya çıkarır (61-62).

Esas olarak hipotalamus üzerinde besin alımının ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Beslenme durumunun yanısıra VKİ ile de orantılı olarak adipositlerden salgılanır. Ayrıca, yağ dokusuna infiltre makrofajlardan salgılanan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α ve IL-1 β) tarafından uyarılan preadipositler de önemli bir leptin kaynağıdır. Ek olarak leptin güçlü bir proinflamatuvar ajandır (41).

Leptin sisteminin vücut yağının düzenlenmesindeki anahtar rolü insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kalori azlığı ve kilo kaybı durumunda dolaşımdaki leptin düzeyleri hızlıca düşer. Aksine kilo alımı ve obezite dolaşımdaki yüksek leptin düzeyleri ile karakterizedir (16). Leptin konsantrasyonları vücut yağ miktarı, VKİ ve vücut kilosu ile pozitif koreledir (1, 15, 61). Ancak obezlerde leptinin santral hipotalamik etkilerine direnç veya tolerans geliştiği gözlenmiştir. Leptin reseptörlerindeki değişimlerin leptin direncinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca leptinin kan beyin bariyerini geçişindeki değişimler de leptin direncini başlatan mekanizmalardan biridir (61).

Aşırı beslenme, glukoz, aminoasitler, insülin, östrojenler ve glukokortikoidler leptin salınımını uyarırlar. Açlık, serbest yağ asitleri, lipid metabolitleri, androjenler, tiroid hormonları, katekolaminler, inflamatuvar sitokinler ve PPAR- γ agonistleri ise leptin salınımını baskırlar (61).

2.2.2.5. İnsülin Direnci

İnsülin direnci yağ doku, karaciğer ve kas gibi insülinin hedef organlarında insülin duyarlılığının bozulmasıdır. İnsülin hücreye glukoz alımını ve dolaşımdaki serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düzenler ayrıca lipolizi azaltır (63). Dolaşımdaki insülin düzeyleri VKİ artışı ile koreledir ve çoğu obez kişide insülin direnci bulunmaktadır (41). Obezlerde esterleşmemiş yağ asitleri gibi lipidler, adipokinler ve proinflamatuvar sitokinlerin

konsantrasyonlarındaki artış, insülin duyarlılığını azaltarak metabolik disfonksiyon, hiperglisemi ve insülin direncini başlatabilir (64).

Yağ dokudan salgılanan diğer bir adipokin olan visfatinin obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkisi hakkında çelişkili yayınlar bulunmaktadır (12). Birkaç yayında obezite, diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında arttığı gösterilmiştir (65-66). Ancak aynı hastalıklarda düzeyinin düşük saptandığı yayınlar da vardır (67).

Obezite serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonlarının artışı ile karakterizedir. “Toll-like receptor 4” (TLR4) aracılığıyla makrofajlara alınan serbest yağ asitleri, JNK ve NF-κB yolakları aracılığıyla TNFα ekspresyonunu artırır (51). Hem yağ dokusunda hem de makrofajlarda serbest yağ asitlerinin taşınmasını FABP’ler sağlar.

2.2.3. Obezite ve Meme Kanseri

Pandemik bir sorun olarak tanımlanan obezite kardiyovasküler hastalıkları, diyabeti ve kanseri içeren birçok hastalığın gelişiminde yüksek risk ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (13, 68). Bozulmuş enerji dengesinin yol açtığı obezite, seks hormonlarının serum düzeylerinde değişimlere ve meme kanseri gibi hormonla ilişkili kanserlerin riskinde artışa neden olur. Obezitenin, yeni meme kanseri olgularının gelişiminde, tanı almış hastalarda ise daha agresif meme kanseri ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili risk faktörü olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (13-15). Yeni tanı almış meme kanserli hastalarda obezitenin varlığı yüksek histolojik derece, aksiller lenf nodu metastatik tutulumu ve tümör boyutu ile ilişkilidir (69).

Birçok çalışmada vücut kompozisyonu ve meme kanseri arasındaki ilişkinin menopozal duruma göre farklılık gösterebileceği bulunmuştur (12). Obezite postmenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskini %30 ile %50 oranında artırır (1, 12-13, 15, 70). Bu nedenle kadınlarda meme kanseri üzerine VKİ’nin bireysel etkisinin değerlendirilmesi güçleşmiştir ve epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (13). Meme kanseri tanısı almış hastalarda ise obezite, hem premenopozal hem de postmenopozal dönemde klinik akıbetin kötüleşmesi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörüdür.

VKİ’den bağımsız olarak genel obezite postmenopozal dönemdeki kadınlarda risk faktörü iken visseral obezite premenopozal dönemde meme kanseri için risk oluşturabilir (13-

14, 16). Yüksek VKİ hem premenopozal hem de postmenopozal dönemdeki kadınlarda inflamatuvar meme kanseri riskinin artması ile önemli ölçüde ilişkilidir (70).

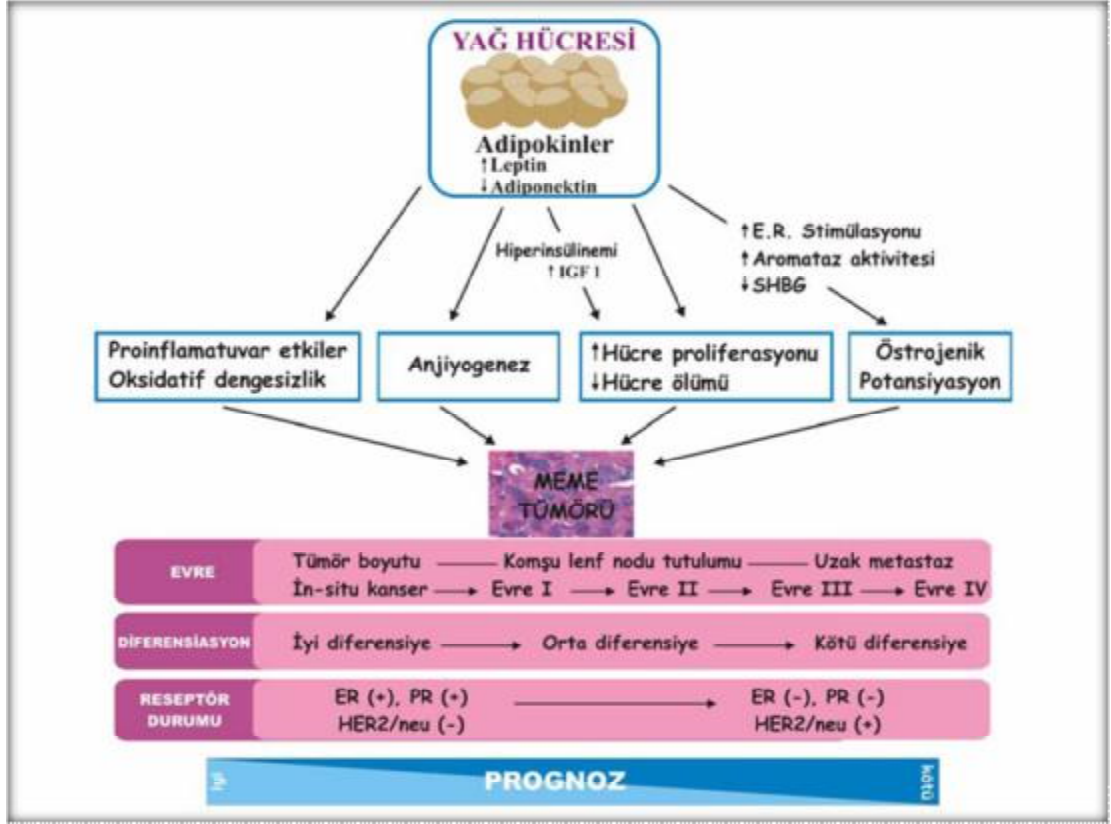
Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, VKİ 30kg/m^2 olanlarda meme kanseri gelişme riski VKİ 20kg/m^2 olanlara göre yaklaşık olarak %50 daha fazladır (13). Harvie ve ark.'larının (71) postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları meta analizde bel ölçüsü en büyük olanlarla kıyaslandığında, bel ölçüsü en küçük olanlarda meme kanseri gelişme riskinin %39 daha düşük olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca yine bel kalça oranları en büyük olanlarla karşılaştırıldığında, en küçük olanlarda meme kanseri riskinin %34 daha düşük olduğu bulunmuştur.

Obezite adiponektin, leptin ve östrojen gibi potansiyel büyüme düzenleyicilerinin serum düzeylerindeki değişimlerin yanısıra anjiyogenez ve inflamasyon artışı ile de ilişkili olduğundan meme kanserindeki rolü karmaşıktır (15). Meme kanseri ve obezite arasındaki bağlantıyı açıklamak için obeziteyle ilişkili hiperinsülinemi ve yağ dokudaki yüksek östrojen düzeyleri gibi çeşitli faktörler ileri sürülse de mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (1, 13, 16).

2.2.3.1. Meme Kanseri ve Adipokinler

Meme kanseri tanısı almış kadınlarda adiponektin ve leptin dengesi hem hastalığın gelişiminde hem de ilerlemesinde anahtar faktör olabilir. Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda, meme kanseri olanlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (1, 15, 72). Ancak serum leptin düzeylerinin meme kanseri üzerine olan etkisi tartışmalıdır.

Özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda yüksek serum adiponektin düzeyleri meme kanseri riskinde %65'in üzerinde azalma ile koreledir. Adiponektin düzeylerindeki azalma ise meme kanseri riskinde artış, daha yüksek histolojik derece ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir (1, 72). Postmenopozal dönemdeki kadınlarda düşük adiponektin düzeyleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişki premenopozal dönemdeki meme kanserli kadınlarda yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (58, 72-73). *In vitro* çalışmalarda meme kanseri hücre hatlarına adiponektin ilave edilmesinin proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (1, 16).



Şekil 4. Meme kanserinin ilerlemesinde yağ dokunun rolü (15).

Adiponektinin hücre proliferasyonu ve tümör büyümesi üzerine olan inhibitör etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmese de mitojenik büyüme faktörleri VEGF, adenzin monofosfat aktive eden protein kinaz (AMP kinaz), mitojen aktive protein kinaz (MAP kinaz), TNF- α ve JNK2 ile ilişkili yolakların sorumlu olabileceği bildirilmiştir (1). Adiponektin ile meme kanseri hücrelerine mitojenik etkileri olan östrojen düzeyleri ters orantılıdır. Adiponektinin dolaşımdaki östrojen düzeylerinin değişimi yoluyla meme kanseri riskini etkileyebileceği düşünülmektedir (58, 73).

Meme kanserli kadınlarda serum leptin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda meme kanserinde leptin gen ekspresyonu ve reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (16, 74). Ancak bazı araştırmacıların sistemik leptin düzeyleri ile meme kanseri riski arasında bir ilişki olmadığı yönünde çalışmaları vardır (1, 12, 15).

Obez kadınlarda dolaşımdaki yüksek leptin düzeyleri ile meme kanseri riski arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında

leptinin yağ dokudaki mRNA ekspresyonu ve serumdaki düzeylerinin meme kanseri olan kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (75). Plazma leptin konsantrasyonlarındaki yükseklik negatif steroid hormon reseptör durumu, tümör grade ve tümör evresi artışı ile ilişkilidir (76). Leptinin meme tümörlerinde büyümeyi nasıl başlattığı tam olarak anlaşılamamıştır. Meme kanseri hücrelerinde proliferasyon ve invazyonu uyarmanın yanı sıra hem direkt olarak hem de VEGF ekspresyonu aracılığıyla anjiyogenik etkileri vardır (12, 16). Yeni yapılan bir çalışmada leptinin HIF-1 α ve NF- κ B aracılığıyla meme kanserinde kötü prognozla ilişkili olan VEGF'ü düzenlediği gösterilmiştir (12).

Leptinin proliferasyonu janus kinaz 2-sinyal dönüştürücü transkripsiyon 3 aktivatör (JAK2– STAT3) ve ekstra sellüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK1/2) gibi yollar aracılığıyla, tümör büyümesinde, anjiyogenezin uyarılmasında ve metastatik süreçte önemli rolü olan proteolitik enzimleri arttırarak başlattığı ileri sürülmektedir. Özellikle östrojen reseptörü pozitif insan meme kanseri hücre hatlarında leptin etkileri MAPK yolağının aktivasyonu aracılığıyla ortaya çıkar. Ayrıca MCF-7 hücre hattında aromataz aktivitesini ve östradiol üretimini arttırarak veya telomeraz aktivitesinde artışa neden olarak hücre proliferasyonunu başlatır (1, 12).

Menopoz durumu dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meme kanseri olanlarda serum leptin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (75). Meme kanserli olgular menopoz durumuna göre ayrıldığında, sadece postmenopozal dönemdeki kadınlarda leptin yüksekliği saptanmıştır (72). Ancak meme kanseri olan kadınlarda, kontrol grubuna göre leptin düzeylerinde artış saptanmamış birçok çalışma da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalardan birinde ise premenopozal meme kanseri riski ile serum leptin konsantrasyonları arasında anlamlı derecede ters ilişki bulunduğu bildirilmiştir (77). Bu kafa karıştıran sonuçlar kısmen menstrüel siklus, diurnal varyasyon gibi leptin düzeyini etkileyebilecek faktörlerle açıklanabilir. Meme karsinogenezinde sistemik leptin üretiminden daha çok lokal üretiminin artıyor olabileceği de dikkate alınması gereken bir konudur (1, 72).

Tablo 6. Leptin ve adiponektinin meme kanseri biyolojisindeki rolleri (13).

		LEPTİN	ADİPONEKTİN
Olgun Adiposit Hücrelerine Etki	Obezitede serum düzeyi	Artar	Azalıır
	Meme kanserinde serum düzeyi	Çelişkili (Artar – Azalıır)	Azalıır
Meme Kanseri Hücrelerine Etki	Proliferasyon	Stimulasyon	İnhibisyon
	Apopitoz	İnhibisyon	İndüksiyon
	Büyüme	Stimulasyon	Arrest
	Lenf nodu tutulumu ile ilişki	Hiperleptinemi	Hipoadiponektinemi
	Tümörle ilişkili anjiyogenez	Stimulasyon	İnhibisyon

Meme kanseri gelişiminde leptin/adiponektin oranının bu proteinlerin tek başına olan etkilerinden daha önemli olabileceği ile ilgili yeni kanıtlar vardır (1). Meme kanserli kadınlarda, kontrol grubuna göre leptin/adiponektin oranının arttığını gösteren bir çalışmada, tümör büyüklüğü ile leptin/adiponektin oranı arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuş, ancak serum adiponektin düzeyi ile korelasyon gösterilememiştir (1, 15, 78). Bu oranın VKİ'den bağımsız olarak meme kanserinin agresifliğini gösterebileceği ileri sürülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre postmenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskinin azaltılmasında fiziksel aktivitenin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Obez ve aşırı kilolu kadınlarda kilo vermenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (16). Kilo verme ile serum adiponektin düzeylerinde artış, leptin düzeylerinde ise azalma olduğu ve leptin/adiponektin oranının değiştiği gösterilmiştir (1).

2.2.3.2. Meme Kanseri ve Östrojen

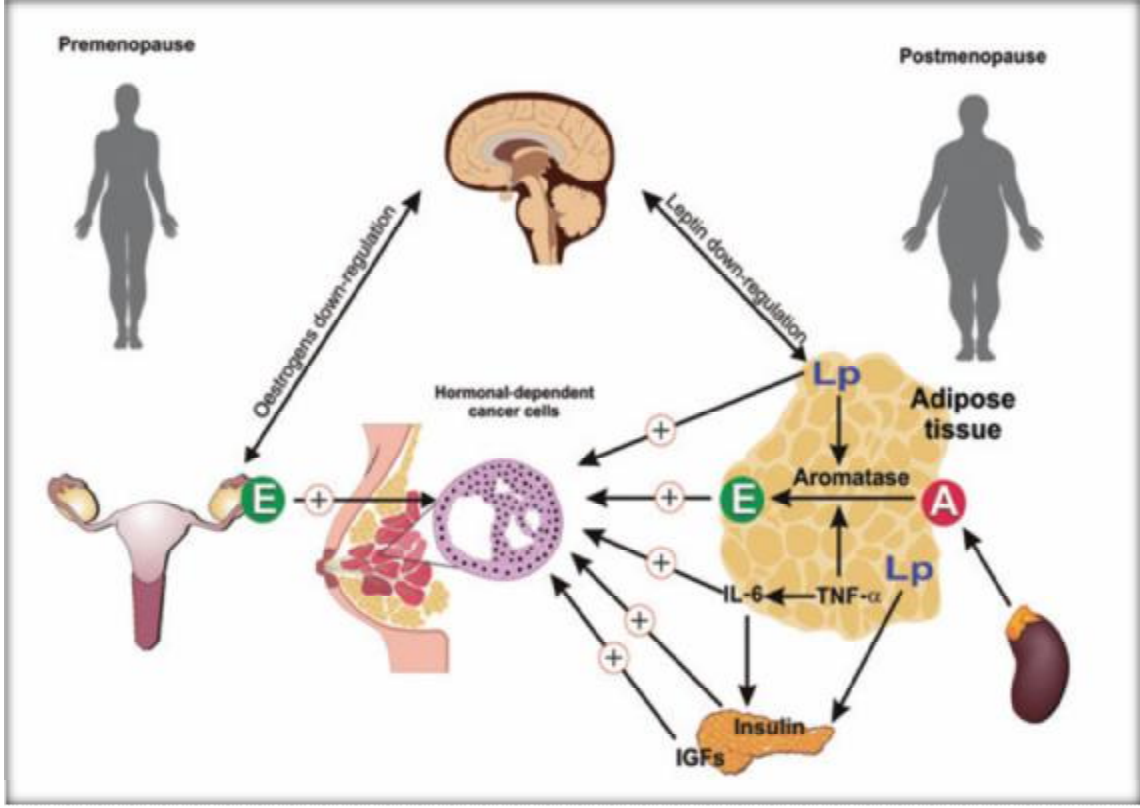
Kadınlarda östrojen sentezi premenopozal ve postmenopozal dönemlerde farklılık gösterir. Premenopozal dönemde östrojenler esas olarak overlerde sentezlenir. Postmenopozal dönemde ise östrojen sentezi over yerine periferde gerçekleşir ve obezlerde östrojen sentezinin esas kaynağı yağ dokudur. Postmenopozal östrojen sentezinden esas olarak sorumlu olan enzim aromatazdır ve tümör dokusunda bulunmasının yanında meme ve yağ dokularında da bulunur. Adrenal korteks ve postmenopozal overden üretilen androjenler aromataz aracılığıyla östrojenlere çevrilir. Östrojen üretiminin bu mekanizması meme tümörlerinde dolaşımdaki ile karşılaştırıldığında lokal östrojen düzeylerinin 10 kat kadar daha fazla olmasına yol açabilir. Ayrıca adipositlerden salınan TNF- α ve IL-6, aromataz üretimini artırarak bu enzimin otokrin ve parakrin rolüne etki edebilir (16, 69, 79). Ek olarak insülin, IGF-1, IL-1 ve leptin de aromataz aktivitesini uyarır (1).

Normal ve neoplastik meme dokularında yapılan *in vitro* çalışmalar ve hayvan çalışmalarında östrojenlerin mitojenik olduğu gösterilmiştir. Östrojenler hücrelerde genetik instabilite, direkt veya indirekt serbest radikal aracılı DNA hasarı ve mutajenik etki oluşturabilirler (41). Bir meta analizde, hastalık gelişmeyenlere göre postmenopozal meme kanseri olan kadınlarda östrojenler %15 oranında yüksek bulunurken, başka bir metaanalizde en yüksek östrojen düzeylerinin meme kanseri riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir (79).

2.2.3.3. Meme Kanseri ve İnsülin

Hiperinsülinemi IGF-I ve IGF-II'nin sentezi ve aktivitesini arttırarak tümör oluşumunu etkiler. IGF'lerin hücre büyümesi, farklılaşması ve yaşam süresi üzerine otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır (16, 41).

İnsülin meme kanseri hücrelerine direkt mitojenik, proliferatif ve antiapoptotik etkilidir (41, 69). Hem tümör hücrelerinde hem de adipositlerde VEGF ekspresyonunu ve vasküler endotelial hücre proliferasyonunu uyarır (69). Ayrıca östrojen gibi mitojenik etkileri olan diğer büyüme faktörlerinin etkilerini arttırır. İnsülin aromataz aktivitesini uyarıp seks hormon bağlayıcı globulinleri azaltarak östrojenin biyolojik aktivitesini uyarır. Obezlerde dolaşımdaki insülin ve IGF yüksekliği epitelyal meme hücrelerinde büyüme ve neoplastik dejenerasyonu uyarır (16). Hiperinsülinemi meme kanseri riski, tanı anında daha geç evrede olma ve kötü prognozla ilişkilidir (69). Hem premenopozal hem de postmenopozal dönemdeki meme kanserli kadınlarda açlık plazma insülin düzeylerinin artışı ile aksiller lenf nodu tutulumu ve yüksek tümör grade'i arasında ilişki olduğu saptanmıştır (80). Genetik polimorfizm analizleri ile östrojene maruz kalmış postmenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri riskindeki artış ile insülinle ilişkili genlerin ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (81). Ek olarak insülin ve IGF'lerin östrojenlerin yokluğunda bile östrojen reseptörlerinin transkripsiyonel aktivitesini arttırabildiği meme kanseri hücre hatlarında bulunmuştur (82). Diyabetik olmayan kadınlarda yapılmış prospektif bir çalışmada hiperinsülineminin meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (83).



Şekil 5. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki meme kanseri gelişiminde östrojen ile ilişkili mekanizmalar (16).

Sonuç olarak obezlerde başlıca yağ dokudan salgılanan leptin/adiponektin gibi adipokinler, TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar moleküller, insülin, IGF1 ve özellikle postmenopozal dönemde androjenlerin yağ dokudaki aromatisasyonuna bağlı olarak oluşan östrojenler gibi faktörler meme kanseri gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (Şekil 5) (16).

2.3. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER

Yağ asidi trafiği, hüresel fonksiyonu çeşitli açılardan etkileyen kompleks ve dinamik bir süreçtir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler olarak bilinen intrasellüler lipid şaperonları, hücrelerde lipid cevabını düzenleyen bir grup moleküldür ve aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (17). FABP'ler hemen hemen bütün memeli hücrelerinde çok miktarda eksprese edilen 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir (80). Yüksek afinite ile doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asidleri, eikozonoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. FABP'lerin biyolojik fonksiyonları ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre kültürü çalışmaları,

kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarının yanısıra yağ asitlerinin hücre içine alımı, depolanması ve hücre dışına verilmesinde FABP'lerin potansiyel etkisini ortaya koymaktadır (1). Yüksek hızda yağ metabolizmasına sahip olan bağırsak, karaciğer, yağ ve kas gibi dokular yüksek FABP düzeylerine sahiptirler (2). Son zamanlarda, FABP'lerin metabolik ve immun cevap yolları ile ilişkisi ve lipid aracılı süreçlerdeki önemi gösterilmiştir (17, 81). FABP'ler aynı zamanda yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklere dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev alırlar. Ayrıca adipositlerdeki hormon duyarlı lipaz aktivitesi ile A-FABP veya epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) arasında direkt protein-protein etkileşimi de rapor edilmiştir (82).

2.3.1. FABP Ailesi

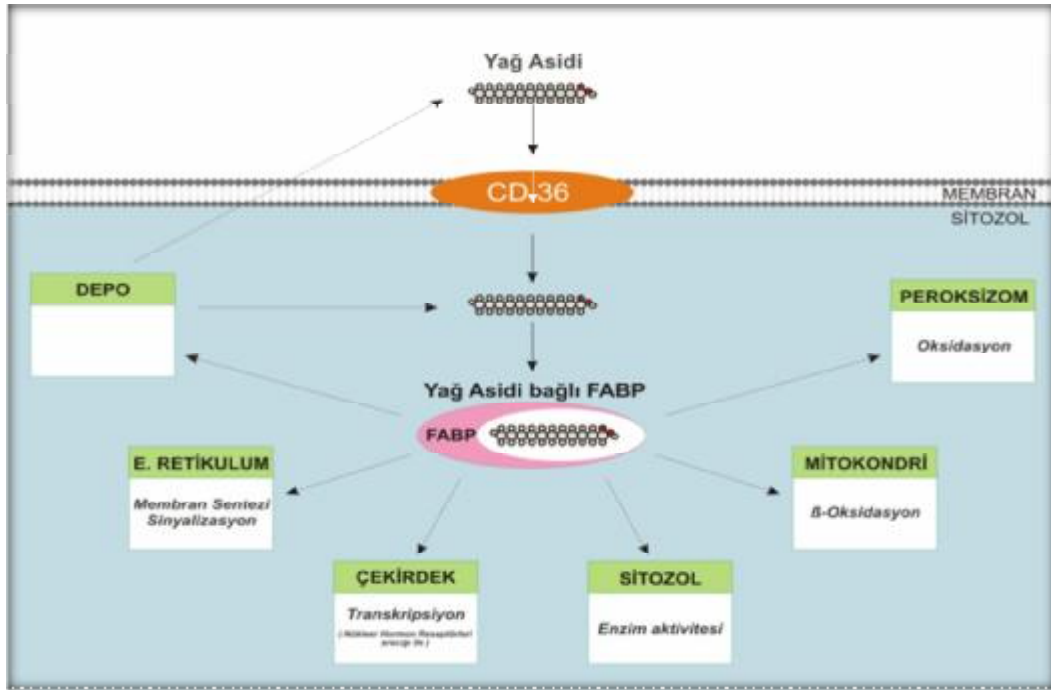
İlk kez 1972'de keşfedilen FABP'lerin dokuz tipi tanımlanmıştır (Tablo 7) (17, 80, 83).

Tablo 7. FABP ailesi (17, 80, 83).

GEN	ADI	ALTERNATİF ADLARI	EKSPRESE OLDUĞU DOKULAR
FABP1	Liver FABP	L-FABP	Karaciğer, barsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide
FABP2	Intestinal FABP	I-FABP	Barsak, karaciğer
FABP3	Heart FABP Mammary derived growth inhibitör	H- FABP MDGI	Kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aorta, adrenal bez, meme, plasenta, over, kahverengi yağ dokusu
FABP4	Adiposit FABP	A-FABP aP2	Adiposit, makrofaj, dentritik hücreler
FABP5	Epidermal FABP Keratinosit FABP Psöriasis associated FABP	E-FABP K- FABP PA-FABP mal1	Deri, dil, adiposit, makrofaj, dentritik hücreler, meme, beyin, barsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, testis, retina, lens, dalak
FABP6	Ileal FABP Ileal bile acid-binding protein	II-FABP, I-FABP, Gastrotropin Gastrotropin	İleum, over, adrenal bez, mide
FABP7	Beyin FABP MDIG-related gene	B-FABP MRG	Beyin, glia, retina, meme
FABP8	Myelin FABP Periferik myelin protein 2	M-FABP PMP2	Periferik sinir sistemi, schwann hücresi
FABP9	Testis FABP	T- FABP	Testis, tükrük bezi, meme

2.3.2. Ligand Afinitesi, FABP Yapısı ve Fonksiyonları

FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar (17, 80). Genel olarak FABP'lerin spesifik bir liganda selektiviteleri yoktur, afiniteleri ligand hidrofobisitesi ile koreledir (80). Yağ asidinin geçebilmesi için ligand giriş ve çıkışı sırasında konformasyonel değişikliklere uğrayan ve portal bölge olarak adlandırılan iki tane bölge vardır. Hafif eliptik bir beta fiçisi şeklinde katlanırlar (80). Yağ asitleri interior kavitede bulunan ligand bağlayıcı boşlukta taşınır (17). FABP'lerin birçoğu karboksilat grubu içe doğru yönelmiş olan tek bir yağ asidi taşır (80). Ligand bağlanmamış proteinlerin portal bölgelerinde daha fazla düzensizlik gözlenmiştir, bu da ligand giriş-çıkışı sırasında konformasyonel değişiklikler olduğunu düşündürür (84). Yapısı en iyi tanımlanmış izoform olan adiposit FABP'lerinde potansiyel fonksiyonel domain, bir nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) ve onun düzenleme bölgesini, nükleer eksport sinyalini (NES) ve hormon duyarlı lipaz bağlanma bölgesini içerir (85-87).



Şekil 6. Hücre içi yağ asidi trafiği (17).

FABP'ler eşliğinde hücrelerde gerçekleşen yağ asidi trafiği şekil 6'da gösterilmiştir. FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar. Lipidler depolanmak için lipid damlacıklarına, sinyal iletimi ve membran sentezi için endoplazmik

retikuluma, oksidasyon için mitokondri veya peroksizoma, enzim aktivitelerini düzenlemek için sitozole, lipid aracılı transkripsiyonel kontrol için nükleusa ve otokrin veya parakrin sinyal iletimi için hücre dışına yönlendirirler (17).

FABP'ler yağ asitlerinin alımını çeşitli yollarla hızlandırırlar. Yağ asitlerinin sıvıda çözünürlüğünü kuvvetlendirerek membranlardan ayrılma hızını veya çift katlı fosfolipid tabakasıyla direkt ilişkiye geçerek yağ asitlerinin alıcı membranlara transferini arttırırlar. FABP'ler sadece yağ asitlerinin dezorpsiyonunu stimule etmekle kalmaz, sitoplazmik difuzyonu da uyarırlar, bu yüzden transport proteinleri olarak tanımlanabilirler (81).

2.3.3. Adiposit FABP

A-FABP (FABP4, aP2) yağ dokusunda, monosit ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese olan küçük lipid bağlayıcı proteindir (17-18). Adipositler makrofajlardan 10000 kat daha fazla A-FABP eksprese ederler. A-FABP'in ekspresyonu adipositlerin farklılaşması sırasında büyük ölçüde düzenlenir ve mRNA'sı transkripsiyonel olarak insulin, yağ asitleri ve PPAR γ agonistleri tarafından kontrol edilir (17). Adipositlerde, A-FABP'in PPAR γ aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (50, 88). Ayrıca hormon duyarlı lipaz ile etkileşerek katalitik aktivitesini modüle eder. Bunun dışında JNK/IKK ve adipositteki insülin aktivitesi yoluyla inflamatuvar yanıtları inhibe eden birçok sinyal ağına entegre olur. Yağ asidi girişini düzenlemenin yanında A-FABP, uzak hedef dokularda etki eden adiposit lipid hormon üretiminin kontrolünde de önemli rol oynar (17).

Makrofajlarda ise A-FABP, IKK/NF- κ B yolağı ile inflamatuvar etkisinin yanında PPAR γ inhibisyonuna neden olur. Farelerde A-FABP yokluğunda makrofajlarda birçok proinflamatuvar sitokin (TNF α , IL1 β , IL6, MCP-1 gibi) ve enzimlerin (iNOS, COX2 gibi) üretiminin ve fonksiyonunun azaldığı saptanmıştır. Ancak insanlarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir (51).

A-FABP makrofajlarda kolesterol akışını "PPAR γ /liver X receptor- α (LXR- α)/ATP binding cassette transporter A1" (ABCA1) yolağının inhibisyonu ile düzenler ve köpük hücre oluşumuna katılır (89). A-FABP eksikliği olan farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı gösterilmiştir.

A-FABP eksikliği olan farelerde, genetik veya diyetle ilgili obezite durumunda, hiperinsülinemi ve insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (17, 90). Fakat A-FABP'in insülin duyarlılığı üzerine etkileri zayıf farelerde görülmemiştir (17). Obezlerde yağ dokuda makrofaj infiltrasyonunun artması bu farklılığın nedeni olabilir. A-FABP eksikliği olan farelerden elde edilen adipositlerde lipolizin etkinliğinin azaldığı *in vivo* ve *in vitro* olarak gösterilmiştir (91). Bu etkinin, A-FABP'in hormon sensitif lipazı bağlama ve aktive etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir, ancak henüz kanıtlanmamıştır. Kolesterol düşürücü bir ajan olan statinlerin A-FABP ekspresyonunu azalttığı *in vitro* olarak gösterilmiştir (92). Hayvan çalışmalarında A-FABP'in metabolik ve inflamatuvar yolları düzenleme aracılığıyla metabolik sendrom, kronik inflamasyon ve obeziteyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (19). A-FABP eksikliğinde TNF- α , IL1- β , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve indüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX2) gibi proinflamatuvar enzimlerin üretimi baskılanır (17).

A-FABP adipositlerden salınır ve dolaşımında bol miktarda bulunur. Ancak dolaşımında biyolojik olarak aktif olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Yüksek serum A-FABP düzeylerinin obezite, meme kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (22). Mesane tümörlerinde, A-FABP ekspresyonunun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur (21). Çeşitli çalışmalarda, adipoz doku kökenli hormonlar aracılığıyla tümör gelişimi ve farklılaşmasının etkilendiği gösterilmiştir. Benign adipoz doku, malign konnektif doku ve epiteliyal tümörlerinin aksine, lipoblastom ve liposarkomda A-FABP ekspresyonu saptanmıştır (20). A-FABP ve meme kanser riski ilişkisiyle ilgili veriler ise çok az sayıda ve tartışmalıdır. Hancke ve ark.'nın (22) 2009 yılında 159 meme kanseri ve 41 benign lezyonu olan hastada yaptıkları çalışmada, yüksek serum A-FABP düzeylerinin obezite ve meme kanseri gelişimi ve meme kanseri prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, MCF-7 meme kanseri hücre kültürü ile normal meme hücre hattının kıyaslandığı bir çalışmada, A-FABP ve E-FABP downregüle olurken, L-FABP ve I-FABP'in upregüle olduğu gösterilmiştir (93). Duktal infiltratif karsinomlu 35 hasta ve fibroadenomlu 16 hastada yapılan bir çalışmada ise, benign doku ile karşılaştırıldığında L-FABP, H-FABP ve E-FABP ekspresyonlarının upregüle olduğu, ancak A-FABP, B-FABP ve I-FABP ekspresyonlarında anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirtilmiştir (94).

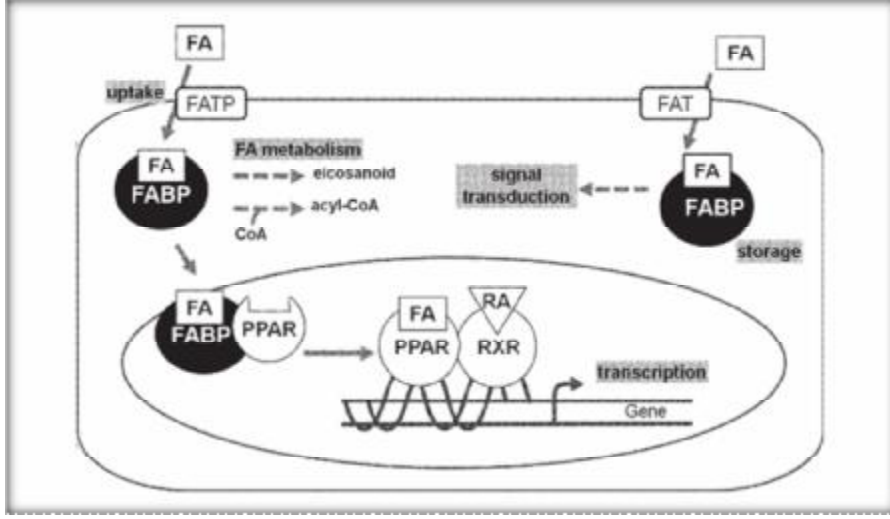
2.3.4. FABP'lerin Tedavide Kullanımı

FABP fonksiyonunu modifiye eden farmakolojik ajanların geliştirilmesi, lipid sinyal yollarının, inflamatuvar cevapların ve metabolik regülasyonun doku veya hücre spesifik kontrolünü sağlar ve bu sayede çoklu endikasyonu olan yeni ilaç sınıfları oluşturulabilir (17). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sentetik A-FABP inhibitörü kullanılarak insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik strateji oluşturabileceği gösterilmiştir (23). Oral olarak aktif, küçük bir molekül olan BMS309403, A-FABP'in potent ve selektif inhibitörüdür. A-FABP inhibitörü, kolesterol ester birikimini azaltma yoluyla makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü azaltır (17, 95). Ayrıca IL-1 β , IL-6, MCP-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını da azaltır (95). A-FABP'in inhibisyonu, genetik veya diyetsel obezite ve diyabeti olan fare modellerinde glukoz metabolizmasını düzeltir ve insülin duyarlılığını artırır. Bunun ötesinde insülin direnci ve obezitesi olan ob/ob fare modellerinde yağlı karaciğer infiltrasyonu ve obezite ile ilişkili inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonlarında supresyona neden olur (17, 95).

Uzun zincirli yağ açıl KoA veya metabolitleri gibi suda az çözünen lipid nutrientlerin nükleusa ulaşım, spesifik ligandla aktive olan reseptörlerine (PPAR) bağlanıp, lipid ve glukoz katabolizmasını veya depolanmasını kontrol eden genlerin transkripsiyonunun regülasyonunu düzenlemeleri için FABP'ler tarafından taşınmaları gerekir (96). FABP'ler sitoplazmada lipid yapıdaki ligandları bağlar, nükleusa taşır, PPAR'lerine kanalize eder ve ilgili genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesini sağlar (97). FABP'ler ligandan bağımsız olarak, tiplerine göre nükleer reseptörlerle etkileşir (96). Adiposit FABP'ler PPAR γ , kalp ve karaciğer tipleri PPAR α , epidermal tip ise PPAR β ile etkileşir (97-98).

PPAR γ yüksek oranda yağ dokuda, düşük oranda kolon, immun hücreler, düz kas ve epitel hücrelerinde bulunur. Hücrel farklılaşma, antiinflamatuvar düzenlenme, kolesterol homeostazisi, adiposit farklılaşmasında rol oynadığı ve insülin duyarlılığını düzenlediği ileri sürülmektedir (99). PPAR γ yoluyla gen ekspresyonunun düzenlenmesi için önce retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyon gerekir. Heterodimer-koaktivatör kompleksi hedef genlerin promotor bölgesindeki peroksizom proliferatör yanıt elemanına (peroxisome proliferator response elements, PPRE) spesifik olarak bağlanır. Transkripsiyonel koaktivatörlerin aktivitesi kromatin yapısının değişimi yoluyla gen transkripsiyonunu başlatır.

PPAR'leri doğal ve sentetik çok sayıda ligandla aktive olabilmektedirler (100). PPAR'lerinin doğal ligandları arasında yağ asitleri ve prostaglandinler sayılabilir. Tiazolidindionlar, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve fibratlar ise sentetik ligandlarındandır (101).

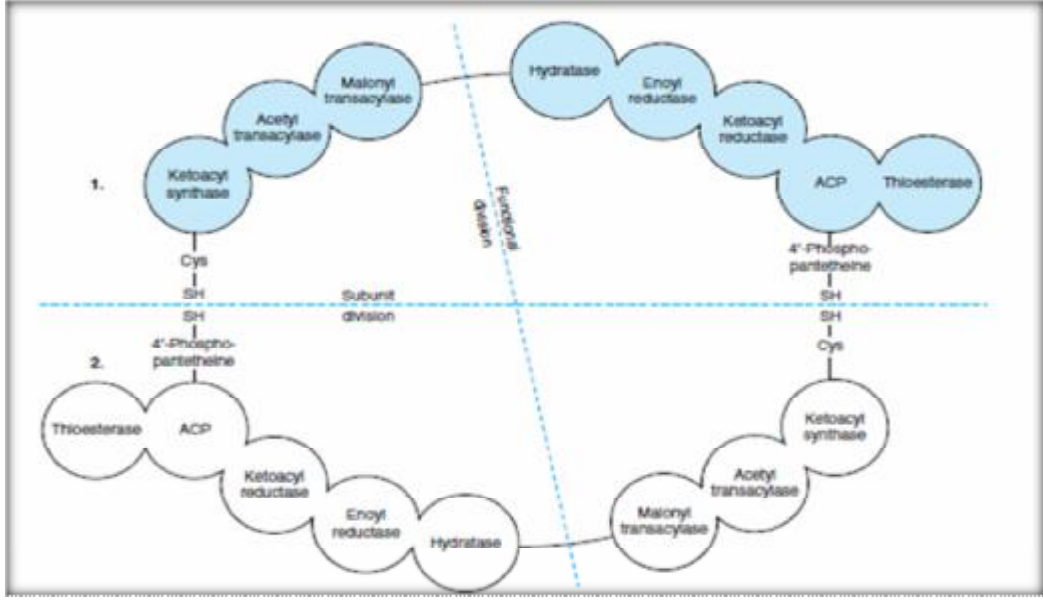


Şekil 7. FABP'nin hücre içi fonksiyonları ve PPAR'leri ile ilişkisi (101).

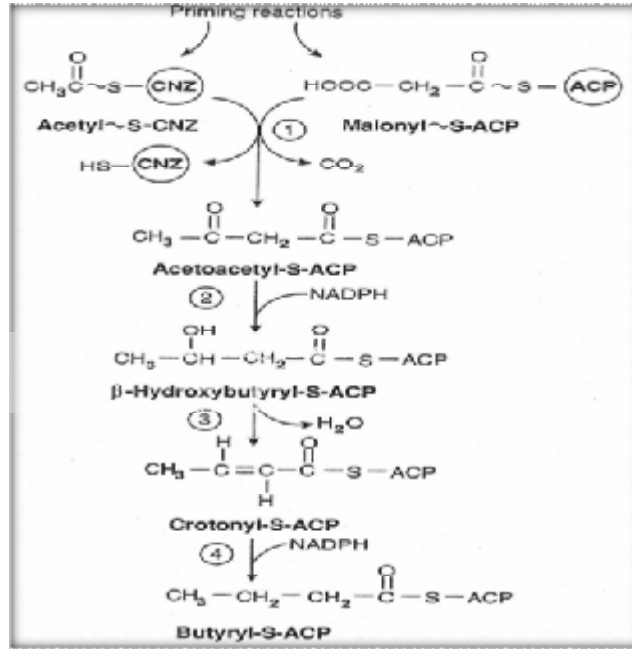
Açlık, travma, egzersiz gibi fizyolojik ve kronik inflamasyon, diyabet, ateroskleroz, kanser gibi patolojik süreçler, lipid mediatörlerden PPAR ligandlarının oluşmasına neden olur. Endojen PPAR ligandları sitoplazmada FABP'lerle bağlanarak nükleer reseptörlerine ulaşır ve reseptörlerin aktivasyonlarını etkiler (96, 101). Son yıllarda yapılan çalışmalarda PPAR agonistlerinin diyabet, kanser, hipertansiyon, inme ve obezite tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (98).

2.4. YAĞ ASİDİ SENTAZ

Enerji metabolizmasının önemli substratları olan yağ asitleri, hücre içi sekonder haberci ve hücrel membranların temel yapıtaşı olmanın yanı sıra membran proteinlerinin tutunmasında görevlidirler (25, 102). Ekzojen olarak diyetle alınan serbest yağ asitleri ayrıca karaciğer, yağ dokusu, emzirme dönemindeki meme dokusu ve siklik endometrium gibi lipojenik dokularda yağ asidi sentaz (FASN) tarafından katalizlenen reaksiyonlarla *de novo* sentezlenirler (24-25, 103).



Şekil 8: Yağ asidi sentaz enzim kompleksi (104).



Şekil 9: Yağ asidi sentez reaksiyonları (105).

Şekil 8 ve 9’da malonil/asetoasiltransferaz, β -ketoasil sentaz (1), β -ketoasil redüktaz (2), dehidrataz (3), enoil redüktaz (4), asil taşıyıcı protein ve tyoesteraz proteinlerini içeren yedi katalitik alt birimden oluşan FASN enzim kompleksi ve yağ asidi sentez reaksiyonları görülmektedir. Yağ asidi sentezi asetil KoA ve malonil KoA’nın kondenzasyonu ile başlar,

ATP ve NADPH kullanılan reaksiyon serisinin son ürünü 16 karbonlu yağ asidi palmitattır (104).

FASN (EC 2.3.1.85) obezite gelişiminde ve vücut kilosunun düzenlenmesinde önemli rolü olan multifonksiyonel bir enzimdir. Karaciğer ve yağ dokuda FASN tarafından katalizlenen endojen yağ asidi sentezi açlık ve yağ asidinden fakir diyet varlığında suprese olurken, yüksek karbohidratlı diyetle stimüle olur (25, 104). Memelilerde FASN, 270 kDa ağırlığında iki idantik polipeptid zincir içermektedir (103-104).

2.4.1. FASN ve Obezite

İyi-beslenen bir kişide, normal hücreler, tercihen, diyetten elde edilen dolaşımdaki serbest yağ asitlerini kullanmaktadır. Bu nedenle, yeni yağ asidi sentezine nadiren gerek duyulmaktadır ve FASN protein düzeyi düşüktür. Karbohidrat alımı, tiroid hormonu, insülin ve glukokortikoidler koordineli bir şekilde FASN'nin ekspresyonunu arttırırken, doymamış yağ asitleri, siklik-AMP ve glukagon azaltmaktadır (25).

İnsanlarda obezite, dislipidemi, insülin direnci ve değişmiş serum adipokin profili gibi metabolik değişiklikler ile FASN aktivite/ekspresyonunu ilişkilendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (24). Obezlerde FASN gen ekspresyonunun zayıf olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuşken (26), subkutanöz yağ dokudaki FASN mRNA ekspresyonunu obezlerde daha düşük bulan çalışmalar da vardır (106). Mayas ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada, FASN adiponektin ve HDL-K ile pozitif korele bulunmuşken, VKİ, HOMA ve HbA1c ile negatif korele olduğu gösterilmiştir . Başka bir kesitsel çalışmada ise iki bağımsız kohorttan oluşan grupta yaş ve VKİ'ne göre düzeltilmiş serum FASN konsantrasyonlarının insülin duyarlılığı ile zıt ilişkili olduğu bulunmuştur (107). Farklı bulgular çalışma popülasyonunun büyüklüğü ve metabolik parametrelerdeki değişikliklerle açıklanabilir (24).

2.4.2.FASN ve Meme Kanseri

İmmunohistokimyasal çalışmalarda prostat, kolorektal, over, mesane, ösefagus, mide, akciğer, dil, endometrium ve meme malignitelerinde ve bunların preneoplastik lezyonlarının çoğunda FASN ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (28, 108). Çeşitli kanserlerde FASN aşırı ekspresyonunun görülmesi, kanser hücrelerinde en sık ortaya çıkan moleküler

değişikliklerden biri olduğunu düşündürmektedir. FASN gen ekspresyonunun ve katalitik aktivitesinin pre-malign hücrelerde artması, anjiyogenezin yetersiz olduğu kanser gelişiminin erken evrelerinde, oksijen ve yağ asidi eksikliğini kompanse ederek neoplastik transformasyonda önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

FASN ekspresyon profili, tümörlerin dolaşımdan sağladıkları yağ asidinden daha fazlasına ihtiyaç duyduklarını desteklemektedir (109). FASN enziminin hem tümör hücresinin proliferasyonu ve canlılığını sürdürmesini sağladığı hem de daha agresif tümör fenotipinden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (28). Çeşitli çalışmalarda FASN ekspresyon düzeylerinin tümör progresyonu, agresivitesi, metastaz gelişimi, yaşam süresinde azalma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27-28).

Ayrıca meme kanserinde tümör evresi arttıkça serum FASN düzeylerinin arttığı bulunmuştur (27). Vazquez-Martin ve ark.'larının (110) 201 metastatik meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada, HER2 negatif olanlara göre HER2 pozitifliği olan hastalarda FASN düzeylerinin hafif artış gösterdiği, ayrıca FASN pozitif olanlar negatif olanlarla kıyaslandığında, HER2 düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Meme kanserlilerde HER2 aşırı ekspresyonu kötü prognoz, erken relaps ve kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Ayrıca kemoterapi ve endokrin terapiye direnç ve metastatik potansiyel ile malign fenotipi arttırmaktadır (110). Menendez ve ark.'larının (29) çalışmasında, kimyasal olarak FASN inhibisyonunun meme ve over kanser hücrelerinde HER2 ekspresyonunu ve aktivitesini dramatik bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuç ile FASN enziminin malign transformasyonla ilişkili onkojenik proteinleri düzenlediği ileri sürülmektedir (29).

Çeşitli kanserlerdeki kuvvetli ekspresyonu nedeniyle FASN, tedavi girişimi için ilgi çeken ve uygulanabilir bir hedef olmaktadır (28, 109). FASN enziminin farklı katalitik bölgelerine etki eden çeşitli FASN inhibitörleri bulunmaktadır (25). FASN inhibitörleri ile prelinik modellerde başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen henüz klinik kullanıma girmemiştir (28). FASN aktivitesini bloke eden ajanların keşfi ve geliştirilmesi tümör hücrelerinin gelişimine FASN ve yağ asidi sentezinin katkısının anlaşılması için önemli olacaktır (25, 28).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAÇ VE GEREÇLER

3.1.1. Cihazlar

Tablo 8. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar.

CİHAZ ADI	MARKA	MODEL	ÜRETİCİ FİRMA
Otoanalizör	Architect	C16000	Abbott Diagnostic, USA
ELISA Plak Okuyucusu	BioTek	KC4	BioTek, USA
ELISA Plak Yıkayıcısı	Thermo	Wellwash 4MK2	Thermo, USA
Mikroplate Shaker	IKA	KS 130 B	IKA, Germany
Saf Su Cihazı	Milipore	Mili-QZLX55003Y	Hettich Corporation, Almanya
Santrifüj	Hettich Rotina	35 Hettich	Zentrifugen, Almanya
Derin Dondurucu	Thermo	VLT1740-5-V40	Thermo Electron Corp, USA
Otomatik Pipetler	Axypet	Axypet 8 kanal	Axygen Scientific, Inc, USA
Vücut Kompozisyonu Ölçüm Cihazı	Omron	BF510	Healthcare Co., Ltd., Japonya

3.1.2. Kitler

Tablo 9. Tez çalışmasında kullanılan antikor ve kitler.

KİT ADI	YÖNTEM	KATALOG NO	FİRMA
A-FABP	İmmunohistokimya	905-069	Assay design
FASN	İmmunohistokimya	Ab13979	Abcam
A-FABP	Enzim İmmunassay	RD191036200R	BioVendor
Leptin	Enzim İmmunassay	KAP2281	DIASource
Adiponektin	Enzim İmmunassay	EA2500-1	DIASource
TNFalfa	Enzim İmmunassay	KAP1751	DIASource
İnsülin	Enzim İmmunassay	KAP1251	DIASource
HDL	Enzimatik Kolorimetrik	3K33-21	Abbott Diagnostic
LDL	Friedwald formülü		
Total Kolesterol	Enzimatik Kolorimetrik	7D62-21	Abbott Diagnostic
Trigliserid	Enzimatik Kolorimetrik	7D74-21	Abbott Diagnostic
Glukoz	Enzimatik Kolorimetrik	3L82-21	Abbott Diagnostic

3.2. OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

3.2.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya katılan hastalar Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Hastanesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran ve memede kitle ön tanısıyla elektif şartlarda meme biyopsisi planlanan kadınlardan randomize olarak seçildi. Hastalardan operasyon günü serum örneği ve biyopsi materyalinden doku örneği alındı. Tüm hastaların ağırlık, bel, kalça, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi ölçümleri ve VKİ hesabı yapıldı. Ayrıca hastalara hazırladığımız anket uygulandı (EK1). Yapılan anket sonuçlarına göre en az bir yıldır menstrüel siklusu olmayan hastalar postmenopozal dönemde, diğerleri ise premenopozal dönemde olarak değerlendirildi.

Etik kurul raporu alındıktan sonra başlatılan çalışma için örnek alınacak tüm hastalar yazılı olarak bilgilendirildi ve imzalı onam formları alındı (EK2 ve 3).

Kasım 2009- temmuz 2010 arasında toplam 89 hasta örneği toplandı. Diyabetliler, gebe olan hastalar, meme kanseri öyküsü olanlar, daha önce neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi alanlar (toplam 24 hasta) çalışma dışı bırakıldı.

Histopatolojik değerlendirme sonucuna göre benign lezyon saptanan 17 hasta ve malign lezyonu olan 48 hastadan oluşan toplam 65 hasta çalışmaya alındı.

Vücut kütle indeksi (ağırlık, kg/boy, m²) hesaplamasına göre hastalar VKİ <25 olanlar nonobez ve VKİ ≥25 olanlar aşırı kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı.

3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

DEÜ Gündüz Hastanesi'ne gelen, elektif şartlarda meme biopsisi yapılacak hastalardan operasyon günü anestezi öncesi, periferik venlerinden damar yolu açılırken kırmızı kapaklı düz tüpe bir kez olmak üzere 6-8 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri en kısa sürede laboratuara ulaştırıldı ve 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Çalışılacak her test için birer ependorf ve ayrıca iki yedek ependorf olmak üzere toplam 9 ependorf tüpe ayrılarak çalışılncaya kadar -80⁰C'de saklandı. Biyopsi örneklerinin alınması, patoloji laboratuvarına iletilmesi, dokunun takibi ve saklanması ise standart patolojik işlemlere göre yapıldı.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

A-FABP, TNF- α , leptin, adiponektin ve insülin analizleri enzim bağılı immnosorbent ölçüm (ELISA) ile çalışıldı. Glukoz ve lipid paneli ölçümleri ise DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarında enzimatik kolorimetrik yöntem ile spektrofotometrik olarak çalışıldı. Gün içi tekrarlanabilirlik (% CV) her test için 5 defa çalışılan örneklerle hesaplandı.

3.3.1. A-FABP Analizi

A-FABP analizi BioVendor Human ELİSA kiti ile yapıldı. Standartlar, kontroller ve örnekler poliklonal anti-human A-FABP antikoruyla kaplı kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkama sonrasında, biyotinle işaretli poliklonal anti-human A-FABP antikor eklendi ve yakalanan A-FABP ile inkübe edildi. Diğer yıkama sonrasında, streptavidin HRP konjugat eklendi. İnkübasyon ve son yıkama basamağının ardından kalan konjugata substrat solüsyonu (TMB) eklendi. Asidik solüsyon ile sonlandırıldı ve oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm'de okundu. Absorbans değerleri A-FABP'nin konsantrasyonu ile orantılı olarak bulundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu bu standart eğrisi kullanılarak hesaplandı.

$$\%CV=3,0$$

3.3.2. TNF-alfa Analizi

TNF- α serum örneklerinde DIAsource TNF- α -EASIA (Enzim Amplified Sensitivity Immunoassay) kiti ile ölçüldü. Kitin içeriğindeki plağın kuyucukların iç yüzeyi TNF- α uzak epitopuna karşı monoklonal antikorlar ile kaplıdır. Kalibratör ve örnekler, plaktaki yakalayıcı monoklonal antikor1 (MAb1) ve HRP ile işaretlenmiş MAb2 ile reaksiyona girer. İnkübasyondan sonra MAb1-TNF- α -MAb2-HRP antijen-antikor kompleksi oluşur. İnkübasyondan ardından bağlanmayan moleküller kuyucuklar yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Bağlı enzim işaretli antikor saptanması için kuyucuklara renklendirici olarak tetrametil benzidin (TMB) eklendi. İnkübe edildi ve sonlandırma solüsyonu eklendi. İnkübasyondan sonra oluşan sarı renkli çözelti 450 nm'de okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Standart eğrisi kullanılarak örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.

$$\%CV= 5,7$$

3.3.3. Leptin Analizi

Leptin düzeyi serum örneklerinde DIASource LEPTİN-EASIA (Enzim Amplified Sensitivity Immunoassay) kiti ile ölçüldü. DIASource LEPTİN-EASIA kitinde leptinin uzak epitopuna karşı monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Kalibratör ve örnekler, plaktaki yakalayıcı monoklonal antikor1 (MAb1) ve HRP ile işaretlenmiş MAb2 ile reaksiyona girer. İnkübasyondan sonra MAb1-Leptin-MAb2-HRP antijen-antikor kompleksi oluşur. İnkübasyonun ardından bağlanmayan moleküller kuyucuklar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra bağlı leptinin saptanması için kuyucuklara renklendirici olarak tetrametil benzidin (TMB) eklendi. Sonlandırma solüsyonu eklenir ve oluşan sarı renkli çözelti 450 nm’de okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu bu standart eğrisi kullanılarak hesaplandı.

$$\%CV= 7,1$$

3.3.4. Adiponektin Analizi

Analiz için “AssayMax Human Adiponektin ELISA kit”i kullanıldı. Adiponektin düzeyleri serum örneklerinde sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu teknikte kuyucuklar adiponektine özgü poliklonal antikorlarla kaplanmıştır. Örneklerdeki adiponektin molekülleri bu antikorlar tarafından yakalanır. İkinci antikor olarak biyotin işaretli poliklonal antikor eklenir ve yakalanan adiponektin moleküllerine bağlanır. Bağlanamayan moleküller yıkama basamağı ile ortamdan uzaklaştırılır. Streptavidin HRP enzimi eklenerek biyotin işaretli antikorlara bağlanır. Serbest enzim konjugatının fazlası yıkanarak uzaklaştırılır. Peroksidaz ile reaksiyona giren tetrametil benzidin substratı kuyucuklara eklendiğinde enzimatik reaksiyon başlatılmış olur. Otuz dakikalık inkübasyon süresinin bitiminde renklendirici eklendi. On dakika sonra sonlandırma solüsyonu eklendi ve kuyucuklarında oluşan sarı renkli çözeltinin 450 nm’de absorbansı okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu bu standart eğrisi kullanılarak hesaplandı.

$$\%CV= 3,4$$

3.3.5. İnsülin Analizi

İnsülin düzeyi serum örneklerinde DIAsource INS-EASIA (Insulin-Enzim Amplified Sensitivity Immunoassay) kiti ile ölçüldü. DIAsource INS-EASIA kitinde insülinin uzak epitopuna karşı monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Kalibratör ve örnekler, plaktaki yakalayıcı monoklonal antikor1 (MAb1) ve HRP ile işaretlenmiş MAb2 ile reaksiyona girer. İnkübasyondan sonra MAb1-insülin-MAb2-HRP antijen-antikor kompleksi oluşur. İnkübasyonun ardından bağlanmayan moleküller kuyucuklar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra bağlı enzim işaretli antikor saptanması için kuyucuklara renklendirici olarak tetrametil benzidin (TMB) eklendi. İnkübe edilir ve sonlandırma solüsyonu eklendi. Oluşan sarı renkli çözelti 450 nm’de okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı absorbans değerleri kullanılarak standart eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonu bu standart eğrisi kullanılarak hesaplandı.

$$\%CV= 11,5$$

3.3.6 Glukoz Ölçüm Yöntemi

Glukoz Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizörü ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Glukoz, adenzin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının varlığında heksokinaz ile fosforlanarak glukoz-6-fosfat ve adenzin difosfatı üretir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)’i NADH’ye, glukoz-6-fosfatı 6-fosfoglukonata dönüştürür. 340 nm’de ölçülen NADH oluşumu glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.3.7. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizörü ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Trigliseridler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilirler. Gliserol, gliserol kinazlı ATP tarafından gliserol-3-fosfat ve ADP oluşturmak için fosforile olur. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz ile dihidroksiaseton fosfata oksidize edilmekte ve hidrojen peroksit (H₂O₂) üretilmektedir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda, H₂O₂ kırmızı renkli bir boya oluşturmak için 4-aminoantipirin ve 4-klorofenol ile reaksiyona

girmektedir. Bu renkli boyanın 500 nm’de okunan absorbansı örnekteki trigliserid konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.3.8. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Total kolesterol Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizörü ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Kolesterol esterler, kolesterol esteraz ile enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olmaktadır. Serbest kolesterol daha sonra kolesterol oksidaz ile Kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida okside olmaktadır. Son olarak hidrojen peroksit, hidroksibenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek 500 nm’de okunan kromoforu (quinoneimine dye) oluşturmaktadır.

3.3.9. HDL Kolesterol Ölçüm Yöntemi

HDL kolesterol Architect C16000 (Abbott Diag., USA) otoanalizörü ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. "Accelerator selective detergent" yöntemi ile ölçüm yapılır. Yöntem, HDL'den kaynaklanmayan esterleşmemiş kolesterol ile kolesterol oksidaz reaksiyonunun hızlandırılması ve özel deterjan kullanarak HDL kolesterolün spesifik olarak çözünmesi esasına dayanmaktadır. Analiz öncesi herhangi bir ön işlem veya santrifügasyon basamağı olmaksızın iki aşamalı bir analiz yöntemi kullanılmaktadır. Birinci basamakta kolesterol oksidaz enziminin etkisi ile HDL dışındaki esterifiye kolesterolden açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi ve N,N,bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT) ile reaksiyona girerek renksiz bir ürün oluşturmaktadır. İkinci basamakta ise HDL kaynaklı kolesterol bir deterjan yardımı ile lipoproteinden ayrılarak, kolesterol esteraz ile reaksiyona girmektedir. Oluşan serbest kolesterol 4-aminoantipyrine ile renkli ürün oluşturmaktadır ve 604 nm’de okunabilmektedir.

3.3.10. LDL Kolesterol Hesaplanması

LDL Kolesterol düzeyleri 'Friedewald Formülü' kullanılarak hesaplandı.

$$\text{LDL Kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - (\text{HDL Kolesterol} + \text{Trigliserid} / 5)$$

3.4. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODU (HOMA MODELİ)

İnsülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR ; Homeostasis Model Assessment of Insülin Resistance), diyabetik olan ve olmayan kişilerde, kişide ölçülen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir modeldir (111).

$$\text{HOMA} = [\text{açlık insülin değeri } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık glukoz değeri (mg/dL)}] / 405$$

Normal bireylerde HOMA değeri 2,7'den düşük olarak bildirilmektedir. 2,7'nin üzeri insülin direncini yansıtır (112). Düşük HOMA indeksi yüksek insülin duyarlılığını gösterirken, yüksek HOMA indeksi ise insülin direncini yansıtmaktadır (113).

3.5. OLGU PATOLOJİ RAPORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Patolojik verilerden tanı, tümör evresi, tümör boyutu (en büyük tümör çapı), tümörün histolojik tipi, histolojik derece'i, nükleer ve mitoz derecesi, metastatik lenf nodu sayısı, kan damarı invazyon varlığı, lenf damarı invazyon varlığı, tümörün ER, PR, c-erbB2 durumu hastane bilgi işlem sisteminden alınarak değerlendirildi. Patolojik evrelendirme 2006 AJCC TNM sınıflamasındaki son evreleme sistemine göre yapıldı (Tablo 3) (40).

Histolojik, mitoz ve nükleer derece "Scarff Bloom Richardson" (SBR) dereceleme sistemine göre değerlendirildi (113).

Dokudaki östrojen ve progesteron reseptörü, c-erbB2, FASN ve A-FABP ekspresyonları immunohistokimyasal yöntemlerle saptandı. ER ve PR \geq %10 olan olgular pozitif olarak kabul edildi (114). C-erbB2, gen ürünü olan proteinin membranöz boyanma paternine göre 0-1 negatif, 2-3 pozitif olarak sınıflandırıldı (115). Tümör boyutu olarak, çıkarılan tümör dokusunda en büyük çap dikkate alındı. Tümörler TNM sınıflamasına uygun olarak boyutları < 2 cm, 2-5 ve >5 cm olmak üzere üç gruba ayrıldı. TNM evreleme sistemine göre metastatik lenf nodu sayısı 1-3, 4-9 ve >9 olarak sınıflandırıldı.

3.6. İMMUNOHİSTOKİMYA (İHK) ÇALIŞMALARI

İHK, temel olarak antijen-antikor etkileşiminden faydalanılarak doku kesitlerinde protein lokalizasyonunu belirlemek amacıyla kullanılan bir tekniktir. Bu antijen-antikor etkileşimini görüntülemek için farklı teknikler geliştirilmiştir. En yaygın görüntüleme tekniği, antikora bağlı formda bulunan ve renk oluşturan bir reaksiyonu katalizleyen peroksidaz gibi bir enzimin kullanımındır (116).

3.6.1. İmmunohistokimyasal A-FABP ve FASN Proteini Boyama Tekniği

Çalışmaya aldığımız toplam 65 hastanın doku örneğinde A-FABP ve FASN proteinlerinin ekspresyonlarını göstermek için aşağıdaki prosedüre göre DEÜH Patoloji laboratuvarında immunohistokimyasal boyama yapıldı.

- Parafin bloklardan 2-3 mikron kalınlığında kesilen doku örnekleri lizinli lamlara alındı ve bir gece etüvde 40⁰C’de bekletildi.
- Ksilolde 20 dakika bekletildikten sonra azalan alkol serilerinden geçirilerek (%96-%90-%80-%70) suda yıkandı.
- İHK’de kullanılan antikorlar farklı dilusyon oranlarıyla aşağıdaki gibi hazırlandı. Daha sonra boyama tekniğinde iki parametre için ortak prosedür izlendi.
- A-FABP antikoruna (ab13979, Abcam) 1/200 dilusyon oranında, FASN antikoruna (Assay Design) 1/100 dilusyon oranında hazırlandı.
- Dokuların etrafı hidrofobik kalemle işaretlendi.
- Kesitler tris tampona alındı.
- Kesitler üzerine %3’lük H₂O₂ damlatılarak 15 dakika bekletildi. Daha sonra tris tampon ile yıkandı.
- Kesitler üzerine UV blok damlatıldı ve 5-7 dakika bekletildi.

- Yıkama yapılmadan, hazırlanan antikorlar blok solusyonu silkelenerek kesitler üzerine 100'er µL damlatıldı. 1 saat inkübe edildi. Tris tampon solusyonu ile yıkandı.
- Scytek biotin solusyonu kesitlere damlatıldı. 20 dakika bekletildi. Tris tampon solusyonu ile yıkandı.
- Neomarker DAB (Diaminobenzidin) substrat ile Spring DAB kromojen karıştırılarak hazırlandı. Kesitler üzerine damlatıldı ve 7-10 dakika bekletildi. Su ile yıkandı.
- Bir dakika Mayer's hematoksilin (Biooptica) ile zıt boyama yapıldı. Su ile yıkandı.
- Yükselen alkol serilerinden (%70-%80-%90-%96) geçirilen kesitler 10 dakika ksilolde bekletildi ve kapatma işlemi yapıldı.

Değerlendirmenin tamamı tek bir uzman patolog tarafından yapılmıştır.

3.6.2. İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmunoreaktivitenin değerlendirilmesinde A-FABP ve FASN ekspresyonları sitoplazmik pozitivitelere göre boyanma yaygınlığı dikkate alınarak;

- i)** %0 = 0 (ekspresyon yok)
- ii)** < %10 = 1
- iii)** %10 - %25 = 2
- iv)** %25 - %50 = 3
- v)** >%50 = 4 olarak sınıflandırıldı.

Yüksek İHK skoru için eşik değer 3 ve üzeri olarak alındı (117).

3.7. OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ ÖLÇÜMLER

3.7.1. Vücut Kompozisyonu Ölçümü

DEÜ Gündüz Hastanesi'ne gelen çalışmaya alınan her hasta için operasyon öncesi biyoelektrik impedans yöntemi ile çalışan Omron BF510 vücut kompozisyonu ölçüm cihazıyla (Şekil 10) vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi ölçümleri ve vücut kütle indeksi hesaplaması yapıldı. Tüm ölçüm ve hesaplamalar aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. Yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi sınıflandırmaları Omron BF510 cihazı prospektüsüne göre yapıldı.



Şekil 10. Omron BF510 vücut kompozisyonu ölçüm cihazı

Kaslar, kan damarları ve kemikler yüksek su içeriğine sahip oldukları için elektriği kolayca ileten dokulardır. Yağ dokuda ise su içeriği diğer dokulara göre daha az olduğundan elektrik iletkenliği düşüktür. BF510 cihazı yağ doku miktarını saptamak için vücudumuza $500\mu A$ 'dan az ve 50kHz'lik çok zayıf bir elektrik akımı gönderir. Bu zayıf elektrik akımı

BF510 cihazı çalışırken hissedilmemektedir. Vücut yağ yüzdesi ve VKİ hesaplamaları aşağıdaki formüllere göre yapılmaktadır;

$$\text{Vücut yağ (\%)} = [\text{Vücut yağ kütlesi (kg)} / \text{Vücut ağırlığı (kg)}] \times 100$$

$$\text{VKİ} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

3.7.2. Bel Çevresi, Kalça Çevresi Ölçümü ve Bel Kalça Oranı Hesabı

Bel çevresi krista iliaka ve kaburgaların alt kenarı arasındaki mesafe ortalananak şerit metre ile horizontal olarak ölçüldü. Kalça çevresi arkada en geniş olduğu noktadan alınıp önde simfisis pubiste birleştirilerek şerit metre ile horizontal olarak ölçüldü. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Bel kalça oranı (BKO) aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$\text{BKO} = \text{Bel ölçüsü (cm)} / \text{Kalça ölçüsü (cm)}$$

3.7.3. Obezite İle İlişkili Ölçümlerin Sınıflandırılması

Obezite sınıflandırması yapmak için kullanılan vücut kompozisyonu, VKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı ölçümleri Tablo 10'da belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır (46).

Tablo 10. Obezite ölçümlerinin sınıflandırması

	Normal	Yüksek	Çok yüksek
Vücut Yağ Yüzdesi	<34	34 -39,9	≥40
Visseral Yağ Düzeyi	1-9	10-14	15-30
	Düşük	Normal	Yüksek
Kas Yüzdesi	<24,1	24,1 - 30,0	≥30,1
	Normal	Yüksek	
BMI	<25	≥25	
Bel Çevresi (cm)	<88	≥88	
BKO	<0,85	≥0,85	

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirmelerde, tablo ve grafik hazırlama amacıyla “SPSS for Windows 15.0” programı kullanıldı. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde grupların karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle belirlenen değişkenlerin karşılaştırılması için ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, birden fazla alt grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi uygulandı. Korelasyon katsayısı (r değeri), 0,00-0,24 arasında ise zayıf; 0,25-0,49 arasında ise orta; 0,50-0,74 arasında ise güçlü ve 0,75-1,00 arasında ise çok güçlü olarak değerlendirildi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI BULGULAR

4.1.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya aldığımız memede kitle ön tanısıyla biyopsi yapılacak toplam 65 kadın hasta histopatolojik tanılarına göre benign grup (n=18, % 27,7) ve malign grup (n=47, %72,3) olarak iki grupta incelendi. Benign hasta grubunun yaş ortalaması $50,8 \pm 2,5$; malign hasta grubunda ise $51,7 \pm 1,7$ olarak hesaplandı (p=1,000).

4.1.2. Obezite Durumu

Hastalar obezite durumlarına göre, VKİ 25'in altında olanlar nonobez (n=22, %33,8), VKİ 25'in üzerinde olanlar obez (n= 43, %66,2) olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Grupların yaş ortalaması nonobezlerde $45,6 \pm 2,3$ ve obezlerde $54,4 \pm 1,6$ olarak hesaplandı. Yaş dikkate alındığında iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,009).

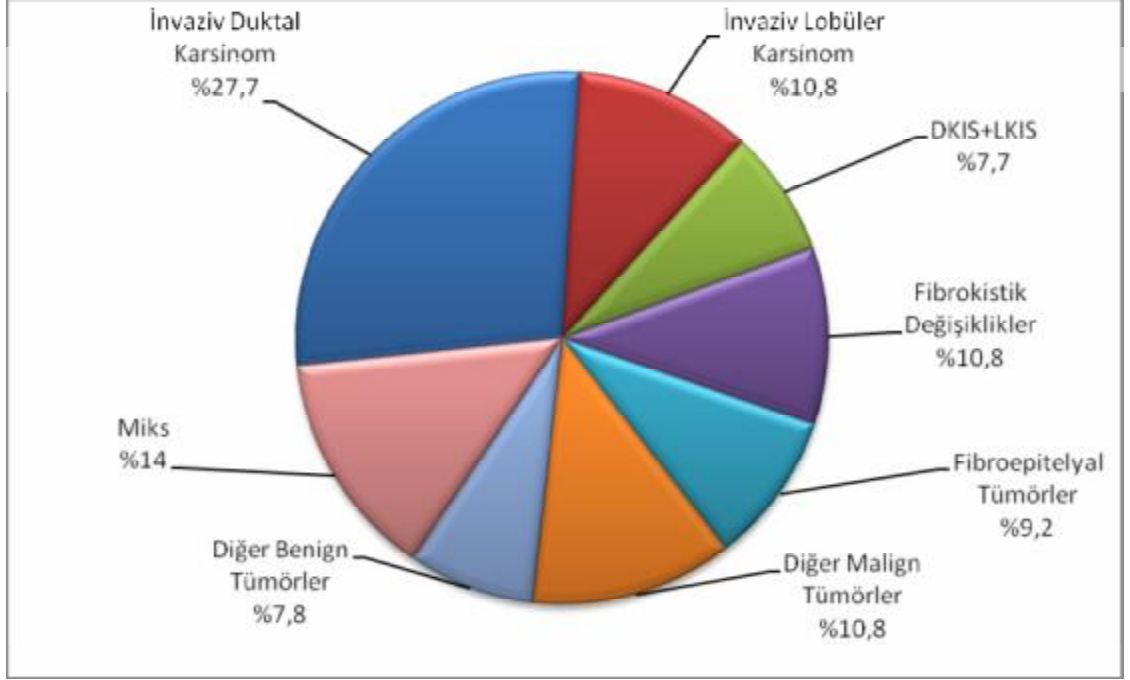
4.1.3. Menopoz Durumu

Menopozal durumlarına göre ise premenopozal dönemdeki hastalar (n=22, %33,8) ve en az bir yıldır menstrüasyonu olmayan postmenopozal dönemdeki hastalar (n=43, %66,2) olarak iki grupta değerlendirme yapıldı. Grupların yaş ortalamaları premenopozal dönemdekilerde $40 \pm 1,4$ ve postmenopozal dönemde olanlarda ise $57 \pm 1,3$ olarak hesaplandı. Yaş dikkate alındığında iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p<0,0001).

4.1.4. Patolojik Tanı

Çalışmaya aldığımız 65 hastanın histopatolojik tanılarına göre sınıflandırılması Şekil 11'de görülmektedir.

Değerlendirmeye alınan hastaların histopatolojik tanıları invaziv duktal (n=18, %27,7), invaziv lobüler (n=7, %10,8), DKİS+LKİS (n=5, %7,7), fibrokistik değişiklikler (n=7, %10,8), fibroepitelyal tümörler (n=6, %9,2), diğer malign (n=8, %10,8), diğer benign (n=5, %7,8) ve miks tümörlerden (n=9, %14) oluşmakta idi.



Şekil 11. Hastaların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırılması.

4.2. ANKET VERİLERİ

Çalışmaya aldığımız hastalar histopatolojik sonuçlarına göre benign grup ve malign grup olarak sınıflandırıldıktan sonra anket verileri iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Toplam 65 hastaya uygulanan anketten (EK1) elde edilen veriler Tablo 11’de görülmektedir.

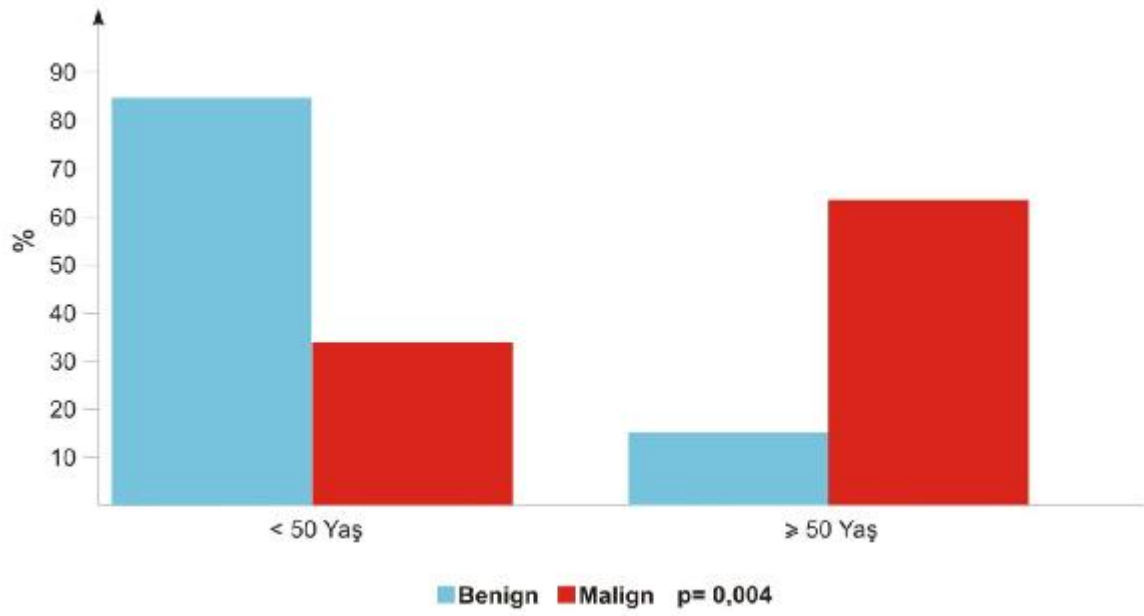
Anket verileri değerlendirildiğinde benign gruptaki hastaların %72,2’si, malign gruptakilerin ise %63,8’i postmenopozal dönemde idi ($p=0,522$). Menopoza 50 yaş sonrasında giren hastaların yüzdesi malign grupta (%63,3) benign gruba (%15,4) göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,004$) (Şekil 12). Ayrıca menarş yaşı 12’nin üzerinde olanların yüzdesi benign grupta anlamlı şekilde yüksek iken, 12’nin altında olanların yüzdesi malign grupta daha yüksek bulundu ($p<0,0001$) (Şekil 13). Benign ve malign hasta grupları menopoz yaşı ve menarş yaşı dışındaki veriler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11). Her iki grupta da alkol alan hasta olmadığı için anket verileri tablosuna koyulmamıştır.

Tablo 11. Anket verilerine göre benign ve malign hasta gruplarının karşılaştırılması.

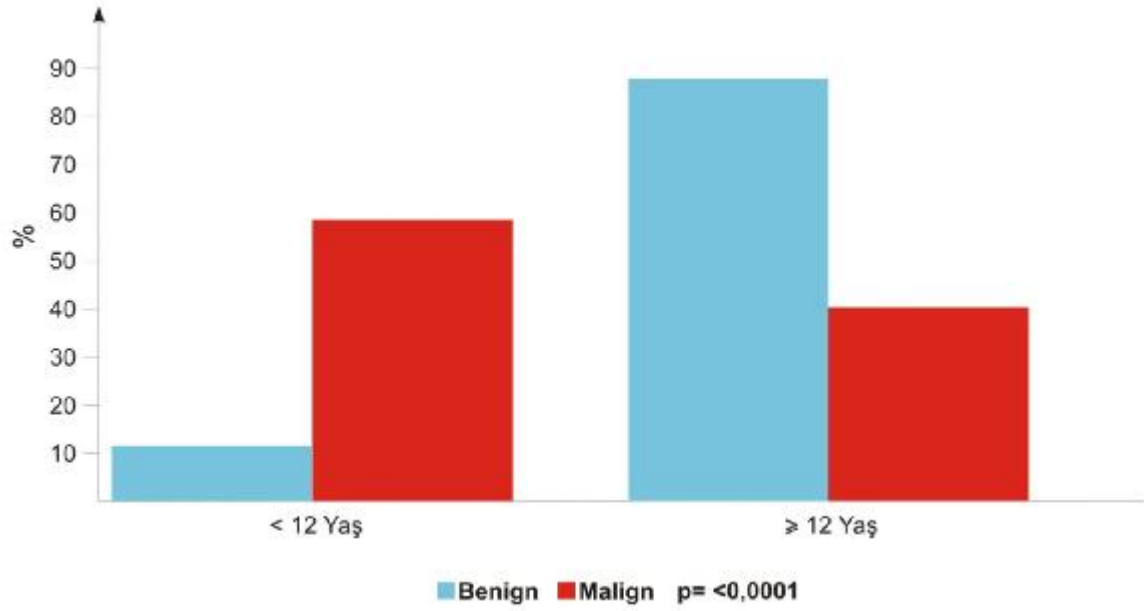
Hasta Karakteristikleri			Benign (n=18) n (%)	Malign (n=47) n (%)	p
Demografik Özellikler	Yaş Sınıfı	<50	7 (38,9)	22 (46,8)	0,568
		≥50	11 (61,1)	25 (53,2)	
	Medeni Durum	Bekar	1 (5,6)	9 (19,1)	0,261
		Evli	17 (94,4)	38 (80,9)	
Reproduktif Faktörler	Gebelik Sayısı	Yok	2 (11,1)	6 (12,8)	0,962
		1-2	5 (27,8)	14 (29,78)	
		≥3	11 (61,11)	27 (57,4)	
	Çocuk Sayısı	Yok	2 (11,1)	6 (12,8)	0,488
		1-2	11 (61,1)	34 (72,3)	
		≥3	5 (27,8)	7 (14,9)	
	İlk Doğum Yaşı	<20	3 (18,8)	6 (14,6)	0,303
		20-24	5 (31,3)	22 (53,7)	
		≥25	8 (50)	13 (31,8)	
	Menstrüasyon Fazı	Menopoz	13 (72,2)	30 (63,8)	0,514
		Proliferasyon	4 (22,2)	13 (27,7)	
		Luteal	1 (5,6)	4 (8,5)	
	Menopoz Durumu	Premenopozal	5 (27,8)	17 (36,2)	0,522
		Postmenopozal	13 (72,2)	30 (63,8)	
	Menopoz Yaşı	<50	11 (84,6)	11 (36,7)	0,004
		≥50	2 (15,4)	19 (63,3)	
Menarş Yaşı	< 12	2 (11,1)	28 (59,6)	<0,0001	
	≥12	16 (88,9)	19 (40,4)		
Emzirme	Yok	2 (11,11)	8 (17)	0,555	
	Var	16 (88,9)	39 (83)		

Tablo 11'in devamı; Anket verilerine göre benign ve malign hasta gruplarının karşılaştırılması.

Hasta Karakteristikleri			Benign (n=18) n (%)	Malign (n=47) n (%)	p
Kanser Öyküsü	Diğer Kanser Öyküsü	Yok	17 (94,4)	46 (97,9)	0,477
		Var	1 (5,6)	1 (2,1)	
	Aile Meme Kanser Öyküsü	Yok	16 (88,9)	33 (70,2)	0,118
		Var	2 (11,1)	14 (29,8)	
	Ailede Diğer Kanser Öyküsü	Yok	13 (72,2)	33 (70,2)	0,874
		Var	5 (27,8)	14 (29,8)	
İlaç ve Sigara Kullanımı	Oral Kontraseptifler	Yok	14 (77,8)	36 (76,6)	0,919
		Var	4 (22,2)	11 (23,4)	
	Hormon Replasman Tedavisi	Yok	16 (88,9)	41 (87,2)	0,856
		Var	2 (11,1)	6 (12,7)	
	Antihiperlipidemikler	Yok	16 (88,9)	43 (91,4)	0,746
		Var	2 (11,1)	4 (8,6)	
	İnfertilite Tedavisi	Yok	16 (88,9)	46 (97,9)	0,122
		Var	2 (11,1)	1 (2,1)	
	Sigara Kullanımı	Yok	13 (72,2)	37 (78,8)	0,451
		5-9 yıl	0	2 (4,3)	
		≥10 yıl	5 (27,8)	8 (17)	



Şekil 12. Benign ve malign hastalarda menopoza girme yaşının karşılaştırılması.



Şekil 13. Benign ve malign hastalarda menarş yaşının karşılaştırılması.

4.3. ANTROPOMETRİK VERİLER

Malignite durumuna göre gruplara ayrılan hastaların operasyona girmeden önce alınan vücut ağırlığı, VKİ, vücut kompozisyonu (vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi), bel ölçüsü ve BKO verileri Tablo 12’de görülmektedir. Malign gruptaki bel kalça oranı 0,85 ve üzerinde olan hastaların oranı %80,9 iken benign gruptaki hastalar %44,4 olarak saptandı (p=0,004). Yapılan ölçüm ve hesaplama sonuçlarına göre BKO dışındaki diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 12. Antropometrik verilerin benign ve malign hasta gruplarında karşılaştırılması.

Antropometrik Veriler		Benign (n=18)	Malign (n=47)	p
Vücut Ağırlığı (ort ± SH)		68,2±2,7	69,2±1,5	0,930
Vücut Kütle İndeksi (ort ± SH)		27,1±1,05	27,1±0,62	0,918
		n (%)	n (%)	
Obezite Durumu	Nonobez VKİ<25	7 (38,9)	15 (31,9)	0,770
	Obez VKİ ≥25	11 (61,1)	32 (68,1)	
Vücut Yağ Yüzdesi	<34	4 (22,2)	14 (29,8)	0,337
	34 - 40	5 (27,8)	16 (34)	
	≥40	9 (50)	17 (36,2)	
İç Organ Yağ Yüzdesi	1-9	11 (61,1)	32 (68,1)	0,689
	10-14	7 (38,9)	13 (27,7)	
	15-30	0	2 (4,3)	
Kas Yüzdesi	<24.1	8 (44,4)	9 (19,1)	0,050
	24.1 - 30.1	9 (50)	33 (70,2)	
	≥30.2	1 (5,6)	5 (10,6)	
Bel Çevresi (cm)	<88	5 (27,8)	10 (21,3)	0,581
	≥88	13 (72,2)	37 (78,7)	
Bel Kalça Oranı	<0.85	10 (55,6)	9 (19,1)	0,004
	≥0.85	8 (44,4)	38 (80,9)	

Menopoz durumuna göre gruplandırılan hastaların operasyona girmeden önce alınan vücut ağırlığı, VKİ, vücut kompozisyonu (vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi), bel ölçüsü ve BKO verileri Tablo 13’de görülmektedir. Obez olan hastaların yüzdesi postmenopozal grupta daha fazla idi (p=0,049). Premenopozal grupta ise iç organ yağ yüzdesi normal olanların oranı daha fazla bulundu (p=0,044).

Tablo 13. Antropometrik verilerin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması.

Antropometrik Veriler		Premenopozal (n=22)	Postmenopozal (n=43)	p
Vücut Ağırlığı (ort ± SH)		68,1± 2,5	69,3 ± 1,5	0,417
		n (%)	n (%)	
Obezite Durumu	Nonobez VKİ<25	11 (50,0)	11 (25,6)	0,049
	Obez VKİ ≥25	11 (50,0)	32 (74,4)	
Vücut Yağ Yüzdesi	<34	8 (36,4)	10 (23,3)	0,126
	34 - 40	9 (40,9)	12 (27,9)	
	≥40	5 (22,7)	21 (48,8)	
İç Organ Yağ Yüzdesi	1-9	19 (86,4)	24 (55,8)	0,044
	10-14	3 (13,6)	17 (39,5)	
	15-30	0	2 (4,7)	
Kas Yüzdesi	<24.1	6 (27,3)	11 (25,6)	0,989
	24.1 - 30.1	14 (63,6)	28 (65,1)	
	≥30.2	2 (9,1)	4 (9,3)	
Bel Çevresi (cm)	<88	6 (27,3)	9 (20,9)	0,566
	≥88	16 (72,7)	34 (79,1)	
Bel Kalça Oranı	<0.85	5 (22,7)	14 (32,6)	0,410
	≥0.85	17 (77,3)	29 (67,4)	

4.4. PATOLOJİ VERİLERİ

Patoloji raporlarından alınan ER, PR, c-erbB2 pozitifliği, ayrıca kan ve lenf damarı invazyon varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, evre, histolojik derece, nükleer derece ve mitoz derecesi verileri sadece malign grup hastalarda değerlendirildi. Belirtilen parametreler benign gruptaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

4.4.1. Patoloji Verilerinin Nonobez ve Obez Hastalarda Değerlendirilmesi

Nonobez (n=15) ve obez (n=32) olarak iki gruba ayrılan malign (n=47) hastaların patoloji raporlarından alınan verilerinden ER, PR, c-erbB2 pozitifliği, ayrıca kan ve lenf damarı invazyon varlığına göre değerlendirilmeleri Tablo14'te görülmektedir. Lenf damarı invazyon varlığı nonobez gruba göre obez grupta anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0,038). Ancak nonobez ve obez gruplar lenf damarı invazyonu dışındaki diğer parametreler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf damar invazyon durumlarının nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması.

Reseptör Pozitifliği ve Damar İnvazyon Durumu		Nonobez (n=15) n (%)	Obez (n=32) n (%)	p
ER Pozitifliği (n=44)	Yok	3 (20)	6 (20,7)	0,958
	Var	12 (80,0)	23 (79,3)	
PR Pozitifliği (n=44)	Yok	4 (26,7)	12 (41,4)	0,342
	Var	11 (73,3)	17 (58,6)	
c-erbB2 Pozitifliği (n=39)	Yok	7 (58,3)	10 (38,5)	0,497
	Var	6 (46,2)	16 (61,5)	
Kan Damarı İnvazyonu (n=47)	Yok	13 (86,7)	24 (75,0)	0,367
	Var	2 (13,3)	8 (25,0)	
Lenf Damarı İnvazyonu (n=47)	Yok	9 (60,0)	9 (28,1)	0,038
	Var	6 (40,0)	23 (71,9)	

Çalışmamızda reseptör pozitifliği ile anket ve patoloji verilerini karşılaştırdığımızda, ER pozitif olan grupta kan damarı invazyonu negatifliği (%88,6) daha fazla bulundu (p=0,042).

Ayrıca PR negatif olan grupta lenf damarı invazyonu pozitifliği yüzdesi (%81,3) daha fazla bulundu (p=0,040).

Metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, evre, histolojik derece, nükleer derece ve mitoz derecesinin nonobez ve obez malign grup hastalardaki değerlendirilmesi Tablo15'te görülmektedir. Belirtilen parametreler açısından iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 15. Patoloji verilerinin nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması.

Patoloji Verileri		Nonobez (n=15) n (%)	Obez (n=32) n (%)	p
Metastatik Lenf Nodu Sayısı (n=47)	0	11 (73,3)	23 (71,9)	0,470
	1-3	2 (13,3)	7 (21,9)	
	4-8	1 (6,7)	0 (0)	
	≥9	1 (6,7)	2 (6,3)	
Tümör Boyutu (cm) (n=35)	<1,9	6 (54,5)	18 (75,0)	0,475
	2-4,9 cm	4 (36,4)	5 (20,8)	
	≥5	1 (9,1)	1 (4,2)	
Evre (n=34)	I	3 (30,0)	9 (37,5)	0,682
	II	3 (30,0)	9 (37,5)	
	III	4 (40,0)	6 (25,0)	
Histolojik Derece (n=37)	I	3 (25,0)	4 (16,0)	0,807
	II	3 (25,0)	7 (28,0)	
	III	6 (50,0)	14 (56,0)	
Nükleer Derece (n=38)	I	0 (0)	0 (0)	0,816
	II	2 (16,7)	3 (11,5)	
	III	10 (83,3)	23 (88,5)	
Mitoz Derecesi (n=37)	I	5 (41,7)	14 (56,0)	0,451
	II	4 (33,3)	7 (28,0)	
	III	3 (25,0)	4 (16,0)	

4.4.2. Patoloji Verilerinin Premenopozal ve Postmenopozal Dönemdeki Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi

Premenopozal (n=17) ve postmenopozal (n=30) dönemdekiler olarak iki gruba ayrılan malign (n=47) hastaların patoloji raporlarından alınan verilerinden ER, PR ve c-erbB2 pozitifliği, ayrıca kan ve lenf damarı invazyon varlığına göre değerlendirilmeleri Tablo16'da görülmektedir. İki grup arasında patoloji verileri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 16. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf damar invazyon durumlarının premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması.

Reseptör Pozitifliği ve Damar İnvazyon Durumu		Premenopozal (n=17) n (%)	Postmenopozal (n=30) n (%)	P
ER Pozitifliği (n=44)	Yok	3 (18,8)	6 (21,4)	0,834
	Var	13 (81,2)	22 (78,6)	
PR Pozitifliği (n=44)	Yok	5 (31,3)	11 (39,3)	0,598
	Var	11 (68,8)	17 (60,7)	
c-erbB2 Pozitifliği (n=39)	Yok	4 (26,7)	13 (54,2)	0,112
	Var	11 (73,3)	11 (45,8)	
Kan Damarı İnvazyonu (n=47)	Yok	13 (76,5)	24 (80,0)	0,779
	Var	4 (23,5)	6 (20)	
Lenf Damarı İnvazyonu (n=47)	Yok	7 (41,2)	11 (36,7)	0,762
	Var	10 (58,8)	19 (63,3)	

Ayrıca premenopozal ve postmenopozal dönemdeki malign hastaların metastatik lenf nodu sayısı, tümör boyutu, evre, histolojik derece, nükleer derece ve mitoz derecesi değerlendirilmeleri Tablo17'da görülmektedir. Postmenopozal dönemdeki hastalardan tümör boyutu 1,9 cm'nin altında olanların yüzdesi (%82,6) premenopozal olanlara (%41,7) göre daha yüksek idi (p=0,042). Tümör boyutu dışındaki parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 17. Patoloji verilerinin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırılması.

Patoloji Verileri		Premenopozal (n=17) n (%)	Postmenopozal (n=30) n (%)	p
Metastatik Lenf Nodu Sayısı n=47	0	10 (58,8)	24 (80,0)	0,051
	1-3	3 (17,6)	6 (20,0)	
	4-8	1 (5,9)	0 (0)	
	≥9	3 (17,7)	0 (0)	
Tümör Boyutu (cm) n=35	<1,9	5 (41,7)	19 (82,6)	0,042
	2-4	6 (50,0)	3 (13,0)	
	≥5	1 (8,3)	1 (4,3)	
Evre n=34	I	2 (16,7)	10 (45,0)	0,105
	II	4 (33,3)	8 (36,4)	
	III	6 (50,0)	4 (18,2)	
Histolojik Derece n=37	I	3 (23,1)	4 (16,7)	0,498
	II	2 (15,4)	8 (27,0)	
	III	8 (61,5)	24 (50,0)	
Nükleer Derece n=38	I	0 (0)	0 (0)	0,472
	II	1 (7,7)	4 (16,0)	
	III	12 (92,3)	21 (84,0)	
Mitoz Derecesi n=37	I	7 (53,8)	12 (50,0)	0,392
	II	5 (38,5)	6 (25,0)	
	III	1 (7,7)	6 (25,0)	

4.5. DOKU A-FABP VE FASN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya aldığımız 65 hastaya, A-FABP ve FASN ekspresyonlarının sitoplazmik boyanma yaygınlığına göre 0, 1, 2, 3 ve 4 puan verildikten sonra, düşük skor (<3) ve yüksek skor (≥3) olmak üzere iki grupta sınıflandırma yapılmıştır (Tablo 18).

Histopatolojik tanılara göre A-FABP ve FASN ekspresyonları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (A-FABP için $p=0,233$; FASN için $p=0,441$).

Tablo 18. Dokuda A-FABP ve FASN ekspresyon skoru sınıflandırmalarının karşılaştırılması.

Ekspresyon Skor Sınıfı	A-FABP (n=65) n (%)	FASN (n=65) n (%)
Düşük (<3)	23 (35,4)	3 (4,6)
Yüksek (≥ 3)	42 (64,6)	62 (95,4)

4.5.1. A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Duruma Göre Değerlendirilmesi

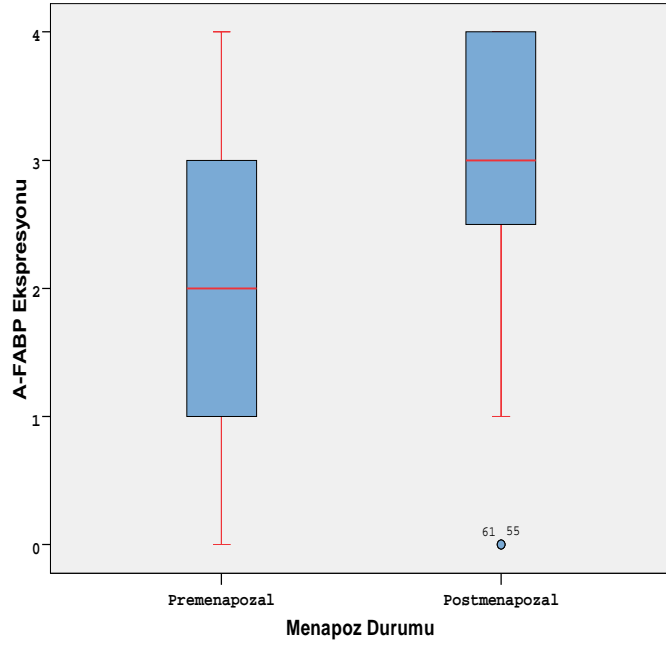
Çalışmaya alınan toplam 65 hastanın klinikopatolojik (malignite, menopoza, obezite ve yaş) durumlarına göre doku A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırmaları Tablo 19'da görülmektedir. A-FABP ekspresyon ortalaması postmenopozal hastalarda ($2,86\pm 0,19$) iken, premenopozal dönemdeki hastalarda ($2,14\pm 0,27$) olarak saptandı ($p=0,020$) (Şekil 14).

Yaş durumuna göre kıyaslandığında, A-FABP ekspresyonu 50 yaşın altında olanlarda ($2,21\pm 0,24$), 50 yaşın üzerinde olanlara göre ($2,94\pm 0,19$) anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,016$) (Şekil 15). Ancak malignite ve obezite durumu açısından karşılaştırıldığında benign ve malign grup, nonobez ve obez grup arasında A-FABP ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

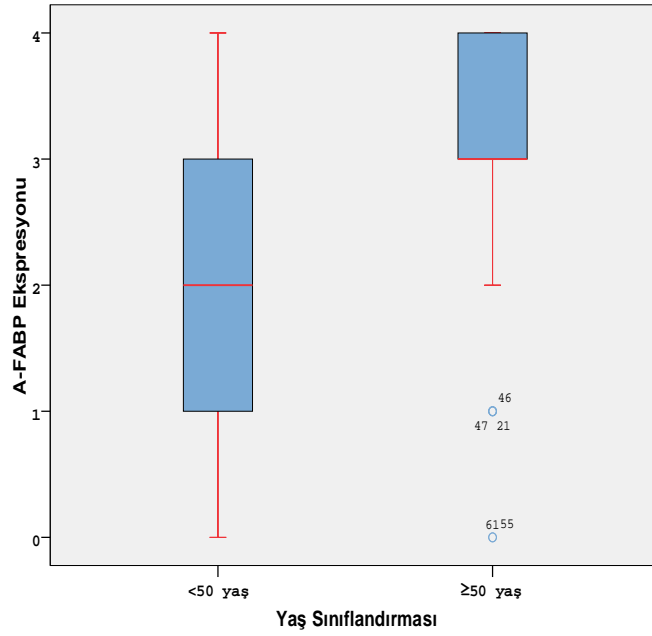
Malign hastaların FASN ekspresyonu ortalaması ($3,81\pm 0,08$), benign hastalardan ($3,4\pm 0,20$) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,032$). Ancak obezite, menopoza ve yaş açısından yapılan karşılaştırmalarda; nonobez ve obez grup, premenopozal ve postmenopozal grup, ayrıca 50 yaşın altında ve üzerinde olan gruplar arasında FASN ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 19. Hastaların klinikopatolojik durumlarına göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Klinikopatolojik Durum	n	A-FABP		FASN	
		Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
Benign	18	2,72 ± 0,29	0,737	3,44 ± 0,20	0,032
Malign	47	2,57 ± 0,19		3,81 ± 0,08	
Premenopozal	22	2,14 ± 0,27	0,020	3,82 ± 0,08	0,561
Postmenopozal	43	2,86 ± 0,19		3,65 ± 0,12	
Nonobez	22	2,45 ± 0,29	0,471	3,68 ± 0,12	0,462
Obez	43	2,70 ± 0,19		3,72 ± 0,10	
Yaş <50	29	2,21 ± 0,24	0,016	3,83 ± 0,71	0,376
Yaş ≥50	36	2,94 ± 0,19		3,61 ± 0,13	



Şekil 14. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda A-FABP ekspresyonlarının karşılaştırması (p=0,020).



Şekil 15. Elli yaşın altındaki ve üstündeki hastalarda A-FABP ekspresyonlarının karşılaştırması (p=0,016).

4.5.2. Anket Verilerine Göre A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

Anket verilerine göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması Tablo 20’de görülmektedir. Gebelik sayısı, çocuk sayısı, ilk doğum yaşı, menarş yaşı, menopoz yaşı ve emzirme durumu açısından A-FABP ve FASN ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 20. Anket verilerine göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Anket Verileri		n	A-FABP		FASN	
			Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
Gebelik Sayısı	Yok	8	1,88±0,55	0,251	4,00±0,00	0,250
	1-2	19	2,53±0,30		3,79±0,09	
	≥3	38	2,82±0,19		3,61±0,13	
Çocuk Sayısı	Yok	8	1,88±0,55	0,321	4,00±0,00	0,204
	1-2	45	2,69±0,18		3,71±0,09	
	≥3	12	2,83±0,37		3,50±0,26	
İlk Doğum Yaşı	<20yaş	9	2,22±0,43	0,055	3,56±0,34	0,987
	20-24 yaş	24	3,07±0,22		3,67±0,13	
	≥25yaş	21	2,48±0,26		3,71±0,12	
Menarş yaşı	< 12 yaş	30	2,37±0,26	0,218	3,80±0,11	0,149
	≥12 yaş	35	2,83±0,19		3,63±0,12	
Menopoz Yaşı	<50 yaş	22	3,00±0,26	0,336	3,78±0,15	0,143
	≥50 yaş	21	2,71±0,28		3,52±0,18	
Emzirme Durumu	Yok	10	1,80±0,49	0,064	3,90±0,10	0,322
	Var	55	2,76±0,16		3,67±0,09	

4.5.3. Antropometrik Verilere Göre A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

Antropometrik verilere göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması Tablo 21’de görülmektedir. Vücut kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi, bel çevresi ve bel kalça oranı açısından karşılaştırıldığında, A-FABP ve FASN ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 21. Antropometrik verilere göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Antropometrik Veriler		n	A-FABP		FASN	
			Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
Vücut Yağ Yüzdesi	<34	18	2,50±0,27	0,707	3,67±0,11	0,438
	34 - 40	21	2,71±0,29		3,67±0,17	
	≥40	26	2,62±0,27		3,77±0,13	
İç Organ Yağ Yüzdesi	1-9	43	2,60±0,18	0,963	3,72±0,09	0,721
	10-14	20	2,50±0,33		3,65±0,17	
	15-30	2	4,00±0,00		4,00±0,00	
Kas Yüzdesi	<24,1	17	2,47±0,36	0,228	3,65±0,19	0,759
	24.1 - 30.0	42	2,79±0,18		3,74±0,09	
	≥30.1	6	1,83±0,54		3,67±0,21	
Bel Çevresi (cm)	<88	15	2,40±0,32	0,364	3,80±0,11	0,794
	≥88	50	2,68±0,18		3,68±0,10	
Bel Kalça Oranı	<0.85	19	2,74±0,285	0,653	3,63±0,17	0,552
	≥0.85	46	2,57±0,193		3,74±0,09	

4.5.4. Reseptör Pozitifliği ve Patoloji Verilerine Göre Doku A-FABP ve FASN Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

Malign hasta grubundaki reseptör, kan ve lenf damarı invazyon durumu ile A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması Tablo 22’de görülmektedir. Toplam 47 malign hastanın 39’unda c-erbB2 pozitifliği değerlendirilirken, 44 hastada ER ve PR pozitifliği değerlendirmesi yapılabilmektedir. Reseptör pozitifliği açısından hem A-FABP hem de FASN ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 22. Reseptör pozitifliği, kan ve lenf ve damarı invazyon durumuna göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Reseptör Pozitifliği ve Damar İnvazyon Durumu		n	A-FABP		FASN	
			Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
ER Pozitifliği	Yok	9	2,44±0,41	0,441	3,67±0,33	0,506
	Var	35	2,69±0,22		3,83±0,07	
PR Pozitifliği	Yok	16	2,88±0,26	0,759	3,94±0,06	0,185
	Var	28	2,50±0,26		3,71±0,12	
c-erbB2 Pozitifliği	Yok	17	2,59±0,31	0,769	3,71±0,18	0,966
	Var	22	2,45±0,28		3,82±0,08	
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	18	2,39±0,35	0,571	3,83±0,00	0,832
	Var	29	2,69±0,22		3,79±0,00	
Lenf Damarı İnvazyonu	Yok	37	2,57±0,22	0,946	3,86±0,06	0,542
	Var	10	2,60±0,40		3,60±0,30	

Malign hastaların metastatik lenf nodu, tümör boyutu, evre, histolojik derece, nükleer derece ve mitoz derecesine göre A-FABP ve FASN ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Patoloji verilerine göre A-FABP ve FASN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Patoloji Verileri		n	A-FABP		FASN	
			Ort ± SH	p	Ort ± SH	p
Metastatik Lenf Nodu Sayısı (n=47)	Yok	34	2,65±0,22	0,691	3,88±0,06	0,310
	1-3	9	2,56±0,50		3,44±0,34	
	4-8	1	2,00±0,00		4,00±0,00	
	≥9	3	2,00±0,58		4,00±0,00	
Tümör Boyutu (cm) (n=35)	<1,9	24	2,67±0,26	0,228	3,79±0,08	0,324
	2-4,9	9	2,22±0,46		3,89±0,11	
	≥5	2	1,00±1,00		2,50±1,50	
	Var	10	2,60±0,40		3,60±0,30	
Evre (n=34)	I	12	2,67±0,39	0,683	3,75±0,13	0,722
	II	12	2,25±0,39		3,75±0,13	
	III	10	2,30±0,42		3,70±0,30	
Histolojik Derece (n=37)	I	7	2,29±0,52	0,397	3,71±0,18	0,613
	II	10	2,90±0,38		3,90±0,10	
	III	20	2,25±0,29		3,75±0,16	
Nükleer Derece (n=38)	I	0	0	0,422	0	0,133
	II	5	2,00±0,70		3,60±0,24	
	III	33	2,55±0,22		3,82±0,10	
Mitoz Derecesi (n=37)	I	19	2,63±0,29	0,607	3,84±0,09	0,987
	II	11	2,36±0,34		3,82±0,12	
	III	7	2,00±0,65		3,57±0,43	

4.6. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

4.6.1 Biyokimyasal Parametrelerin Benign ve Malign Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametrelerin benign ve malign hasta gruplarında karşılaştırmaları Tablo 24'te görülmektedir. Glukoz malign grupta benign gruptan daha yüksek olarak saptandı ($p=0,008$). Ayrıca adiponektin malign hastalarda benign hastalardan daha yüksek bulundu ($p=0,028$). İki grup arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 24. Biyokimyasal parametrelerin serum konsantrasyonlarının benign ve malign hasta gruplarında karşılaştırılması.

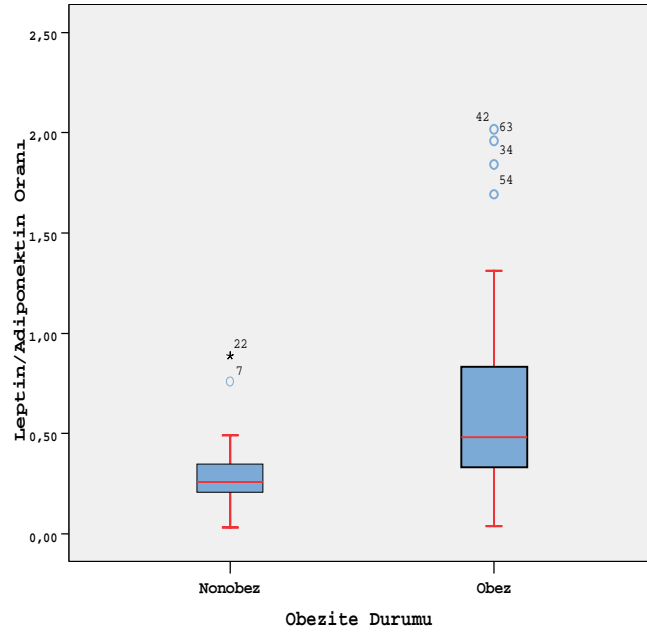
Biyokimyasal Parametreler	Benign (n=18) Ort \pm SH	Malign (n=47) Ort \pm SH	P
Glukoz (mg/dL)	79,8 \pm 2,6	91,0 \pm 2,3	0,008
İnsülin (μ IU/mL)	11,0 \pm 2,5	13,6 \pm 1,3	0,159
HOMA	2,15 \pm 0,49	3,14 \pm 0,31	0,065
Total kolesterol (mg/dL)	212,8 \pm 6,9	201,6 \pm 5,4	0,229
Trigliserid (mg/dL)	132,9 \pm 11,4	116,3 \pm 6,6	0,170
HDL kolesterol (mg/dL)	54,2 \pm 3,5	54,6 \pm 2,0	0,872
LDL kolesterol (mg/dL)	133,4 \pm 6,4	122,4 \pm 4,6	0,213
A-FABP (ng/mL)	34,2 \pm 5,3	35,3 \pm 3,3	0,524
Leptin (ng/mL)	5,31 \pm 0,86	6,50 \pm 0,71	0,491
Adiponektin (ng/mL)	11,16 \pm 1,41	16,08 \pm 1,36	0,028
L/A oranı	0,67 \pm 0,14	0,46 \pm 0,05	0,725
TNF alfa (pg/mL)	10,59 \pm 1,52	9,69 \pm 1,10	0,305

4.6.2. Biyokimyasal Parametrelerin Nonobez ve Obez Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi

Biyokimyasal parametrelerin serum konsantrasyonlarının nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırmaları Tablo 25'te görülmektedir. HDL kolesterol obez hastalarda nonobezlere göre daha düşük saptandı ($p=0,002$). Trigliserid ($p=0,032$) ve leptin ($p <0,0001$) konsantrasyonları obez hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Leptin/Adiponektin oranı nonobezlere göre obez hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Şekil 16). TNF alfa ise obezlerde nonobezlerden daha yüksek bulundu ($p=0,028$). İki grup arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı.

Tablo 25. Biyokimyasal parametrelerin nonobez ve obez hasta gruplarında karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	Nonobez (n=22) Ort \pm SH	Obez (n=43) Ort \pm SH	p
Glukoz (mg/dL)	88,6 \pm 2,7	87,6 \pm 2,5	0,589
İnsülin (μ IU/mL)	12,2 \pm 1,7688	13,2 \pm 1,5	0,787
HOMA	2,70 \pm 0,39	2,95 \pm 0,35	0,934
Total kolesterol (mg/dL)	212,4 \pm 7,5	200,7 \pm 5,4	0,228
Trigliserid (mg/dL)	106,2 \pm 9,9	128,5 \pm 6,9	0,032
HDL kolesterol (mg/dL)	62,4 \pm 3,0	50,5 \pm 1,8	0,002
LDL kolesterol (mg/dL)	128,3 \pm 6,6	124,0 \pm 4,6	0,637
A-FABP (ng/mL)	39,5 \pm 5,9	32,8 \pm 2,9	0,429
Leptin (ng/mL)	3,60 \pm 0,59	7,48 \pm 0,73	< 0,0001
Adiponektin (ng/mL)	13,10 \pm 1,2	15,54 \pm 1,5	0,755
L/A oranı	0,30 \pm 0,04	0,63 \pm 0,07	0,001
TNF alfa (pg/mL)	7,41 \pm 1,11	11,24 \pm 1,18	0,028



Şekil 16. Nonobez ve obez hastalarda Leptin/Adiponektin oranının karşılaştırması (p=0,001).

4.6.3. Biyokimyasal Parametrelerin Premenopozal ve Postmenopozal Dönemdeki Hasta Gruplarında Değerlendirilmesi

Serumda çalışılan biyokimyasal parametrelerin premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta gruplarında karşılaştırması Tablo 26'da görülmektedir. İki grup arasında biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 26. Biyokimyasal parametrelerin premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarında karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	Premenopozal (n=22) Ort±SH	Postmenopozal (n=43) Ort±SH	p
Glukoz (mg/dL)	86,6±2,9	88,6±2,4	0,682
İnsülin (µIU/mL)	14,5±2,1	12,0±1,4	0,279
HOMA	3,25±0,53	2,67±0,30	0,417
Total kolesterol (mg/dL)	196,3±6,5	208,9±5,7	0,190
Trigliserid (mg/dL)	110,4±7,9	126,3±7,6	0,233
HDL kolesterol (mg/dL)	54,8±2,8	54,4±2,1	0,824
LDL kolesterol (mg/dL)	119,7±5,4	128,4±4,9	0,197
A-FABP (ng/mL)	34,2±3,2	35,4±3,8	0,570
Leptin (ng/mL)	5,64±0,90	6,44±0,73	0,542
Adiponektin (ng/mL)	14,37±2,1	14,90±1,2	0,647
L/A oranı	0,52±0,09	0,52±0,06	0,729
TNF alfa (pg/mL)	7,76±1,15	11,0±1,19	0,142

Ayrıca reseptör pozitifliği durumu ile biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında, cerbB2 pozitifliği ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Adiponektin konsantrasyonu cerbB2 negatif olan grupta $17,9 \pm 1,9$ iken, pozitif olan grupta $11,8 \pm 1,4$ olarak bulundu ($p=0,014$).

Östrojen reseptörü pozitifliği ile TNF α düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. ER negatif olan grupta TNF α konsantrasyonu $6,74 \pm 2,65$ iken, pozitif olan grupta $10,58 \pm 1,29$ olarak bulundu ($p=0,047$).

4.7. KORELASYON ANALİZLERİ

Çalışmaya aldığımız hastalarda anket verileri, antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, A-FABP ve FASN ekspresyonlarının korelasyon analizleri yapılmıştır (Tablo 27, 28, 29).

4.7.1. Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

- Glukoz ile insülin orta derecede pozitif yönde korele olarak saptandı (Tablo 27).
- HDL kolesterol ile total kolesterol pozitif yönde güçlü, trigliserid ile negatif yönde orta derecede anlamlı korele idi.
- LDL kolesterol total kolesterol ile çok güçlü, HDL kolesterol ile orta derecede anlamlı pozitif yönde korele bulundu.
- L/A oranı ile trigliserid pozitif yönde orta derecede anlamlı korele olarak saptandı.
- Adiponektin glukoz ile pozitif yönde, trigliserid ile negatif yönde orta derecede anlamlı korele idi.
- Diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 27. Biyokimyasal parametrelerin korelasyonları.

	Glukoz	İnsülin	HOMA	Total kolesterol	Trigliserid	HDL kolesterol	LDL kolesterol	A-FABP	Leptin	Adiponektin	L/A oranı
Glukoz											
İnsülin	0,283 0,022										
HOMA	0,477 *	0,971 *									
Total kolesterol	0,199 0,112	0,154 0,222	0,200 0,111								
Trigliserid	0,014 0,912	0,018 0,885	0,028 0,825	0,148 0,240							
HDL kolesterol	0,135 0,282	-0,107 0,395	-0,060 0,633	0,517 *	-0,424 *						
LDL kolesterol	0,137 0,276	0,226 0,070	0,241 0,053	0,911 *	0,113 0,371	0,283 0,022					
A-FABP	-0,114 0,366	-0,097 0,443	-0,101 0,424	-0,121 0,338	0,017 0,895	-0,050 0,692	-0,122 0,333				
Leptin	0,121 0,336	0,176 0,160	0,160 0,203	0,027 0,830	0,086 0,495	0,046 0,715	-0,010 0,939	-0,154 0,221			
Adiponektin	0,284 0,022	-0,031 0,808	0,006 0,964	-0,113 0,371	-0,397 0,001	0,189 0,132	-0,083 0,510	0,053 0,675	0,200 0,110		
L/A oranı	-0,093 0,463	0,200 0,111	0,159 0,205	0,044 0,727	0,359 0,003	-0,138 0,272	0,007 0,955	-0,186 0,139	0,737 *	-0,460 *	
TNF alfa	0,182 0,146	-0,014 0,913	0,021 0,868	0,101 0,423	0,100 0,429	-0,149 0,236	0,158 0,209	0,144 0,254	-0,132 0,295	0,021 0,869	-0,135 0,282

* p<0,0001

4.7.2. Antropometrik Veriler, Anket verileri, A-FABP ve FASN Ekspresyonları İle Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

- Yaş glukoz ve TNF- α ile pozitif yönde orta derecede anlamlı korele idi. (Tablo 28).
- Vücut ağırlığı ile leptin ve L/A oranı arasındapozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı
- VKİ ile trigliserid, leptin ve L/A oranı orta derecede ve pozitif yönde, HDL kolesterol ile ise negatif yönde ve orta derecede anlamlı korele idi.
- Vücut yağ yüzdesi ile trigliserid, leptin ve L/A oranı pozitif yönde; HDL kolesterol ise negatif yönde ve orta derecede anlamlı korele idi.
- İç organ yağ yüzdesi ile trigliserid ve L/A oranı orta derecede, leptin güçlü ve pozitif yönde; HDL kolesterol ise negatif yönde orta derecede anlamlı korele idi.
- Kas yüzdesi ile trigliserid, leptin, L/A oranı negatif yönde; HDL kolesterol ile pozitif yönde ve orta derecede anlamlı korele bulundu.
- Bel çevresinin trigliserid, leptin ve L/A oranı ile pozitif yönde, HDL kolesterol ile negatif yönde ve orta derecede anlamlı korele olduğu saptandı. Kalça çevresi ile trigliserid, leptin, ve L/A oranı pozitif yönde ve orta derecede anlamlı korele bulundu. BKO ile leptin arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı.
- Gebelik sayısı ile trigliserid pozitif yönde orta derecede anlamlı korele idi.
- İlk doğum yaşı ile TNF- α arasında negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı.
- Tümör boyutu ile total kolesterol, LDL kolesterol ve leptin arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı.
- FASN ekspresyonu ile leptin ve L/A oranı arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı.
- A-FABP ile biyokimyasal parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 28. Yaş, antropometrik veriler, anket verileri, A-FABP ve FASN ekspresyonları ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.

	Glukoz	İnsülin	HOMA	Total kolesterol	Trigliserid	HDL kolesterol	LDL kolesterol	A-FABP	Leptin	Adiponektin	L/A oranı	TNF alfa
Yaş	0,271 0,029	-0,060 0,634	0,008 0,952	0,114 0,368	0,214 0,086	-0,164 0,191	0,141 0,262	0,010 0,936	0,211 0,092	0,176 0,161	0,027 0,830	0,259 0,037
Vücut Ağırlığı	0,008 0,950	0,046 0,717	0,017 0,893	-0,051 0,684	0,155 0,218	-0,137 0,278	0,001 0,994	-0,090 0,474	0,424 *	0,194 0,121	0,250 0,044	0,104 0,410
VKI	0,122 0,335	0,176 0,162	0,160 0,203	-0,017 0,896	0,302 0,014	-0,276 0,026	0,047 0,713	-0,123 0,329	0,456 *	0,100 0,430	0,333 0,007	0,190 0,129
Vücut yağ yüzdesi	0,119 0,346	0,112 0,373	0,108 0,390	-0,142 0,259	0,368 0,003	-0,282 0,023	-0,103 0,415	-0,134 0,286	0,480 *	0,004 0,976	0,407 0,001	0,230 0,065
İç organ yağ yüzdesi	0,147 0,242	0,120 0,340	0,120 0,340	0,028 0,823	0,280 0,024	-0,253 0,042	0,087 0,493	-0,140 0,267	0,497 *	0,052 0,682	0,400 0,001	0,230 0,066
Kas yüzdesi	-0,131 0,298	-0,183 0,146	-0,183 0,145	0,118 0,349	-0,337 0,006	0,315 0,011	0,062 0,624	0,169 0,178	-0,266 0,032	0,078 0,539	-0,284 0,022	-0,231 0,065
Bel çevresi	0,194 0,122	0,193 0,124	0,187 0,135	0,025 0,841	0,338 0,006	-0,290 0,019	0,108 0,393	-0,167 0,184	0,451 *	0,167 0,184	0,327 0,008	0,233 0,062
Kalça çevresi	0,117 0,354	0,181 0,149	0,154 0,222	0,100 0,428	0,352 0,004	-0,243 0,051	0,187 0,136	-0,231 0,064	0,423 *	0,091 0,471	0,331 0,007	0,188 0,133
Bel kalça oranı	0,167 0,183	0,094 0,458	0,117 0,352	-0,166 0,188	0,167 0,183	-0,231 0,064	-0,124 0,324	0,032 0,802	0,269 0,030	0,190 0,130	0,179 0,154	0,193 0,123
Gebelik sayısı	0,146 0,273	-0,025 0,852	-0,004 0,978	-0,053 0,694	0,333 0,011	-0,164 0,217	-0,064 0,633	0,140 0,295	0,192 0,148	0,229 0,084	0,050 0,711	0,146 0,275
Çocuk sayısı	0,239 0,070	-0,049 0,712	-0,016 0,903	-0,078 0,562	0,218 0,100	-0,178 0,181	-0,093 0,489	-0,145 0,277	0,090 0,502	0,222 0,095	-0,072 0,591	0,138 0,301
İlk Doğum Yaşı	-0,213 0,112	-0,010 0,943	-0,040 0,768	0,062 0,644	-0,121 0,369	0,146 0,277	0,032 0,812	0,252 0,059	-0,014 0,919	-0,050 0,709	-0,040 0,770	-0,349 0,008
Tümör boyutu	0,162 0,353	-0,010 0,955	0,049 0,780	-0,364 0,032	0,057 0,743	-0,180 0,300	-0,409 0,015	-0,019 0,912	-0,392 0,020	-0,268 0,119	-0,127 0,468	-0,075 0,670
A-FABP ekspresyonu	-0,138 0,274	-0,052 0,682	-0,081 0,520	-0,133 0,289	0,034 0,789	-0,129 0,304	-0,093 0,463	-0,122 0,334	0,092 0,465	-0,055 0,662	0,092 0,465	0,083 0,512
FASN ekspresyonu	-0,045 0,722	0,072 0,569	0,033 0,794	-0,131 0,298	0,073 0,565	-0,128 0,309	-0,107 0,396	-0,053 0,678	0,263 0,034	-0,075 0,554	0,245 0,049	-0,228 0,068

* p<0,0001

4.7.3. Antropometrik Veriler, Anket Verileri, A-FABP ve FASN Ekspresyonları Arasındaki Korelasyonlarının Değerlendirilmesi.

•Yaş VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, bel ve kalça çevresi ile pozitif yönde orta derecede anlamlı korele bulundu (Tablo 29).

•Vücut yağ yüzdesi vücut ağırlığı ile güçlü, VKİ ile çok güçlü derecede pozitif yönde korele idi.

•İç organ yağ yüzdesi ile vücut ağırlığı, VKİ ile güçlü, vücut yağ yüzdesi ise orta derecede pozitif yönde korele olarak saptandı.

• Kas yüzdesi ile VKİ güçlü, vücut yağ yüzdesi ile çok güçlü, vücut ağırlığı ve iç organ yağ yüzdesi ile orta derecede anlamlı ve negatif yönde korele bulundu.

•Bel çevresi ile VKİ, iç organ yağ yüzdesi çok güçlü, vücut ağırlığı ve vücut yağ yüzdesi ile güçlü ve pozitif yönde korele iken kas yüzdesi negatif yönde orta derecede anlamlı korele olarak saptandı.

•Kalça çevresi ile vücut ağırlığı, VKİ, iç organ yağ yüzdesi, bel çevresi çok güçlü; vücut yağ yüzdesi ile güçlü derecede, kas yüzdesi ile orta derecede anlamlı pozitif yönde korele idi.

•Bel kalça oranı ile vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kalça çevresi orta derecede ayrıca bel çevresi güçlü derecede pozitif yönde; kas yüzdesi ile ise negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon saptandı.

•Gebelik sayısı vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresi ile pozitif yönde orta derecede, ayrıca kas yüzdesi ile negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon bulundu.

•Çocuk sayısı VKİ, iç organ yağ yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresi ile pozitif yönde orta derecede anlamlı korele olarak saptandı.

•İlk doğum yaşı ile VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, bel çevresi negatif yönde orta derecede anlamlı olarak korele bulundu.

•Tümör boyutu ile kas yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresi negatif yönde orta derecede anlamlı olarak korele bulundu.

•A-FABP ve FASN ekspresyonları ile antropometrik veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 29. Yaş, antropometrik veriler, anket verileri, A-FABP ve FASN ekspresyonları arasındaki korelasyonlar.

	Vücut Ağırlığı	VKI	Vücut yağ yüzdesi	İç organ yağ yüzdesi	Kas yüzdesi	Bel çevresi	Kalça çevresi	Bel kalça oranı
Yaş	0,163 0,195	0,349 0,004	0,308 0,013	0,588 *	-0,228 0,068	0,383 0,002	0,340 0,006	0,177 0,159
VKI	0,864 *							
Vücut Yağ Yüzdesi	0,633 *	0,782 *						
İç Organ Yağ Yüzdesi	0,744 *	0,869 *	0,683 *					
Kas Yüzdesi	-0,326 *	-0,509 *	-0,835 *	-0,468 *				
Bel Çevresi	0,736 *	0,844 *	0,632 *	0,795 *	-0,450 *			
Kalça Çevresi	0,754 *	0,793 *	0,585 *	0,794 *	-0,421 *	0,881 *		
Bel Kalça oranı	0,326 0,008	0,475 *	0,404 0,001	0,363 0,003	-0,306 0,013	0,664 *	0,287 0,020	
Gebelik Sayısı	0,280 0,033	0,327 0,012	0,384 0,003	0,397 0,002	-0,309 0,018	0,393 0,002	0,315 0,016	0,231 0,081
Çocuk Sayısı	0,212 0,109	0,294 0,025	0,216 0,104	0,317 0,015	-0,130 0,330	0,362 0,005	0,347 0,008	0,083 0,538
İlk Doğum Yaşı	-0,243 0,069	-0,331 0,012	-0,324 0,014	-0,326 0,013	0,230 0,085	-0,295 0,026	-0,260 0,051	-0,180 0,182
Tümör Boyutu	-0,286 0,096	-0,193 0,266	0,131 0,452	-0,239 0,166	-0,352 0,038	-0,380 0,024	-0,365 0,031	-0,210 0,226
A-FABP Ekspresyonu	-0,122 0,332	-0,028 0,823	0,001 0,996	0,084 0,507	-0,111 0,380	0,015 0,908	0,024 0,851	-0,004 0,972
FAS Ekspresyonu	0,025 0,842	0,025 0,845	0,103 0,416	-0,058 0,647	-0,076 0,549	-0,070 0,579	-0,074 0,558	-0,035 0,779

* p<0,0001

4.8. A-FABP VE FASN'A AİT İMMUNOHİSTOKİMYASAL GÖRÜNTÜLER

Tez çalışmasına aldığımız hastalardan, A-FABP ve FASN ekspresyonlarının sitoplazmik boyanma yaygınlığına verilen puana göre düşük ve yüksek ekspresyon olan birer örnek aşağıda verilmiştir (Şekil 17, 18, 19 ve 20).

4.8.1. A-FABP Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi

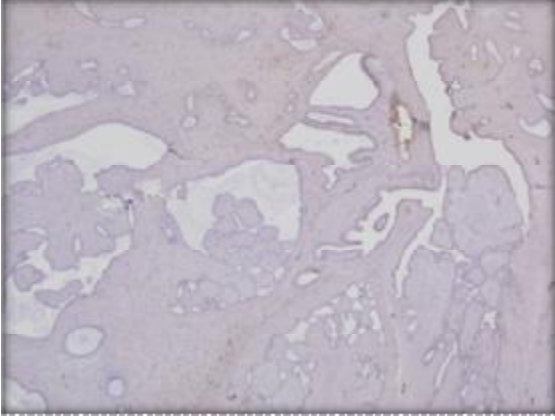
A-FABP ekspresyon skoru 1 olarak değerlendirilen bir hastanın immunohistokimya preparatı Şekil 17'de görülmektedir.

A-FABP ekspresyon skoru 4 olarak değerlendirilen bir hastanın immunohistokimya preparatı Şekil 18'de görülmektedir.

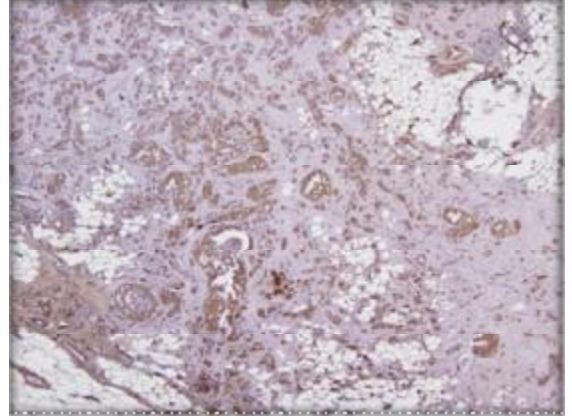
4.8.2. FASN Ekspresyonunun İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi

FASN ekspresyon skoru 1 olarak değerlendirilen bir hastanın immunohistokimya preparatı Şekil 19'da görülmektedir.

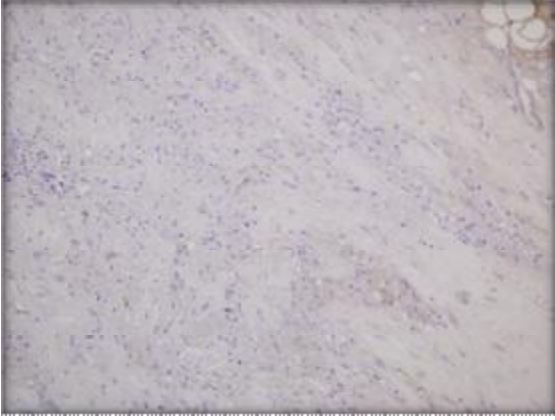
FASN ekspresyon skoru 4 olarak değerlendirilen bir hastanın immunohistokimya preparatı Şekil 20'de görülmektedir.



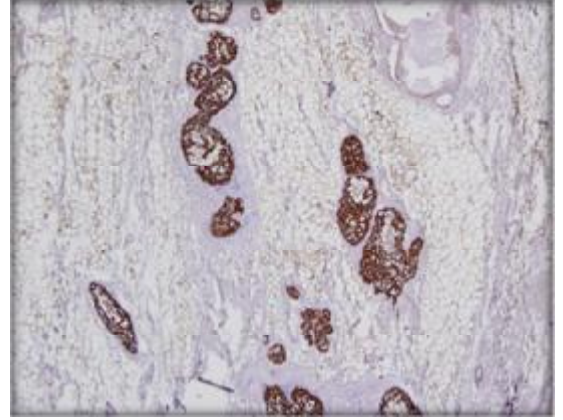
Şekil 17. Düşük A-FABP skoru olan preparat.
(Boyanma yaygınlığı skoru=1) (x40 büyütme)



Şekil 18. Yüksek A-FABP skoru olan preparat.
(Boyanma yaygınlığı skoru=4) (x40 büyütme)



Şekil 19. Düşük FASN skoru olan preparat.
(Boyanma yaygınlığı skoru=1) (x100 büyütme)



Şekil 20. Yüksek FASN skoru olan preparat.
(Boyanma yaygınlığı skoru=4) (x40 büyütme)

5.TARTIŞMA

Meme kanseri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci sıradaki nedenidir (1-4, 6). Meme kanseri etiyojisinde genetik, yaş, cinsiyet, radyasyon, obezite, hormonal ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (2). En önemlileri kadın olmak ve ileri yaştır (32-33). Meme kanseri erkeklere göre kadınlarda 100 kat daha sık görülmektedir ve yaş artışı meme kanseri gelişimi için tek başına en önemli risk faktörüdür. İnsidans hızı 45-50 yaş civarında belirgin bir şekilde artarken, 75-80 yaş civarında azalır (33). Çalışmamızda benign hasta grubu ile malign hasta grubu arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Erken menarş ve geç menopoz uzamış östrojen maruziyeti nedeniyle meme kanseri riskindeki artıştan sorumlu olan reproduktif faktörlerdir (32-33, 118). Serum östrojen düzeylerindeki değişimlerin meme kanseri riskinde farklılığa neden olabileceği gösterilmiştir (79). Meme kanserlerinin yaklaşık %60'ı hormon bağımlıdır ve büyüme, progresyon, ayrıca invaziv ve metastatik fenotipin gelişmesi için östrojenlerin varlığına ihtiyaç duyarlar (119). Mantzoros ve ark.'larının (58) çalışmasında kontrollerle karşılaştırıldığında menarş yaşı erken olanlar ve menopoz yaşı geç olanların yüzdesinin meme kanserli hastalarda daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca nulliparite ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma (58) ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da menarş yaşı 12'nin altında olanların yüzdesi malign grupta benign gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Sonucumuz erken menarşın meme kanseri riskini arttırdığı bilgisine katkıda bulunmaktadır.

Bourquist ve ark.'ları (120) hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda yaptıkları prospektif çalışmada 248 meme kanserli hastayı değerlendirmişlerdir. Meme kanseri hastalarının kontrollere göre daha yaşlı oldukları, ilk doğum yaşı ve menopoza girme yaşı geç olanların meme kanserli grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. Antropometrik ölçüm kuantilleri yüksek olan hastalarda invaziv meme kanseri insidansının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da menopoza geç yaşta girenlerin yüzdesi malign hasta grubunda daha fazla idi. Sonucumuz, bu çalışma ve literatür bilgileriyle uyumlu olarak geç menopoz ve uzamış östrojen maruziyeti ile meme kanseri riskinin arttığını desteklemektedir.

İlk doğum yaşının geç olması ve nulliparitenin meme kanseri riskine etkileriyle ilişkili çeşitli çalışmalar vardır. Polly ve ark.'larının (121) yaptıkları 23382 kadının katıldığı çalışmada, ilk doğum yaşının geç olmasının (≥ 30 yaş) meme kanserinin tüm histolojik alt tiplerinin artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nulliparlar ile ilk doğumunu 20 yaşın altında yapanlar karşılaştırıldığında, nulliparitenin duktal ve lobüler karsinom riskindeki artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Talley ve ark.'larının (122) çalışmasında ilk doğum yaşı, gebelik sayısı ve çocuk sayısı açısından premenopozal ve postmenopozal dönemdeki invaziv duktal meme kanseri olan kadınlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda nulliparite ve ilk doğum yaşı açısından benign ve malign hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bizim nulliparite açısından bulduğumuz sonuçla uyumlu olan çalışmalar (58) mevcuttur. İlk doğum yaşı küçük olanlarda inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca ilk doğum yaşını VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi ve bel çevresi ile negatif yönde korele bulduk. İlk doğum yaşı küçük olanlarda yağlanma artışının adipoz dokudan sekrete edilen TNF- α düzeylerindeki yüksekliğe neden olabileceğini düşünüyoruz.

Maccio ve ark.'ları (119) ER pozitifliği olan meme kanserli hastalarda VKİ, leptin ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α ile patoloji verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında postmenopozal kadınların daha obez olduklarını saptamışlardır. Leptin ile VKİ menopoz durumundan bağımsız şekilde pozitif ilişkili bulunmuştur. TNF α hem premenopozal hem de postmenopozal grupta kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, bu yayınlara uyumlu olarak TNF- α düzeyleri ER pozitifliği olan hastalarda ER negatif olanlara göre daha yüksek saptandı. ER pozitif hastalardaki TNF- α yüksekliği sonucumuz, TNF- α 'nın aromataz aktivitesini attırarak östrojen sentezini etkilediği bilgisini desteklemektedir (79, 119).

Östrojen sentezi premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklılık gösterir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda östrojenlerin esas kaynağı overlerdir. Postmenopozal dönemde ise östrojenler androjenlerin periferik aromatisasyonu ile yağ dokuda sentezlenir (16, 60, 79). Menopozdan sonra, obeziteyle ilişkili postmenopozal meme kanseri riski ve ilerlemesine katkıda bulunan esas faktör olarak dikkate alınması gereken yağ doku, C19 steroid olan androstenedionun aromatisasyonu ile elde edilen dolaşımdaki östron ve östradiolün kaynağı olarak görev yapar (13, 60). Aromataz yağ dokuda, memede ve tümör

dokusunda bulunabilen kompleks bir enzimdir. Östrojen üretiminin bu mekanizması meme tümörlerinde dolaşımdakinden yaklaşık 10 kat daha fazla lokal östrojen düzeylerine yol açabilir. Ayrıca adipositlerden salgılanan TNF alfa ve IL-6, aromataz üretimini arttırarak otokrin ve parakrin rolüne etki eder ve direkt olarak östrojen sentezi artışı ile ilişkilidir (79, 119). İnsülin, IGF-1 ve leptinin de aromataz aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (1). Mitojenik etkileri olduğu bilinen östrojenler hücrelerde genetik instabilite, direkt veya indirekt serbest radikal aracılı DNA hasarı ve mutajenik etki oluşturabilirler. Bu etkilerde en önemli mekanizmanın proliferatif etki olduğu ileri sürülmektedir (41). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak obez hastalarda TNF alfa ve leptin konsantrasyonlarını daha yüksek bulduk. Bizim sonucumuz obezitenin kronik inflamatuvar bir süreç olduğu, obezlerde yağ dokuda makrofaj infiltrasyonu nedeniyle TNF- α , IL-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının arttığı bilgisine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca obez olan hastaların yüzdesi diğer çalışmalarda da olduğu gibi (22, 119) postmenopozal grupta daha fazla idi. Leptinin ve TNF- α 'nın aromataz aktivitesini arttırdığı bilgisi ve postmenopozal kadınlarda obezite oranını daha yüksek saptamamız nedeniyle bu ilişkinin östrojen üzerinden olduğunu düşünüyoruz.

Meme kanseri karakteristikleri ve demografik veriler ırklar arasında farklılık gösterir. Menes ve ark.'larının (123) farklı etnik gruplardaki kadınlarda yaptıkları çalışmada, Asyalı kadınlarda reproduktif risk faktörleri ile östrojen pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Patoloji verilerindeki farklılıkların etnik gruplar arasındaki genetik yatkınlığın yanı sıra reproduktif risk profilindeki farklılığa da bağlı olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda reseptör pozitifliği ile anket ve patoloji verilerini karşılaştırdığımızda, ER pozitif olan grupta kan damarı invazyonu negatifliği daha fazla bulundu. Ayrıca PR negatif olan grupta lenf damarı invazyonu pozitifliği yüzdesi daha fazla bulundu. Bu sonuçlar hormon reseptör pozitifliğinin meme kanserinde daha iyi prognoz ile ilişkisi olduğu bilgisine uymaktadır.

Menstrüel siklus periyodundaki östrojen düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle premenopozal dönemdeki kadınlardan elde edilen sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu yüzden postmenopozal dönemdeki kadınlarda yapılan çalışmalara odaklanılmıştır (79). Meme kanseri patogenezinde obezite ve östrojenlerin etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir (58).

Meme Kanseri Etiyolojisinde Diyet ve Hormonlar adlı prospektif çalışmada (79), östradiol düzeylerinin tertilleri değerlendirildiğinde, postmenopozal meme kanseri ile östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak yaşa göre düzeltme yapıldığında olgu ve kontrollerin östradiol ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Key ve ark.'ları (118), dokuz prospektif çalışmadan aldıkları verileri meta analizde değerlendirmişlerdir. Bu meta analizde postmenopozal dönemdeki kadınlardan seks hormon düzeyi yüksek olanların, seks hormon düzeyi düşük olanlardan iki kat daha fazla meme kanseri riski taşıdıkları gösterilmiştir. Çalışmamızda östrojen düzeylerini değerlendirmedik. Ancak malign grupta menopoza 50 yaşın üzerinde girenlerin oranının daha fazla olması literatürdeki uzamış östrojen maruziyeti ve östrojenlerin mitojenik etkileri olduğu bilgisini desteklemektedir.

Meme kanseri premenopozal dönemdekilerle karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir (1). Premenopozal dönemde gençlerde görülen meme kanserlerinin postmenopozal dönemde olanlara göre daha kötü prognostik profil (negatif steroid hormon reseptörü ve hücrel proliferasyon hızında artma) gösterdiği rapor edilmiştir. (122, 124). Meme kanserlerinin yaklaşık %11'i otuzbeş yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir. Genç kadınlarda en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Anne karnında hormon maruziyeti ile meme kanseri ilişkisinin erken yaşta kanser olanlarda daha güçlü olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bulunmuştur (124).

Talley ve ark.'larının (122) invaziv duktal karsinomu olan 100 premenopozal ve 100 postmenopozal dönemdeki hastayı karşılaştırdıkları çalışmada, premenopozal hastaların daha yüksek histolojik derece ve ER negatifliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Premenopozal hastaların çoğunluğunun beyaz ırktaki kadınlardan oluştuğu bu çalışmada ayrıca, tümör boyutu 2cm'nin altında olanlar, lenf nodu negatif olanlar ve evre I'deki hasta yüzdelerinin postmenopozal dönemdeki kadınlarda anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda reseptör durumu ve diğer patoloji verileri açısından premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda farklılık bulunmadı. Ancak Talley ve ark.'larının (122) çalışmasıyla uyumlu olarak tümör boyutu 1,9cm'den küçük olan hastaların çoğunluğu postmenopozal dönemde idi. Tümör boyutu büyük olan hastaların çoğunun premenopozal dönemde olması ve bu grupta yaş ortalamasının daha genç olması gençlerde görülen meme kanserlerinin daha agresif seyrettiği bilgisi ile de uyumludur. Bu sonuç kısmen gençlerde

kalıtsal meme kanseri görülme sıklığının fazla olması ve anne karnındaki östrojen maruziyeti ile açıklanabilir. Ayrıca premenopozal ve postmenopozal hastalar obezite durumlarına göre sınıflandırıldıktan sonra yapılan analizde tümör boyutu açısından gruplar arası farklılığa rastlanmadı. Tümör boyutunun premenopozal hastalarda daha yüksek olmasının obeziteden bağımsız olarak ortaya çıktığını düşünüyoruz.

Obezite meme kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Obez kadınlarda genellikle premenopozal dönemden daha çok postmenopozal dönemdeki meme kanseri riski artmıştır (1, 22). Obezite ve meme kanserinin karmaşık ilişkisi premenopozal ve postmenopozal dönemde farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda premenopozal dönemde obezitenin meme kanserine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir (44). Premenopozal kadınlardaki bu etkinin obezlerde anovulatuvar ve düzensiz menstrüel sikluslar görülmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Progesteron düzeylerinde veya östrojen maruziyetinde azalma nedeniyle premenopozal obez kadınlardaki meme kanseri ilişkisi zıt yönde olabilir (125).

Menopozun ardından gelişen kilo artışı ve obezite postmenopozal dönemdeki kadınlarda meme kanseri için en önemli risk ve prognostik faktörler olarak bilinmektedir (119). Postmenopozal meme kanseri ile obezitenin ilişkisini açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Postmenopozal zayıf kadınlara göre obez postmenopozal kadınlarda dolaşımda androjenlerin periferik aromatisasyonu ile oluşan östrojen konsantrasyonları daha yüksektir (16). Hücrelerin insüline cevabında bozulma veya insülin direncinin sonucu olarak oluşan hiperinsülinemi normal kilolu olanlara göre aşırı kilolu ve obez kadınlarda daha sık görülmektedir. İnsülinin normal meme dokusunda ve meme kanseri hücre hatlarında hücre proliferasyonunu uyardığı ayrıca hayvan modellerinde eksojen insülin verilmesinin meme tümörlerinde büyümeyi başlattığı gösterilmiştir (16, 126). Hasta grubunu oluştururken diyabeti olan ve antidiyabetik ilaç kullananları çalışma dışı bıraktık. Çalışmamızda malignite, obezite ve menopoz durumu açısından gruplar arasında insülin ve HOMA indeksi sonuçlarında farklılık saptanmamasının dışlama kriterlerinin doğal sonucu olabileceğini düşünüyoruz. Meme kanserli hastalarda menopoz durumundan bağımsız olarak önceden var olan obezite ve meme cerrahisi sonrasında kilo alımının kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (69). Postmenopozal dönemdeki kadınlarda vücut kütle indeksi, kilo, bel kalça oranı gibi obezite ölçümleri meme kanseri gelişme riski ile pozitif ilişkilidir (127)

Obezitenin varlığı yeni tanı almış meme kanseri hastalarında büyük tümör boyutu, yüksek histolojik derece ve aksiller lenf nodlarının metastatik tutulumunu içeren kötü prognozun patolojik karakteristikleri ile ilişkilidir (128). Obezlerdeki kötü prognoz tanı anındaki hastalığın daha agresif olmasına, tedavi başarısızlığına ve kısmen hastalığın saptanmasında gecikmeye bağlı olabilir (113, 127). Ayrıca obezite bozulmuş hücrel bağışıklık ve yüksek östrojen düzeyleri nedeniyle metastatik hastalığın gelişmesine katkıda bulunur (127).

Protani ve ark.'larının (14) yaptıkları 43 çalışmadan alınan verilerin değerlendirildiği meta analizde, nonobezlere göre obez meme kanserli hastalarda yaşam süresinin daha kısa olduğu ve obez kadınlar arasında ölüm oranı hızında %33 artış olduğu gösterilmiştir. Porter ve ark.'larının (128) yaptığı 519 hastanın katıldığı çalışmada, normal kilolu olanlarla karşılaştırıldığında aşırı kilolu ve obez hastalarda invaziv meme kanseri görülme sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca agresif patolojik özelliklerden lenf nodu metastazı, grade ve TNM evresinin ilerlemiş olması obez kadınlarda daha sık olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar nonobez ve obez grup olarak sınıflandırılıp, patoloji verilerinden metastatik lenf nodu, tümör boyutu, evre, histolojik derece, nükleer ve mitoz dereceleri açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak nonobez ve obez gruplar, kan ve lenf damarı invazyonları açısından karşılaştırıldıklarında, lenf damarı invazyonu varlığı obez grupta nonobez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımızdaki meme kanserinde prognostik faktör olan lenf damarı invazyonu pozitifliği, obezlerde prognozun daha kötü seyrettiği bilgisine katkıda bulunmaktadır.

Yapılan çalışmaların çoğunda obeziteyi tanımlamak için VKİ hesaplaması kullanılmaktadır. Ancak VKİ'nin metabolik strese cevabı öngörmede doğruluğunun çok iyi olmadığı, yağlanma durumunu değerlendirmede yeterli olmadığı sadece boy ve kilo ilişkisi durumunu gösterdiği öne sürülmüştür (14). Ayrıca VKİ'nin kilo ile ilişkili yağ kütlesi ve yağ lokalizasyonu (santral/periferal) ayrımını iyi yapamadığı ve yağ kütlesi fazlalığı olanlarda tutarlılık göstermediği düşünülmektedir (120). Menopoz durumuna göre dikkate alındığında ise VKİ ile meme kanseri riski ilişkisinin değişebildiği bilinmektedir. Meme kanseri riski premenopozal dönemdeki kadınlarda VKİ ile ters orantılı iken, postmenopozal dönemde güçlü bir şekilde pozitif ilişkilidir (71). Bel kalça oranı kullanılan çalışmalarda ise bu oranın metabolik ve hormonal değişiklikler, ayrıca santral obezite ile ilişkili olduğu ve meme kanseri

riskini öngörmede kullanılabileceği rapor edilmiştir (120). Meme kanseri riskinde yağ depolarının değerlendirilmesinde ideal yöntem olarak manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi önerilmektedir. Ancak bu yöntemler pahalı olduğundan onun yerine bel veya bel kalça oranı ölçümleri kullanılabileceği bildirilmiştir (71). Bu bilgileri değerlendirerek çalışmamızda tüm hastaların sadece VKİ hesaplaması değil aynı zamanda vücut kompozisyonu, bel çevresi, kalça çevresi ve bel kalça oranı ölçümleri yapılmıştır.

Pinhero ve ark.'larının (46) çalışmasında, meme kanseri olan 473 kadın hastada hormon reseptör durumu ile VKİ, bel ve kalça çevresi ayrıca bel kalça oranı ilişkisi incelenmiştir. Hastaların çoğunluğunda santral obezite (bel çevresi ≥ 88 cm, BKO $\geq 0,85$) saptandığı rapor edilmiştir. Ancak hem premenopozal hem de postmenopozal dönemdeki hastalarda vücut kütle indeksi, bel çevresi ve bel kalça oranı ile hormon reseptör durumu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların menopoz ve obezite durumu, bel çevresi ve bel kalça oranına göre hormon reseptör pozitifliği durumlarını karşılaştırdığımızda, bahsettiğimiz yayınlı uyumlu şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ayrıca malign hasta grubu ile benign grup karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, kas yüzdesi ve bel çevresi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bazı yayınlarda VKİ ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar olsa da, bizim sonucumuz VKİ ile meme kanseri arasında ilişki saptamayan çalışmalarla (58, 129-130) uyumludur. Ancak benign hastalara göre malign hasta grubunda bel kalça oranı 0,85 ve üzerinde olan hastaların yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak saptandı. Bu sonuçlarımıza dayanarak santral obezite göstergesi olan bel kalça oranının meme kanseri riskinin belirlenmesinde daha iyi bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

Harvie ve ark.'larının (71) premenopozal ve postmenopozal dönemdeki meme kanserli kadınlarda yapılan beş kohort ve üç olgu kontrol çalışmasını değerlendirdikleri meta analizde antropometrik ölçümlerin karşılaştırması yapılmıştır. Premenopozal kadınlarda özellikle santral obezitenin meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (71). Bizim çalışmamızda antropometrik veriler premenopozal ve postmenopozal dönemdeki hastalarda karşılaştırıldığında, premenopozal dönemdeki hastaların çoğunda iç organ yağ yüzdesini normal düzeyde bulduk. Benign ve malign grup arasında menopoz durumu açısından anlamlı

farklılık saptanmamış olmasının nedeni premenopozal hastalarda meme kanseri için risk faktörü olarak bilinen santral obezite bulunmaması olabilir.

Hou ve ark.'ları (72) VKİ ve bel çevresinin postmenopozal meme kanserli kadınlarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. MacInnis ve ark.'larının (131) çalışmasında postmenopozal kadınlarda yağsız kütle, yağ kütlesi ve santral obezite ile meme kanseri oranı arasında pozitif ilişkili bulunmuştur. Ancak menopoz başlangıcı 15 yıldan daha az süre olanlarda vücut kütlesi ile meme kanseri riski arasında ilişki bulunmaz iken, menopozdan sonra 15 yıldan daha fazla süre geçenlerde riskin belirgin bir şekilde arttığı ve sonrasında sabit kaldığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda hastalara uyguladığımız ankette menopoz durumunu sorguladık ancak hastaların kaç yıldan beri menopozda oldukları ile ilgili bilginiz yok. Postmenopozal dönemdeki hastalarda VKİ 25 ve üzerinde olan hastaların yüzdesi ve iç organ yağ yüzdesi premenopozal olanlara göre daha yüksekti. Ancak malignite durumu ile menopoz durumu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulmamamızın nedeni menopoz süresi ile ilgili olabilir.

HDL kolesterolün meme kanseri riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (125, 132). Ancak HDL kolesterol ve hipertrigliserideminin meme kanserindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Obezitede leptin, insülin, IGF-1 ve östrojen konsantrasyonlarındaki artışın yanı sıra lipid profili de etkilenir. Obezlerde metabolik sendrom komponentlerinden dislipidemi (HDL kolesterolde azalma ve hipertrigliseridemi), abdominal obezite, glukoz toleransında bozulma ve hipertansiyon görülmektedir (125). Obez grupta trigliserid, nonobez grupta ise HDL kolesterol konsantrasyonlarını yüksek bulduk. Ayrıca literatür bilgileri ile uyumlu olarak lipid parametrelerinin vücut kompozisyonu ölçümleri ile korele olduğunu saptadık.

HDL kolesterolün meme tümörü hücre hattında proliferasyonu uyardığı belirtilmektedir (125, 132). Ancak HDL kolesterol ve meme kanser ilişkisini açıklamak için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Sung ve ark.'ları (132) premenopozal ve postmenopozal dönemdeki 711 kadında mamografik dansite ile lipid profili ilişkisini araştırdıkları çalışmada, HDL kolesterol ile dansite artışı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin postmenopozal olan kadınlarda daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca premenopozal kadınlarda LDL kolesterol ve trigliserid ile mamografik dansite arasında zıt ilişki saptanmıştır. Kim ve ark.'ları (125) yüksek HDL kolesterol düzeylerinin premenopozal

meme kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak sadece vücut kütle indeksi 23'ün altında olan premenopozal kadınlarda HDL kolesterol ile meme kanseri arasında zıt ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda lipid parametrelerini malignite ve menopozal duruma göre karşılaştırdığımızda farklılık bulamadık.

Hou ve ark.'larının (72) çalışmasında, HDL kolesterol sağlıklı kontrollerde, trigliserid ve açlık glukozu ise meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş iken, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinde olgu ve kontroller arasında farklılık saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımıza göre açlık glukoz değerleri literatürdeki başka çalışmalarla (72, 78) ve literatür bilgileriyle uyumlu olarak malign hastalarda benign gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Endokrin bir organ olarak tanımlanan yağ dokudan salgılanan adipokinlerin obezite ile ilişkili olduğu ve meme kanseri riskini etkilediği bilinmektedir. İleri sürülen çeşitli epidemiyolojik kanıtlar ve moleküler mekanizmalara rağmen obezite ve meme kanseri ilişkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Adiponektin düzeylerinin meme kanserli hastalarda ve obezlerde daha düşük olduğu ayrıca adiponektinin antiproliferatif, antimitojenik, antianjiyogenetik ve apoptotik etkileri olduğu bilinmektedir (1, 60). Yağ dokudan salgılanan diğer bir hormon olan leptin düzeylerindeki artış obeziteyle ilişkilidir ve meme kanseri hücrelerinde mitojenik, anjiyogenik ve antiapoptotik etkileri vardır (60). Meme kanserli kadınlarda leptin ve adiponektin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda leptin düzeylerinin meme kanserli kadınlarda arttığı (22, 72, 119) bazı çalışmalarda ise meme kanseri ile leptin düzeyleri arasında ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir (1, 12, 15). Çalışmamızda leptin düzeyleri malignite ve menopoz açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak obezite durumu dikkate alındığında leptin düzeyleri nonobez gruba göre obez grupta daha yüksek bulunmuştur. Leptini kilo, VKİ, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı ile orta derecede; iç organ yağ yüzdesi ile güçlü derecede anlamlı pozitif yönde, ayrıca kas yüzdesi ile orta derecede anlamlı negatif yönde korele bulduk. Sonuçlarımız leptinin vücut yağlanması ile ilişkili olduğuna dair daha önceki bilgilerimizle uyumludur.

Hipoadiponektinemi ile meme kanseri arasında ilişki bulan çalışmaların (78) yanı sıra adiponektin ile meme kanseri arasında ilişki saptanmamış çalışmalar da mevcuttur (130). Adiponektin ve leptinin özellikle postmenopozal dönemdeki meme kanseri riski ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir (72). Meme kanseri gelişiminde leptin/adiponektin oranının bu adipokinlerin tek başına olan etkilerinden daha önemli olabileceği bildirilmiştir (1, 22, 78).

Hou ve ark.'ları (72) meme kanserli hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında, serum adiponektin düzeylerini postmenopozal kadınlarda anlamlı derecede daha düşük bulmuşlar ancak premenopozal olanlarda bu farklılık saptanamamıştır. Serum leptin düzeyleri ise meme kanserli kadınlarda kontrollerden daha yüksek bulunmuş ve bu farklılığın özellikle postmenopozal kadınlarda daha anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca serum leptin ve adiponektin düzeylerinin evre ve lenf nodu pozitifliği durumuna göre anlamlı bir şekilde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Hipoadiponektinemi hem lenf nodu metastazı ile hem de histolojik derece yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Tümör boyutu leptin, TG, LDL kolesterol ve açlık glukozu, VKİ ve bel çevresi ile pozitif yönde korele bulunmuşken, HDL kolesterol ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tümör boyutunu total kolesterol, LDL kolesterol ve leptin gibi obezite ile ilişkili olan parametrelerle negatif yönde orta derecede anlamlı korele bulduk. Bu sonucun postmenopozal grupta obez ve tümör boyutu daha küçük (<1,9cm) olanların daha fazla olması nedeniyle ortaya çıktığını düşünüyoruz.

Cust ve ark.'larının (130) 561 invaziv meme kanseri tanısı alan hastada yaptıkları çalışmada, kontrollerle karşılaştırdığında meme kanserli kadınlarda serum adiponektin düzeylerinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca kontroller ve meme kanserli kadınlar arasında leptin düzeyleri ve VKİ açısından da anlamlı farklılık bulunmadığı rapor edilmiştir.

Tian ve ark.'ları (73) sadece ER pozitif olan meme kanserli hastalarda adiponektin düzeyleri ile meme kanseri riski arasında zıt ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Mantzoros ve ark.'ları (58) postmenopozal meme kanseri riski ile adiponektin arasında zıt ilişki olduğunu ancak premenopozal olanlarda bu ilişkiyi gösteremediklerini rapor etmişlerdir.

Karaduman ve ark.'ları (129) meme kanserli hastalarla benign meme hastalığı olanları karşılaştırdıkları çalışmada doku adiponektin düzeylerinin meme kanseri olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca postmenopozal kadınlarda doku adiponektin düzeyleri yüksek olanlarda, doku adiponektin düzeyi düşük olanlara göre meme

kanseri riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Meme kanseri riski ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilen çalışmada, doku adiponektin düzeyleri ile reseptör pozitifliği ve lenf nodu tutulumu, evre ve tümör boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmalar arasındaki kafa karışıklığı yaratan farklı sonuçların adiponektin biyoaktivitesinin izoformlarına bağlı olabileceği (133), adiponektin izoform dağılımının etnik varyasyonu olduğu (134) ayrıca popülasyonlar arasında yaşam tarzı faktörlerinin de etkili olabileceği (73) bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyleri benign gruba göre karşılaştırıldığında malign hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak obezite ve menopoz durumu açısından adiponektin düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Ayrıca cerbB2 pozitif olan grupta adiponektin düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Meme kanserinde kötü prognostik faktörlerden olan cerbB2 pozitifliğinde saptadığımız hipoadiponektinemi kısmen adiponektinin antiproliferatif, antianjiyogenik etkilerine bağlanabilir. Adiponektin ölçümünde kullandığımız ELISA ile total formu ölçüyoruz. Malign grupta adiponektini daha yüksek bulmamızın literatürde bahsedilen izoformlar arası biyoaktivite farklılıkları (133) ve etnik varyasyona (134) bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Ülkemizde yapılan bir çalışmada (129) adiponektin düzeylerinde artış ile meme kanseri riskinin anlamlı derecede artığınının gösterilmesi etnik varyasyon olabileceğini ve bizim sonucumuzu desteklemektedir.

Leptin nonobez olanlara göre obez hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak leptin düzeyleri menopoz ve malignite açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı. Leptin düzeylerinde benign ve malign hastalar arasında anlamlı farklılık olmaması sonucu Cust ve ark.'larının (130) çalışmasıyla uyumludur. Ayrıca leptin tümör boyutu ve kas yüzdesi ile negatif korele iken, kilo, VKİ, vücut yağ yüzdesi, iç organ yağ yüzdesi, bel ve kalça çevresi, bel kalça oranı, L/A oranı ve FASN ekspresyonu ile pozitif yönde korele bulundu. Serum leptin düzeylerinin VKİ ile korele olması meme kanserli kadınlarda yapılan bazı çalışmalar (22, 119) ile uyumludur. Leptin konsantrasyonlarındaki yüksekliğin, antropometrik parametrelerle korelasyonunun da desteklediği şekilde maligniteden daha çok obezite ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Chen ve ark.'ları (78) ayrıca Hancke ve ark.'larının (22) çalışmalarında meme kanseri olanlarla kontroller karşılaştırıldığında leptin/adiponektin oranının meme kanserli hastalarda

anlamli derecede yuiksek olduğu gösterilmiştir. Biz L/A oranını malignite ve menoz durumu açısından değerlendirdiğimizde gruplar arasında farklılık bulmadık. Ancak obez ve nonbez grup olarak karşılaştırdığımızda, obez grupta L/A oranını anlamli derecede yuiksek bulduk. L/A oranının, daha önce leptinde bulduğumuz sonuca benzer şekilde antropometrik parametrelerle olan pozitif korelasyonu nedeniyle maligniteden daha çok obezite durumunu göstermede etkili olduğunu düşünüyoruz.

Gaudet ve ark.'larının (135) 2010 yılında yayımlanan, postmenozal dönemdeki 234 meme kanseri hastası ve 234 kontrolün değerlendirildiği çalışmalarında, adiponektin düzeylerindeki azalma ile meme kanseri riski arasında anlamli ilişki bulunmamıştır. Adiponektin düzeylerinin düşüklüğü ile VKİ artışı arasında anlamli ilişki bulmuşlardır. Ancak obezite ile postmenozal meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Bu alışma ile uyumlu şekilde bizim sonuçlarımızda benign ve malign hasta gruplarında VKİ'ne göre belirlenmiş obezite açısından farklılık bulamadık. Çalışmamızda, benign ve malign hasta grupları arasında menozda olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Polly ve ark.'larının (121) alışmasında da menoz durumu açısından olgu ve kontroller arasında anlamli farklılık bulunmamıştır.

Özetle, malign hastalarda BKO'nın ve 50 yaşın üzerinde menozda girenlerin oranının fazla olması, ayrıca yaş ile VKİ arasında pozitif yönde korelasyon bulmamız bize daha çok yaşlanma ve obezitenin etkili olduğunu düşündürmektedir. Malignite gelişiminde esas etkeni değerlendirmek için (yaşlılık, menoz) gerekli olan regresyon analizini hasta sayımızın az olması nedeniyle yapamadık.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar (17, 80). A-FABP olgun adiposit ve makrofajlardan salgılanıp dolaşıma verilen küçük lipid bağlayıcı sitoplazmik bir proteindir (17). A-FABP'nin biyolojik rolünün inflamasyon, lipid metabolizması ve insülin duyarlılığı ile korele olduğu belirtilse de henüz tam olarak anlaşılamamıştır (18, 136). A-FABP'den yoksun fare modellerinde genetik veya diyete bağlı obezite durumunda hiperinsülinemi ve insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (17, 90).

A-FABP'nin obezite ile ilişkili olduğu, serum A-FABP düzeyleri yuiksek olan morbid obez kadınlarda bariyatrik cerrahi sonrası kilo verme ile A-FABP düzeylerinin azaldığı rapor

edilmiştir (18). Xu ve ark.'ları (136) aşırı kilolu ve obez kişilerde dolaşımdaki A-FABP düzeylerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca serum A-FABP konsantrasyonlarının vücut yağlanma göstergeleri olan VKİ, bel çevresi, bel kalça oranı ve yağ yüzdesi ile güçlü bir şekilde pozitif ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Çeşitli çalışmalarda A-FABP'nin kanserle ilişkisi araştırılmıştır. Ürotelial ve prostat kanseri gelişiminde A-FABP'nin etkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (137-138). Prostat hücre kültürü çalışmasında A-FABP'nin apoptotik olduğu gösterilmiştir (137). Mesane tümörlerinde, A-FABP ekspresyonunun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur (21). Ancak meme kanseri ve A-FABP ilişkisiyle ilgili veriler çok az sayıda ve tartışmalıdır.

Hancke ve ark.'ları (22) 159 meme kanseri (DKİS ve LKİS hariç) ve 41 benign meme hastalığı olan kontrol grubu kadında yaptıkları çalışmada serum A-FABP, leptin, adiponektin düzeyleri ile meme kanseri, VKİ ve tümör karakteristikleri ilişkisini araştırmışlardır. Serum A-FABP düzeyleri nonobez gruba göre kıyaslandığında obez olanlarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrollerle karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalarda obeziteden bağımsız olarak A-FABP düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Meme kanserli hastalarda adiponektin ile anlamlı bir ilişki bulunmaz iken, serum leptin düzeyleri yüksek olarak saptanmış ve VKİ ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Ancak leptin, adiponektin düzeyleri ve L/A oranı menopoz durumuna göre karşılaştırıldığında farklılık bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca serum A-FABP düzeylerinin postmenopozal kadınlarda obezite ve meme kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmışken bu ilişki premenopozal kadınlarda gösterilememiştir. Meme kanseri riski lojistik regresyon modelinde A-FABP, leptin, adiponektin ve yaşa göre düzeltilmiş menopoz durumuna göre değerlendirildiğinde menopozal durumun riski en çok arttıran faktör olduğu gösterilmiştir. Serum A-FABP düzeylerindeki artış ile yüksek evre ve grade ayrıca lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda serum A-FABP konsantrasyonları değerlendirildiğinde malignite, menopoz ve obezite durumu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak tüm gruplarda sonuçlarımız A-FABP için kit prospektüsünde belirtilen referans aralıktan oldukça yüksek bulundu. Çeşitli çalışmalarda A-FABP'nin serum düzeyleri çok farklı aralıklarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda A-FABP konsantrasyonları 7,60 ile 132,1 ng/mL arasında idi. A-FABP Hancke'nin çalışmasında 14,15-59,1 ng/mL aralığında iken,

polikistik over sendromlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada (139) ise 5,1-113 ng/mL arasında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur. Meme kanserli hastalarda serum A-FABP konsantrasyonlarını değerlendiren sadece bir çalışma olduğu için, serumdaki A-FABP sonucumuzu Hancke ve ark.'larının (22) çalışmasındaki meme kanserli hasta grubunun sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda, sonuçların birbirine çok yakın olduğunu saptadık. Adı geçen çalışmada malign hastalarda anlamlı fark bulunmuşken bizim bulmamamız iki nedenle açıklanabilir. Hancke ve ark.'larının (22) yayınlarında meme kanserli grubun yaş ortalaması benign gruptan anlamlı derecede yüksek iken bizim çalışmamızda benign ve malign hasta gruplarının yaş ortalaması hemen hemen aynı olup aralarında anlamlı farklılık yoktu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış olsak da A-FABP sonuçlarımız, 50 yaşın altındakilere ($33,00\pm 3,03$) göre 50 yaşın üzerindeki (36,67 \pm 4,38) daha yüksek olma eğiliminde idi. Ayrıca 50 yaşın üzerinde olan hastalarda A-FABP ekspresyonlarını daha yüksek bulduk. Bu sonucun onların meme kanserli hasta grubunda farklılık bulmalarının açıklaması olabileceğini düşünüyoruz.

İkinci olarak, Tso ve ark.'ları (140) A-FABP düzeylerindeki artışın obeziteden bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişimini öngörmede belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Biz bu nedenle dışlama kriterlerimize göre diyabetli olanları çalışmaya dahil etmedik. Hancke ve ark.'larının (22) çalışmasında özellikle postmenopozal meme kanserli hastalarda diyabetlilerin çok olması da A-FABP düzeylerinin bu grupta daha yüksek çıkmasını etkilemiş olabilir.

Ayrıca Hancke ve ark.'larının çalışma grubundan DKİS+LKİS tanılı hastaların çıkarılması gruplar arasındaki anlamlı farklılığın ortaya çıkmasına etki etmiş olabilir. Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak DKİS+LKİS tanısı almış hastalar da değerlendirmeye alınmıştır.

Hammamieh ve ark.'larının (93) MCF-7 ve T-47D meme kanseri hücre hatları ile normal meme hücre hattında mRNA ekspresyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, A-FABP ve E-FABP'nin *downregüle* olduğu, L-FABP ve I-FABP'in ise *upregüle* olduğu gösterilmiştir.

Li ve ark.'larının duktal infiltratif karsinomlu 35 hasta ve fibroadenomlu 16 hastada yaptıkları çalışmada ise, benign doku ile karşılaştırıldığında L-FABP, H-FABP ve E-FABP

ekspresyonlarının *upregüle* olduğu, ancak A-FABP, B-FABP ve I-FABP ekspresyonlarında anlamlı bir farklılık gözlenmediği rapor edilmiştir.

Biz doku A-FABP ekspresyonlarını anket verileri, patoloji verileri, biyokimyasal parametreler açısından malignite, obezite, menopoza ve yaş durumuna göre karşılaştırdık. Anket verilerine göre 50 yaşın üzerinde olan hastalarda A-FABP ekspresyonlarını daha yüksek bulduk. Ayrıca postmenopozal dönemdeki hastalarda A-FABP ekspresyonları premenopozal olanlara göre daha yüksek saptandı. A-FABP ekspresyonunun malignite ve obeziteden çok yaş ve menopoza ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda malignite açısından fark bulamamış olmamız benign ve malign gruptaki hastaların yaşlarının birbirine çok yakın olmasına bağlı olabilir. A-FABP ekspresyonları ile biyokimyasal parametreler, VKİ, vücut kompozisyonu, reseptör pozitifliği ve diğer patoloji verileri arasında korelasyon bulunmadı. Bizim çalışmamızın literatürdeki A-FABP ekspresyonlarının değerlendirildiği diğer çalışmalardan farkı hastaların demografik, antropometrik ve klinikopatolojik durumlarının da dikkate alınmış olmasıdır. Pubmed taraması ile ulaştığımız literatürlerde A-FABP'nin meme kanserli hastalarda serumda değerlendirildiği sadece bir çalışma (22), hücre kültürü (93) ve dokuda değerlendirildiği (94) birer çalışma mevcuttur. A-FABP'nin hem doku ekspresyonlarının hem de serum konsantrasyonlarının birlikte değerlendirildiği başka çalışma olmaması nedeniyle bizim çalışmamız bu alanda yapılmış ilk örnektir.

Çalışmamızda serum A-FABP ile doku A-FABP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Özellikle yağ dokuda eksprese edilen sitozolik bir protein olan A-FABP'nin meme kanseri dokusundaki ekspresyonu ile dolaşımdaki düzeylerinin birbirinden farklı olması beklenebilir. Dolaşımdaki A-FABP düzeylerinin meme dokusundaki ekspresyondan çok vücudun diğer bölgelerindeki yağ dokularından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Özellikle yağ doku ve makrofajlardan köken alan A-FABP meme dokusuna spesifik bir protein olmadığı için doku ve serum analizleri arasında korelasyon bulmadığımızı düşünüyoruz. İç organ yağ yüzdesi ve VKİ'nin anlamlı derecede yüksek olduğu postmenopozal dönemdeki hastalarımızda ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda doku A-FABP ekspresyonlarının yüksekliği, ayrıca yaşın VKİ ve vücut yağlanma göstergeleri ile pozitif korele olması nedeniyle yaş ya da menopoza durumunun A-FABP ekspresyonunu etkilediğini düşünüyoruz.

Yağ asidi sentaz malonil koenzim A ve asetil koenzim A'dan *de novo* palmitat sentezleyen multifonksiyonel bir enzimdir (25). FASN aktivitesi/ekspresyonunun vücut yağ

kütlesi artışı, insülin direnci, dislipidemi ve değişmiş serum adipokin profilini kapsayan metabolik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca meme, prostat, kolon, over ve diğer kanserlerde FASN ekspresyonu varlığı gösterilmiş ancak malignitelerdeki FASN ekspresyonunun mekanizmasının tam olarak açıklanamadığı bildirilmiştir (141-142). Otto Warburg tarafından kanser hücrelerinin metabolizmasının değiştiği anaerobik glikolizin arttığı uzun yıllar önce tanımlanmıştır (143). Meme, prostat ve kolonun premalign lezyonlarında da FASN ekspresyonları tanımlanmıştır. Tümör hücrelerinde fosfolipid sentezinin primer olarak FASN tarafından kontrol edildiği, tümör hücrelerinin canlılığını sürdürebilmeleri için FASN ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir (109, 143). Ayrıca malign transformasyonla ilişkili onkogenik proteinlerin düzenlenmesinde FASN aktivitesinin rolü olduğu gösterilmiştir (29). Meme kanserli hastalarda FASN ekspresyonunun kanserin şiddetini değerlendirmede tümör belirteci olarak kullanılabilmesi ileri sürülmektedir (142).

Vazquez-Martin ve ark.'ları (110) metastatik meme kanserli hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmada, HER2 negatif olanlara göre HER2 pozitifliği olanlarda FASN düzeylerinin hafif arttığını, ancak FASN pozitif olanlarla negatif olanları kıyasladıklarında HER2 düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada meme kanseri hücre kültüründe kimyasal inhibisyonun etkileri araştırılmıştır. Kimyasal olarak HER2 inhibisyonu uygulandığında FASN artışının gözlenmediği, FASN aktivitesinin inhibisyonu ile de HER2 aşırı ekspresyonu gösteren meme kanseri hücreleri süpernatantında anlamlı olarak HER2 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Menendez ve ark.'larının (29) çalışmalarında ise kimyasal olarak FASN inhibisyonunun meme ve over kanseri hücrelerinde HER2 ekspresyonu ve aktivitesini dramatik bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda cerbB2 ekspresyonu negatif ve pozitif olanları karşılaştırdığımızda FASN ekspresyonları arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Bu sonuç neredeyse hastaların tamamında FASN ekspresyonlarının yüksek olması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Wang ve ark.'ları (142) hem hücre kültüründe hem de hasta ve sağlıklı kontrollerde FASN düzeylerini incelemişlerdir. İnsan meme kanseri hücre hattı kültür süpernatantında FASN konsantrasyonlarının hücre büyümesi sırasında arttığını saptamışlardır. Ayrıca sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalarda serum FASN düzeylerinin evre ile korele olarak anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir.

FASN ekspresyonunun membran sentezi ve hücre büyümesindeki artışı yansıttığı belirtilmiştir. Daha önceki çalışmalarda genito üriner sistem, GIS ve beyin dokularında da gösterildiği gibi Jensen ve ark.'larının (144) çalışmalarında benign meme dokusunda da kuvvetli diffüz FASN ekspresyonu saptanmıştır. Östrojen resptörü gibi diğer biyobelirteçler farklı patolojik hücre tiplerinde farklı ekspresyon paterni gösterirken, FASN'ın birçok hücre tipinde yaygın olarak eksprese olduğu ve ikili antikör kullanımı gibi ileri tekniklerle inceleme yapılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda FASN ekspresyonları malign hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. FASN ekspresyonlarını düşük ve yüksek olarak sınıflandırdığımızda neredeyse tüm hastalarda (3 hasta hariç) yüksek olduğunu saptadık. Benign ve malign hasta gruplarında çalıştığımız için bu sonucun ortaya çıktığını düşünüyoruz. Her ne kadar FASN aktivite ve ekspresyonunun malign transformasyonla ilişkili olduğu belirtilmiş olsa da iki gruptaki FASN ekspresyonlarının yüksek olmasını benign hücrelerde de membran sentezi için FASN'a ihtiyaç duyulmasına bağlıyoruz. Önceki yayınlarda normal dokularda FASN ekspresyonunun saptanamayacak kadar az olduğu, ancak kolon, prostat, over, endometrium gibi meme tümör hücrelerinin de enerjisini diyetle alınandan çok in vivo sentezledikleri yağ asidlerinden sağladıkları belirtilmiştir (145). Bizim sonucumuz Jensen ve ark.'larının (144) çalışmaları ile uyumludur. Menopoz ve obezite durumlarına göre FASN ekspresyonlarını değerlendirdiğimizde ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulmadık. Artmış enerji alımı, hiperinsülinemi, serumda triaçilgliserol artışı, IL-6 ve adipokinlerin FASN ekspresyonlarını etkilediği, özellikle leptinin yağ dokuda direkt olarak FASN mRNA ekspresyonunu başlattığı ileri sürülmektedir. İnflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın yaş, cinsiyet ve vücut yağ yüzdesinden bağımsız olarak visseral FASN ekspresyonunu öngörmede kullanılabileceği bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak, FASN ekspresyonunun obezlerde yüksek bulduğumuz leptin ve L/A oranı ile orta derecede pozitif yönde korele olduğunu saptadık. Daha önceki çalışmalarda (26) FASN ile leptin ve visseral obezite ile korelasyon bulunmuş FASN ekspresyon artışı ile vücut yağ birikimi arasında ilişki olabileceği rapor edilmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

Bizim çalışmamızda doku örnekleri ile de araştırma yapacağımız için sağlıklı kontrollerden meme dokusu örneği alınmadı. Dışlama kriterlerimize göre çok fazla sayıda hastayı çalışma dışı bırakmamız ve benign tanılı hastamızın az olması sebebiyle planladığımız sınıflandırmalar ve menopoz ve obezite durumunun birlikte değerlendirilebileceği alt grup analizleri tam olarak yapılamamıştır. Yaşlanma ve menopozla ilişkili olduğunu düşündüğümüz sonuçlar nedeniyle östrojen düzeylerinin ölçümü sonuçlarımızın yorumlanmasına katkı sağlayabilirdi. Meme kanserli hastaların sağlıklı kontrollerle de karşılaştırmasını yapabileceğimiz geniş hasta gruplarındaki sonraki araştırmaların konuyu aydınlatmada yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Sonuç ve Öneriler;

Çalışmamızda obezite, malignite ve menopoz durumlarına göre gruplara ayrılan memede kitle olan hastalarda biyokimyasal ve doku analizleri, antropometrik ölçümler, anket ve patoloji verilerinin karşılaştırmaları yapıldı. Meme kanseri olan hastalarda doku ve serumda A-FABP analizinin birlikte değerlendirildiği başka çalışma bulunmamaktadır. A-FABP ekspresyon düzeyi postmenopozal dönemdeki hastalar ve 50 yaşın üzerindeki grupta, FASN ekspresyon düzeyi ise malign grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. A-FABP'nin yaş ve menopozal durumdan etkilendiğini, FASN'ın ise maligniteyle ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Ayrıca malign gruptaki hastalarda menarş yaşı 12'nin altında olanların, menopoza 50 yaşın üzerinde girenlerin, bel kalça oranı 0,85'in üzerinde olanların daha fazla olduğunu saptadık. Reprodüktif faktörler dolayısıyla uzamış östrojen etkisi ve bel kalça oranı yüksekliğinin meme kanseri riskini göstermede etkili olduğunu düşünüyoruz.

Obez olan grupta nonobez olanlara göre lenf damar invazyonu varlığı, TG, TNF- α , leptin, L/A oranı yüksekliği daha fazla bulunmuşken HDL-K düzeylerinin düşük olduğunu bulduk. Obezlerde meme kanseri prognozunun daha kötü olduğu, inflamasyonun arttığı ve obezitede L/A oranının adipokinlerin tek başına değerlendirilmelerinden daha iyi bir gösterge olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

Postmenopozal dönemdeki hasta grubunda VKİ 25'in üzerinde olanlar ve iç organ yağ yüzdesi yüksek olanların daha fazla olduğunun saptanması ve postmenopozal grupta A-FABP ekspresyonlarının yüksekliği yaş ve menopozal durumun yanı sıra visseral yağlanmanın da A-FABP düzeylerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Çalıştığımız parametrelerden özellikle A-FABP, FASN ve adipokinler yaşam tarzı, diyet, reproduktif faktörler, etnik farklılıklar ve vücut yağlanması gibi durumlardan etkilendiğinden, alt grup analizlerini de yapabileceğimiz sayıda daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileri araştırmaların konuyu aydınlatmada faydalı olacağını düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR ve EKLER

6.1. KAYNAKLAR

1. Cleary MP, Ray A, Rogozina OP, Dogan S, Grossmann ME. Targeting the adiponectin: Leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention. *Front Biosci (Schol Ed)* 2009;1:329-57.
2. Kumar V, K.Abbas A, Fausto N, Mitchell Mn. *Robbins basic pathology*. 7 th ed: Saunders, 2005;1120-1150pp.
3. Brunicaardi FC AD, Biiliar TR, Dunn DL. ed. *Schwartz's principles of surgery*.8.Th ed.Mcgraw-hill., 2005;453-96pp.
4. www.saglik.gov.tr/tr/belge/1-7179/kanser-istatistikleri.html (Erişim tarihi: Mart2011)
5. Mascaro A, Farina M, Gigli R, Vitelli CE, Fortunato L. Recent advances in the surgical care of breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2010;8:5.
6. Hooks MA. Breast cancer: Risk assessment and prevention. *South Med J* 2010;103:333-8.
7. www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/index. (Erişim tarihi: Şubat2011)
8. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. (Erişim tarihi: Şubat2011)
9. Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:241-50.
10. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S395-9.
11. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010;318:69-78.
12. Prieto-Hontoria PL, Perez-Matute P, Fernandez-Galilea M, Bustos M, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: A molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta* 2010.
13. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease: Adipokines and breast cancer - endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:345-54.
14. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627-35.
15. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, Malakhov DA, Rogozina OP, Dogan S, Cleary MP. Obesity and breast cancer: Status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:641-53.

16. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev* 2009;10:660-70.
17. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:489-503.
18. Simon I, Escote X, Vilarrasa N, Gomez J, Fernandez-Real JM, Megia A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1124-8.
19. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism* 2007;56:1735-41.
20. Bennett JH, Shousha S, Puddle B, Athanasou NA. Immunohistochemical identification of tumours of adipocytic differentiation using an antibody to ap2 protein. *J Clin Pathol* 1995;48:950-4.
21. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, Plissonnier ML, Clairotte A, Bittard H, Fauconnet S. A-fabp, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by ppar in urothelial cancer cells. *Int J Cancer* 2009;124:1820-8.
22. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;119:367-7.
23. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein ap2. *Nature* 2007;447:959-65.
24. Mayas MD, Ortega FJ, Macias-Gonzalez M, Bernal R, Gomez-Huelgas R, Fernandez-Real JM, Tinahones FJ. Inverse relation between fasn expression in human adipose tissue and the insulin resistance level. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:3.
25. Liu H, Liu JY, Wu X, Zhang JT. Biochemistry, molecular biology, and pharmacology of fatty acid synthase, an emerging therapeutic target and diagnosis/prognosis marker. *Int J Biochem Mol Biol* 2010;1:69-89.
26. Berndt J, Kovacs P, Ruschke K, Kloting N, Fasshauer M, Schon MR, et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1472-80.
27. Kuhajda FP. Fatty acid synthase and cancer: New application of an old pathway. *Cancer Res* 2006;66:5977-80.
28. Kridel SJ, Lowther WT, Pemble CWt. Fatty acid synthase inhibitors: New directions for oncology. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1817-29.

29. Menendez JA, Vellon L, Mehmi I, Oza BP, Ropero S, Colomer R, Lupu R. Inhibition of fatty acid synthase (fas) suppresses her2/neu (erbb-2) oncogene overexpression in cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10715-20.
30. Schiffman M.A. Breast augmentation principles and practice, springer berlin heidelberg, 2009;3-24 Vol.
31. Berne R, Levy M.N, Koeppen B.M, stanton b.A. *Physiology*. 5. Theed: Mosby 2008; 606
32. Kuhl H. Breast cancer risk in the whi study: The problem of obesity. *Maturitas* 2005;51:83-97.
33. Tirona MT, Sehgal R, Ballester O. Prevention of breast cancer (part i): Epidemiology, risk factors, and risk assessment tools. *Cancer Invest* 2010;28:743-50.
34. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1046-52.
35. Dogan S, Hu X, Zhang Y, Maihle NJ, Grande JP, Cleary MP. Effects of high-fat diet and/or body weight on mammary tumor leptin and apoptosis signaling pathways in mmtv-tgf-alpha mice. *Breast Cancer Res* 2007;9:R91.
36. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.Pdf>. (Erişim tarihi: Mart 2011)
37. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *J Clin Oncol* 2010.
38. Kumar V, K. Abbas A, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins temel patoloji*. 8 th ed: Nobel tıp kitabevleri, 2008;739-50pp.
39. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006;106:2104-12.
40. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the ajcc cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56:37-47; quiz 50-1.
41. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301-16.
42. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007;48:1253-62.
43. Fruhbeck G, Becerril S, Sainz N, Garrastachu P, Garcia-Velloso MJ. Bat: A new target for human obesity? *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:387-96.
44. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas* 2010.

45. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007;8:395-408.
46. Pinheiro RL, Sarian LO, Pinto-Neto AM, Morais S, Costa-Paiva L. Relationship between body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and the steroid hormone receptor status in breast carcinoma of pre- and postmenopausal women. *Breast* 2009;18:8-12.
47. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, Lis CG. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:249.
48. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:101-4.
49. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
50. Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:327-37.
51. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009;35:251-60.
52. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010;140:900-17.
53. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457-61.
54. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 7:S52-4.
55. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:585-92.
56. Jarde T, Caldefie-Chezet F, Goncalves-Mendes N, Mishellany F, Buechler C, Penault-Llorca F, Vasson MP. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: Clinical and in vitro studies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1197-210.
57. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010;37:11-32.
58. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1102-7.

59. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: A systematic review. *Br J Cancer* 2006;94:1221-5.
60. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:189-206.
61. Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: Lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2009;89:991S-7S.
62. Van Kruijsdijk RC, Van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2569-78.
63. Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009;55:379-86.
64. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, Hammock BD, Brown L. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:71-82.
65. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-b cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2007;30:323-6.
66. Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, Fotiadis G, Theofilogiannakos EK, Kottas G, Lampropoulos S. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-kozani study. *Clin Chim Acta* 2011;412:48-52.
67. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-b cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-70.
68. Chen X, Lu W, Zheng W, Gu K, Chen Z, Zheng Y, Shu XO. Obesity and weight change in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:823-33.
69. Rose DP, Vona-Davis L. Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1091-101.
70. Surmacz E. Obesity hormone leptin: A new target in breast cancer? *Breast Cancer Res* 2007;9:301.
71. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: A systematic review. *Obes Rev* 2003;4:157-73.
72. Hou WK, Xu YX, Yu T, Zhang L, Zhang WW, Fu CL, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:1592-6.
73. Tian YF, Chu CH, Wu MH, Chang CL, Yang T, Chou YC, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:669-77.

74. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006;55:233-44.
75. Tessitore L, Vizio B, Pesola D, Cecchini F, Mussa A, Argiles JM, Benedetto C. Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients. *Int J Oncol* 2004;24:1529-35.
76. Goodwin PJ, Ennis M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hood N. Is leptin a mediator of adverse prognostic effects of obesity in breast cancer? *J Clin Oncol* 2005;23:6037-42.
77. Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. Leptin and insulin growth factor i in relation to breast cancer (greece). *Cancer Causes Control* 2000;11:383-8.
78. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. Serum adiponectin and leptin levels in taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006;237:109-14.
79. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: The estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150:2537-42.
80. Storch J CB. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Ann Rev Nutr* 2008;28:73-95.
81. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (fabps): Function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006;47:39-48.
82. Smith AJ, Sanders MA, Juhlmann BE, Hertzell AV, Bernlohr DA. Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acid-binding protein (afabp). Identification of the charge quartet on the afabp/ap2 helix-turn-helix domain. *J Biol Chem* 2008;283:33536-43.
83. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972;177:56-8.
84. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S126-31.
85. Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, Noy N. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of ppargamma by fabp4. *Biochemistry* 2007;46:6744-52.
86. Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *J Mol Biol* 2007;372:1246-60.
87. Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, Bernlohr DA. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: Regulation by fatty acids and phosphorylation. *J Biol Chem* 2007;282:32424-32.

88. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: In vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc* 2009;68:378-84.
89. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, ap2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of ap2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and ikappab kinase activities. *J Biol Chem* 2005;280:12888-95.
90. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in ap2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996;274:1377-9.
91. Scheja L, Makowski L, Uysal KT, Wiesbrock SM, Shimshek DR, Meyers DS, et al. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in ap2^{-/-} mice. *Diabetes* 1999;48:1987-94.
92. Llaverias G, Noe V, Penuelas S, Vazquez-Carrera M, Sanchez RM, Laguna JC, et al. Atorvastatin reduces cd68, fabp4, and hbp expression in oxldl-treated human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:265-74.
93. Hammamieh R, Chakraborty N, Barmada M, Das R, Jett M. Expression patterns of fatty acid binding proteins in breast cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 2005;5:133-43.
94. Li H, Lu Q, Dong LH, Xue H, Zhou HY, Yang HJ. [expression of fatty acid binding protein in human breast cancer tissues]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2007;23:312-6.
95. Roden M. Blocking fatty acids' mystery tour: A therapy for metabolic syndrome? *Cell Metab* 2007;6:89-91.
96. Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, Atshaves BP, McIntosh AL, Martin GG, et al. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids* 2008;43:1-17.
97. Michalik L, Wahli W. PPARs mediate lipid signaling in inflammation and cancer. *PPAR Res* 2008;2008:134059.
98. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International union of pharmacology. Lxi. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2006;58:726-41.
99. Arck P, Toth B, Pestka A, Jeschke U. Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated (ppar) family in gestational diabetes--from animal models to clinical trials. *Biol Reprod*.
100. Han S, Roman J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: A novel target for cancer therapeutics? *Anticancer Drugs* 2007;18:237-44.

101. Owada Y. Fatty acid binding protein: Localization and functional significance in the brain. *Tohoku J Exp Med* 2008;214:213-20.
102. Swinnen JV, Brusselmans K, Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: New players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:358-65.
103. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Ortega FJ, Fernandez-Real JM. Fatty acid synthase: Association with insulin resistance, type 2 diabetes, and cancer. *Clin Chem* 2009;55:425-38.
104. Robert K. Murray DKG, Peter A. Mayes. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th ed, 2003;173-180. Vol.
105. <http://www.cwu.edu/~geed/543/fatty%20acid%20metabolism.ppt>.
106. Turner SM, Roy S, Sul HS, Neese RA, Murphy EJ, Samandi W, et al. Dissociation between adipose tissue fluxes and lipogenic gene expression in ob/ob mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1101-9.
107. Fernandez-Real JM, Menendez JA, Moreno-Navarrete JM, Blüher M, Vazquez-Martin A, Vazquez MJ, et al. Extracellular fatty acid synthase: A possible surrogate biomarker of insulin resistance. *Diabetes* 2010;59:1506-11.
108. Menendez JA, Colomer R, Lupu R. Why does tumor-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) ignore dietary fatty acids? *Med Hypotheses* 2005;64:342-9.
109. Little JL, Wheeler FB, Fels DR, Koumenis C, Kridel SJ. Inhibition of fatty acid synthase induces endoplasmic reticulum stress in tumor cells. *Cancer Res* 2007;67:1262-9.
110. Vazquez-Martin A, Fernandez-Real JM, Oliveras-Ferraros C, Navarrete JM, Martin-Castillo B, Del Barco S, et al. Fatty acid synthase activity regulates her2 extracellular domain shedding into the circulation of her2-positive metastatic breast cancer patients. *Int J Oncol* 2009;35:1369-76.
111. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
112. Arslan M. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği metabolik sendrom çalışması grubu. *Metabolik sendrom klavuzu*; 2003; 1-13.
113. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:281-8.

114. Deglise C, Bouchardy C, Burri M, Usel M, Neyroud-Caspar I, Vlastos G, et al. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:185-93.
115. Gown AM. Current issues in er and her2 testing by ihc in breast cancer. *Mod Pathol* 2008;21 Suppl 2:S8-S15.
116. Ausubel FM, Brent R, Kingston Re, Moore DD, Seidman JG, Smith JA, Struhl K. *Current protocols in molecular biology*. John willey & sons:. 2003.
117. Shah US, Dhir R, Gollin SM, Chandran UR, Lewis D, Acquafondata M, Pflug BR. Fatty acid synthase gene overexpression and copy number gain in prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2006;37:401-9.
118. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
119. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Massa D, et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: Preliminary results and therapeutic implications. *J Mol Med* 2010;88:677-86.
120. Borgquist S, Jirstrom K, Anagnostaki L, Manjer J, Landberg G. Anthropometric factors in relation to different tumor biological subgroups of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2009;124:402-11.
121. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer* 2010.
122. Talley LI, Grizzle WE, Waterbor JW, Brown D, Weiss H, Frost AR. Hormone receptors and proliferation in breast carcinomas of equivalent histologic grades in pre- and postmenopausal women. *Int J Cancer* 2002;98:118-27.
123. Menes TS, Ozao J, Kim U. Breast cancer and ethnicity: Strong association between reproductive risk factors and estrogen receptor status in asian patients - a retrospective study. *Breast J* 2007;13:352-8.
124. Pollan M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast cancer research and treatment* 2010;123.
125. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:508-15.

126. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-i, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:48-60.
127. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006;7:333-40.
128. Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. Effect of obesity on presentation of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:327-32.
129. Karaduman M, Bilici A, Ozet A, Sengul A, Musabak U, Alomeroglu M. Tissue levels of adiponectin in breast cancer patients. *Med Oncol* 2007;24:361-6.
130. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, Lundin E, Hallmans G, Kaaks R, et al. The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: A prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:567-76.
131. Robert J. MacInnis DRE, DorotaM. Gerting,et al. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology,Biomarkers Prevention* 2004;13(12):2117-25.
132. Sung J, Song YM, Stone J, Lee K, Kim SY. High-density lipoprotein cholesterol, obesity, and mammographic density in korean women: The healthy twin study. *J Epidemiol* 2011;21:52-60.
133. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257:167-75.
134. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, Zinman B. Low serum levels of high-molecular weight adiponectin in indo-asian women during pregnancy: Evidence of ethnic variation in adiponectin isoform distribution. *Diabetes Care* 2006;29:1377-9.
135. Gaudet MM, Falk RT, Gierach GL, Lacey JV, Jr., Graubard BI, Dorgan JF, Brinton LA. Do adipokines underlie the association between known risk factors and breast cancer among a cohort of united states women? *Cancer Epidemiol* 2010;34:580-6.
136. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006;52:405-13.
137. De Santis ML, Hammamieh R, Das R, Jett M. Adipocyte-fatty acid binding protein induces apoptosis in du145 prostate cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 2004;4:91-100.
138. Ohlsson G, Moreira JM, Gromov P, Sauter G, Celis JE. Loss of expression of the adipocyte-type fatty acid-binding protein (a-fabp) is associated with progression of human urothelial carcinomas. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:570-81.

139. Mohlig M, Weickert MO, Ghadamgadai E, Machlitt A, Pfuller B, Arafat AM, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. *Eur J Endocrinol* 2007;157:195-200.
140. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a chinese cohort. *Diabetes Care* 2007;30:2667-72.
141. Wang Y, Kuhajda FP, Li J, Finch TT, Cheng P, Koh C, et al. Fatty acid synthase as a tumor marker: Its extracellular expression in human breast cancer. *J Exp Ther Oncol* 2004;4:101-10.
142. Wang Y, Kuhajda FP, Li JN, Pizer ES, Han WF, Sokoll LJ, Chan DW. Fatty acid synthase (fas) expression in human breast cancer cell culture supernatants and in breast cancer patients. *Cancer Lett* 2001;167:99-104.
143. Young CD, Anderson SM. Sugar and fat - that's where it's at: Metabolic changes in tumors. *Breast Cancer Res* 2008;10:202.
144. Jensen KC, Schaeffer DF, Cheang M, Montgomery K, West RB, Gilks CB, et al. Characterization of a novel anti-fatty acid synthase (fasn) antiserum in breast tissue. *Mod Pathol* 2008;21:1413-20.
145. Campa D, McKay J, Sinilnikova O, Husing A, Vogel U, Hansen RD, et al. Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:565-74.

6.1. EKLER

ANKET FORMU

EK 1

ADI SOYADI

YAŞ

MEDENİ DURUM

GEBELİK SAYISI

ÇOCUK SAYISI

İLK DOĞUM YAŞI.....

TARİH.....

DOSYA NO.....

MENSTRUASYON FAZİ (Proliferasyon, Luteal)	EVET	HAYIR
EMZİRME ÖYKÜSÜ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENARŞ YAŞI (12 YAŞ ALTI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENAPOZ DURUMU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MENAPOZ YAŞI (50 YAŞ ALTI)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GEÇİRİLMİŞ DİĞER KANSERLER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a.Kolon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.Over	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RADYOTERAPİ ÖYKÜSÜ(göğüs duvarına)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AİLEDE MEME CA ÖYKÜSÜ(1.derece yakınları)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AİLEDE DİĞER CA ÖYKÜSÜ(1.derece yakınları)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DİABET ÖYKÜSÜ a) Süre b) Antidiabetik ilaç kullanımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ KULLANIMI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PREMENAPOZAL OK KULLANIMI(UZUN SÜRELİ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POSTMENAPOZAL HRT KULLANIMI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İNERTİLİTE TEDAVİSİ UYGULANMASI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SİĞARA KULLANIMI evet ise süre ve miktar(/gün).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALKOL KULLANIMI evet ise süre ve miktar(/gün).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

EK 2

Memede kitle oluşumu ile vücut yağ oranı arasındaki ilişkiyi araştırmayı planlıyoruz. Bu amaçla, memede kitle olan 100 hastadan tanı için alınan kanda ve biyopsi materyalinde, kitle oluşumunda rolü olabileceğini düşündüğümüz çeşitli belirteçleri araştıracağız. Bu nedenle rahatsızlığınız yüzünden zaten sizin memenizden alınan ve incelenmek üzere patolojiye gönderilen doku örneğinizin tanı ve tedavinizin düzenlenmesinde yapılacak standart tüm incelemelerin yanısıra, bu hastalığın tedavisine ve izlenmesine katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz diğer incelemelerin yapılması ve ameliyat öncesi rutin kan testleriniz için alınacak kanın bir bölümünü (1 tüp; 8 ml) bu araştırmaya yardımcı olmak üzere kullanabilmemiz için müsaadenizi istiyoruz. Ayrıca bir çeşit gelişmiş vücut tartı aleti ile yağ oranınızı hesaplamak için izin istiyoruz. Araştırmamızın ileride bu hastalığın nedenlerinin aydınlatılmasına, tanı ve tedavisine katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Yapılacak olan araştırmalar tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. **Bu çalışma için kan ve doku örneği bir kez alınacaktır,araştırmaya katılacağımız toplam süre bir saattir. Kan alınırken oluşabilecek hemotoma (cilt altı kanamaya bağlı şişlik) karşı alkollü pamukla bası yapılacaktır. Biyopsi sonrası oluşabilecek kesi veya enfeksiyon kontrol edilerek tedavisi verilecektir.** Muhtemel zarar durumunda Dr. Birsen TUĞLU'yu 0 505 493 37 58, 0 232 4122559 no'lu telefonlardan arayıp yardım alabilirsiniz. Alınan örnekler bu çalışma dışında kullanılmayacak, çalışma sonrasında imha edilecektir.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. **Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.** Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde kayıtlarımızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarımız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığımıza açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı Soyadı
Tarih İmza
Tel
Adres

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı Soyadı
Tarih İmza
Görevi

Araştırma Yapan Araştırmacının;

Adı Soyadı Birsen TUĞLU
Tarih İmza
Tel 0 505 493 37 58 , 0 232 412 25 59

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Kurul Üyeleri

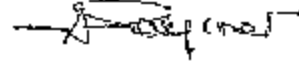
Dr. A. Arzu SAYINER
Dr. Tunç ALKIN
Dr. Mustafa SEÇİL
Dr. M. Hakan ÖZDEMİR
Dr. Vesile ÖZTÜRK
Dr. Murat DUMAN
Dr. Güven ASLAN
Servet AKAR
Doç. Dr. Murat ÖRMEZ
Dr. Uzm. Dr. Ahmet Can BİLGİN
nus KARSLI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 25 Haziran 2009 tarih ve 07/15/2009 no.lu toplantısında; 173/2009 Protokol numaralı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Sencer UYSAL'ın proje yöneticisi Dr. Birsen TUĞLU'nun sorumlusu olduğu, "Meme kanseri olan hastalarda FAS ve AFABP'nin enflamasyonda ve adipositokünlerle ilişkilerinin araştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr. A. Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı

Kurul Sekreteri
ECİ