

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADRIYAMİSİN-SİKLOFOSFAMİD KEMOTERAPİSİ
BAŞLANAN YENİ TANI MEME KANSERLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nihat ALKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emin Tamer ELKIRAN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Emin Tamer Elkıran

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde, eğitimime katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir Dönder olmak üzere tüm değerli İç Hastalıkları öğretim üyelerine ve bu tezin oluşmasında önemli katkısı olan tez danışmanım Doç. Dr. Emin Tamer Elkıran'a teşekkür ederim.

Yine, uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlisi, hemşire, personel ve uzmanlık eğitimimin başından bitimine kadar sabırla desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Meme kanseri, memenin lobül veya kanallarını döşeyen epitel hücrelerinin malign bir proliferasyonudur. Tüm kanser olguları arasında meme kanseri yüzbinde 17.9 insidans oranı ile 4. sıradadır. Kadınlarda ise yüzbinde 37.3 ile en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı mortalitede 5. sırada iken kadınlarda kansere bağlı mortalitede ilk sırada yer alır. Meme kanserinin tedavisinde cerrahi yöntemler, kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik biyolojik tedaviler kullanılır.

Kanserlerin muhtemel nedenleri arasında hastalığın hem başlangıcında hem de gelişiminde suçlanan majör risk faktörleri DNA ve diğer hücresel moleküllerin serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından hasarlanmasıdır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar kansere neden olan SOR'ni nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedir. Bu çalışmada yeni tanı meme kanserli hastalarda adriyamisin-siklofosfamid kemoterapisinin oksidatif stres (malondialdehid (MDA), total oksidatif stres (TOS)) ve antioksidan parametreler (total antioksidan kapasite (TAK)) üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu amaçla, Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde takip edilen AC kemoterapisi başlanan yeni tanı almış 25 meme kanserli olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgulardan belirlenmiş üç farklı zamanda alınan kanlarda hastalığın tanı, takip ve tedavisinde gerekli olabilecek hematolojik ve biyokimyasal parametreler yanında MDA, TOS ve TAK çalışıldı.

Çalışmamızda 3 .dönem TOS düzeyi, 1. ve 2. dönem düzeylere göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$) tespit edildi. MDA ve TAK düzeyleri, dönemler arasında anlamlı bir değişiklik göstermedi. TAK düzeyleri, aynı parametrenin 1. ve 2. dönem düzeylerine göre azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bu çalışmada kemoterapi sonrası SOR'nin arttığı ve antioksidan parametrelerin ise azaldığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, adriyamisin-siklofosfamid kemoterapisi, total oksidatif stress, antioksidan kapasite, malondialdehid.

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PARAMETERS IN PATIENTS WITH ADRIABLASTIN- CYCLOPHOSPHAMIDE CHEMOTHERAPY BEGAN FOR NEWLY DIAGNOSED BREAST CANCER

Breast cancer is malign proliferation of lobular or tubular epithelium of the mammarian tissue. Among all cancers breast cancer is number four with the insidance of 0.0179% and among women number one with the insidance of 0.0373%. It is also fifth common cause of all cancer mortalities and first among women breast cancer treatment opportunities are surgical interventions, chemotherapy, hormonotherapy and targeted biologic treatment strategies.

The initiating factor of cancer is the damage of DNA and other cellular molecules by free oxygene radicals. Exogenous or endogenous antioxidants can prevent the carsinogenesis via neutralising the free oxygene radicals. In this study we aimed to determine the oxidative stres (MDA, TOS) and antioxidant parameters (TAK) in patients with breast cancer that receives adriamycin-cyclophosphamide chemotherapy regimen due to this chemotherapy.

This study compasses the 25 adult patients in the Medikal Oncology Clinic of Firat University Hospital with novelly diagnosed breast cancer that receives AC chemotherapy regimen. We take blood specimens at three determined time and investigated MDA, TOS, TAK besides other necessary parameters.

TOS levels were significantly higher in the third period than first and second periods ($p < 0.05$). MDA and TAK levels were not significantly different between periods. Although TAK levels decreased in the third period than first and second periods, it was not statistically significant.

In this study we determined that after the chemotherapy, SOR increase and antioxidant parameters decrease.

Keywords: Breast cancer, AC chemotherapy, total oxidative stres, antioxidant capacity, malondialdehyde.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Meme Kanseri	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.3. Etyoloji	4
1.1.4. Risk Faktörleri	4
1.1.5. Genetik Yatkınlık	5
1.1.6. Tarama	6
1.1.7. Histopatoloji	7
1.1.8. Tanı	9
1.1.9. Klinik Belirti Ve Bulgular	10
1.1.10. Evreleme ve Prognostik Faktörler	10
1.1.10.1. Morfolojik Prognostik Faktörler	11
1.1.10.2. Mikroskopik Histopatolojik Prognostik Faktörler	12
1.1.11. Tedavi	16
1.1.11.1. Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi	17
1.1.11.2. Adjuvan Kemoterapi	17
1.1.11.3. Hedef Yönelik Tedaviler	18
1.1.11.4. Hormonal Tedavi	19
1.2. Serbest Oksijen Radikalleri	21
1.2.1. Oksidatif Stres	24
1.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizmaları	24

1.2.3. Malondialdehid	25
1.2.4. Kemoterapi ve Oksidatif Stres	26
1.2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	27
1.2.6. Total Antioksidan Kapasite	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Çalışma Grupları	31
2.2. Serum TOS Aktivitesi Tayini	32
2.3. Serum TAK Aktivitesi Tayini	32
2.4. Serum MDA düzeyi tayini	33
2.5. İstatistiksel Analiz	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü Histolojik Sınıflandırması	9
Tablo 2. Meme kanserinin belirti ve bulguları	10
Tablo 3. Meme kanserinde TNM Sınıflaması	10
Tablo 4. Serbest oksijen radikalleri	21
Tablo 5. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları	22
Tablo 6. Antioksidanların Sınıflandırılması	29
Tablo 7. Meme kanserli hastaların karakteristik özellikleri	34
Tablo 8. Dönemler arası TOS, MDA, TAK seviyeleri	35
Tablo 9. Dönemlerarası TOS, MDA ve TAK arasındaki korelasyon	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serbest oksijen radikallerinin üretimi.	23
Şekil 2. Dönemler arasında TOS düzeylerindeki değişim	35
Şekil 3. Dönemler arasında MDA düzeylerindeki değişim	36
Şekil 4. Dönemler arasında TAK düzeylerindeki değişim	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS	: Azino Bis etilbenzTiazolin-6-Sülfonik asit
AC	: Adriamisin-Siklofosfamid
AJCC	: Amerikan Birleşik Kanser Cemiyeti
ALN	: Aksiller Lenf Nodu
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Faktör
BRCA	: Breast Canser
CAF	: Siklofosfamid-Adriamisin Florourasil
CAT	: Katalaz
CEF	: Siklofosfamid-Epirubisin-Florourasil
CMF	: Siklofosfamid-metotrexat-Florourasil
DKİS	: Duktal Karsinoma İnsitu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya sağlık Örgütü
EDRF	: Endothelium-Derivated Relaxing Faktör
EDTA	: Etilen Dsentrin Tetraasetik Asit
ER	: Östrojen Reseptörü
FİSH	: Floresan İmmünosorbant Hibridizasyon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Faktör
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
HER	: Human Epidermal growth faktör Reseptörü
HPLC	: High Performance Liquid Kromatografisi
HT	: Hormonoterapi
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İHK	: İmmünohistokimya
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KT	: Kemoterapi
LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
LKİS	: Lobüler Karsinoma İnsitu
MAİ	: Mitotik Aktivite İndeksi

MDA	: Malondialdehid
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NADPH	: Nikotinamide Adenin Dinükleotid Posfat
NK	: Naturel Killer
NO	: Nitritoksit
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PR	: Progesteron Reseptörü
ROP	: Reaktif Oksijen Partikülleri
RT	: Radyoterapi
SERM	: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TAC	: Dasetaksel-Adriamisin-Siklofosfamid
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TAS	: Total Antioksidant Status
TC	: Dasetaksel-Siklofosfamid
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
TOS	: Total Oksidatif Stres
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Growth Faktör
VPF	: Vasküler permeabilite faktör

1. GİRİŞ

Meme kanseri, memenin lobül veya kanallarını döşeyen epitel hücrelerinin malign bir proliferasyonudur (1).

Meme kanseri, hormona bağlı bir hastalıktır. Yumurtalıkları çalışmayan ve hiç östrojen replasman tedavisi almamış kadınlarda meme kanseri gelişmez. Kadın/erkek oranı aşağı yukarı 150/1'dir. Epitelyal malignitelerin çoğunda görülme sıklığının yaşla ilişki eğrisi her yıl daha dikleşen bir çizgi şeklinde yükselir. Meme kanserinde de benzer özellikte olan bu eğri menopozla birlikte düşme eğilimi gösterir (1).

Meme kanserinin % 10'undan daha az bir kısmı, genetik mutasyonla doğrudan ilişkilidir. Ailevi olgularda çeşitli genler sorumlu olabilmektedir. Bunlar p53, BRCA-1, BRCA-2 ve Erb B-2 (HER-2 neu) dir (1).

Tüm dünyada 2008 yılındaki ölümlerin 7.6 milyonu (%13) kansere bağlı ölümlerdir. Kansere bağlı ölümlerin, 1.378.000'ünü akciğer kanseri; 738.000'ini mide kanseri; 696.000'ini karaciğer kanseri; 609 000'ini kolon kanseri; 458 000 'ini meme kanseri ölümleri oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerde kadınlarda meme, akciğer, mide, kolorektal ve servikal kanserler ilk beş sırayı oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde 2006 yılı kanser insidansı yüzbinde 207.25 olarak bildirilmiştir. Tüm kanser olguları arasında meme kanseri yüzbinde 17.96 insidans oranı ile 4. sıradadır. Kadınlarda ise yüzbinde 37.3 ile en sık görülen kanserdir (3).

Meme kanseri tedavisi, lokal hastalığın cerrahi, radyoterapi veya her ikisi ile tedavisini ve sistemik hastalığın kemoterapi (KT), hormonoterapi (HT), biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavisini kapsar (4). Evre I, II ve III hastalarda standart tedavi, cerrahi tedaviyi takiben adjuvan radyoterapi (RT) veya KT'dir. Neoadjuvan tedavi cerrahi öncesi KT ile tümör çapını küçültmeye yönelik olarak uygulanır. Böylelikle mastektomi gereken hastalara meme koruyucu cerrahi yapılabilme şansı elde edilmiş olur (5). Primer tedaviden sonra uygulanan adjuvan tedavinin sistemik nüks riskini azalttığı ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Adjuvan tedavi KT, HT, RT, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonundan oluşmaktadır (6, 7).

Kanserlerin muhtemel nedenleri arasında hastalığın hem başlangıcında hem de gelişiminde suçlanan majör risk faktörleri DNA ve diğer hücresel moleküllerin

serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından hasarlanmasıdır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar kansere neden olan SOR'ni nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedir. Ayrıca oksidatif stresin kanserde klinik progresyonu artırdığı gösterilmiştir (8-12).

Serbest radikaller bir veya birden çok çiftleşmemiş elektron taşıyan kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin atom veya moleküllerdir (13). Serbest radikaller SOR veya reaktif oksijen türleri (ROP) olarak da bilinmektedir (14). Çiftleşmemiş elektronların varlığından ötürü SOR kararsızdır ve reaktif moleküllerdir (15).

Oksidatif stres, SOR'nin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR üretimi lehine bozulmasıdır (13, 16).

Serbest oksijen radikalleri normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötralize edilmektedir. Ancak SOR aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan enzimlerde belirgin bir azalma olduğunda antioksidan savunma sistemi baskılanır ve oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres karsinogenezin başlamasında kritik rol oynayan DNA hasarına, kromozomal sapmalara, tümör süpresör genlerde mutasyonlara, kontrol edilmeyen hücre bölünmelerine, genomik kararsızlıklara neden olarak tümör gelişimine yol açmaktadır (17).

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunma sistemi ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna sebep olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitleri veya hidroperoksitleri oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen malondialdehide (MDA) dönüşür (18). Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünü MDA'dır. Üç yada daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarındaki iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen baz ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinogeniktir (19-21). Reaktif oksijen türleri (SOR) serbest radikal sınıfına ait yüksek düzeyde oksitlenen reaktif bileşiklerdir.

SOR üretimi normal fizyolojik bir olaydır. Bununla birlikte bunların sentezindeki artışlar hücrelerde oksidasyona ve DNA hasarına yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunu yansıtan, oksidan bir madde olan MDA, hücrenin yapı ve fonksiyonlarını bozabilir. MDA, biyokimyasal olarak tayinin kolay ve doğru olarak yapılabilmesinden dolayı vücutta lipid peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametre olmuştur (22, 23). Ayrıca, total oksidatif stres (TOS), biyokimyasal olarak organizmadaki toplam oksidan seviyenin bir göstergesi olarak ölçülebilmektedir (24).

Organizmada SOR oluşurken eşzamanlı olarak bu serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır (25-30).

Antioksidanlar, genellikle SOR ve lipid peroksidasyon oluşumunu iyileştiren, ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir. Bilinen biyolojik antioksidanlar olan glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) serbest radikallerin ortadan kaldırılması ve baskılanmasında önemli bir role sahiptir (10, 31). Serum total antioksidan kapasite (TAK), organizmada oluşan serbest oksijen radikallerinin yok edilmesi için mevcut antioksidan sistemlerin fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (31).

Bu çalışmada yeni tanı konmuş meme kanserli hastalarda adriyablastin-siklofosfamid kemoterapisine başlamadan önce ve başladıktan sonraki dönemde oksidatif stres (malonaldehid, TOS) ve total antioksidan kapasitenin (TAK) değerlendirilerek bu hastalardaki kemoterapi öncesi ve sonrası dönemde organizmadaki oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin saptanması amaçlandı.

1.1. Meme Kanseri

1.1.1. Tanım

Meme kanseri, memenin lobül veya kanallarını döşeyen epitel hücrelerinin malign bir proliferasyonudur (1).

1.1.2. Epidemiyoloji

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. İnsidansı dünya üzerinde ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da yüzbinde 117.7, Japonya'da yüzbinde 38.3, Çin'de ise sadece yüzbinde 11'dir. Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzey ülkelerinden (yüzbinde 102.4) güneye (yüzbinde 69.6) ve batı ülkelerinden (yüzbinde 104.6) doğuya (yüzbinde 47.3) doğru gittikçe azalmaktadır. Gelişmiş ülkelerde rapor edilen insidans yüzbinde 80 iken gelişmekte olan ülkelerde insidans yüzbinde 15.9'dur (32).

Tüm dünyada 2008 yılındaki ölümlerin 7.6 milyonu (%13) kansere bağlı ölümlerdir. Kansere bağlı ölümlerin, 1.378.000'ünü akciğer kanseri; 738.000'ini mide kanseri; 696.000'ini karaciğer kanseri; 609 000'ini kolon kanseri; 458 000 'ini meme kanseri ölümleri oluşturmaktadır. Kansere bağlı ölümlerde kadınlarda meme, akciğer, mide, kolorektal ve servikal kanserler ilk beş sırayı oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde 2006 yılı kanser insidansı yüzbinde 207.25 olarak bildirilmiştir. Tüm kanser olguları arasında meme kanseri yüzbinde 17.96 insidans oranı ile 4. sıradadır. Kadınlarda ise yüzbinde 37.3 ile en sık görülen kanserdir (3).

1.1.3. Etyoloji

Meme kanserinin sebebi bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyolojik ve psikolojik etkenlerin oluşumda rol aldığı kabul edilmektedir. Fakat, meme kanserli kadınların %70-80'inde bu risk faktörlerine rastlanmaz. Bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olmaktadır. Tüm bu ajanların mutasyonlara ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

1.1.4. Risk Faktörleri

Coğrafik etki: Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde diğer ülkelere kıyasla meme kanseri görülme insidansı 4-7 kat daha fazladır. Amerika Birleşik Devletleri'ne göç edenlerde de meme kanseri görülme riskinin arttığı saptanmıştır (34-36).

Aile öyküsü: Birinci derece akrabalarında meme karsinomu olanlarda, meme karsinomu gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Akraba, erken yaşta tümöre yakalanmışsa veya bilateral tümörü varsa bu risk daha yüksektir (35, 36). Ancak, hastaların çoğunda aile öyküsü yoktur, meme kanserli kadınların sadece % 13'ünde

bir tane etkilenen birinci derece akraba ve sadece % 1'inde iki veya daha fazla akraba vardır (34).

Yaş: Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir. Bu yaştan sonra risk menapoza kadar sürekli olarak artar ve menopoz sonrası dönemde bunu yavaş bir yükselme izler. Ortalama tanı yaşı 64'dür (34, 35).

Menstrüal ve Reprodüktif Öykü: Erken menarşla ve geç menapoza (55 yaştan sonra) risk artar (35). On bir yaşından önce menarş olan kadınlar 14 yaşından sonra olanlara göre % 20 daha yüksek riske sahiptir (34). Ayrıca nulliparite ve ilk doğumun ileri yaşta olması da riski artırmaktadır (36).

Proliferatif Meme Hastalığı: Proliferatif meme hastalığı varlığı meme kanseri riskini artırır. Özellikle atipik hiperplazi önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri olmayan kadınlarda riski 5 kat artırır, ailesel öykü varlığında risk 11 kat artış gösterir (35).

Eksojen Östrojen Alımı: Postmenopozal hormon replasman tedavisi meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk östrojene maruz kalma süresi ile ilgilidir (35, 36). Östrojen ve progesteron birlikte riski tek başına östrojenden daha fazladır (34).

Kontraseptif Ajanlar: Bazı çalışmalarda kontraseptif ajanların meme karsinomu riskini bir miktar artırdığı gösterilmiştir (36).

Radyasyon Maruziyeti: Radyasyon DNA hasarına yol açarak karsinogenezin erken evrelerinde etkili olur. Radyasyona maruz kalma sonucu ortaya çıkan meme kanserlerinde 10-15 yıl gibi uzun bir latent süre vardır. Yaşın genç olması ve daha yüksek radyasyon varlığı meme kanseri riskini arttırır (34, 35).

1.1.5. Genetik Yatkınlık

Meme kanserinin % 10'undan daha az bir kısmı, genetik mutasyonla doğrudan ilişkilidir. Ailevi olgularda çeşitli genler sorumlu olabilmektedir. Bu genler p53, BRCA-1, BRCA-2 ve Erb B-2 (HER-2/ neu) dir (1). Meme kanserine yatkınlığı artıran 6 gen ve gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar; meme kanseri geni (BRCA1, BRCA2), p53, Cowden, Ataksi-Telenjiyektazi geni'dir (35).

Meme Kanseri Geni (BRCA1, BRCA2): BRCA1 ve BRCA2 ailesel meme kanserlerinin üçte ikisinden ve tüm vakaların % 5'inden sorumludur. BRCA1; kromozom 17q'da, BRCA2 ise kromozom 13q'da lokalizedir (36). BRCA ilişkili

meme kansinimleri, BRCA ilişkisiz olanlara göre daha ktu diferansiye histolojik dereceye sahiptir. Östrojen ve progesteron reseptör yokluğu, HER-2/Neu negatifliği ve Ki-67 seviyesi yüksektir (37).

Meme kanseri geni 1'in bir tümör süpressör gen olduğu kabul edilir. Meme kanseri ile birlikte over, kolon ve prostat kanserlerinin gelişiminde de etkilidir. Bazı etnik gruplarda rneğin Askenazi Yahudi kadınlarda BRCA 1'in daha sık görüldüğü saptanmıştır (35).

Cowden Hastalığı Geni: Otozomal dominant geçiş gösteren multipl hamartomlarla karakterize bir sendromdur. İntestinal hamartomatöz polip, fasiyal trikilemmomlar, akral keratoz ve oral papillom görülür. Memede de fibrokistik değişiklikler ve meme kanseri ile karakterizedir. Bu hastalarda 50 yaş civarında meme kanseri insidansı % 30 - 50'dir (35).

Ataksi Telenjektazi Geni: 11q23.1'de lokalizedir. Otozomal resesif bir multisistem bozukluğudur. İlerleyici nörolojik bozukluklar, özellikle malign lenfoproliferatif hastalıklar ve meme kanseri riskinde artmaya yol açan immünolojik problemlerle birliktelik gösterir (35).

1.1.6. Tarama

Meme kanserinde mortalite ve morbiditeyi azaltmanın en iyi yolu erken tanı ve tedavidir. Bu da eğitim, bilgilendirme ve tarama programları ile sağlanabilir. Meme kanserinin sık görülmesi, erken evrede tedavi ile kr şansı ve sağkalımın iyi olması nedeniyle tarama önerilmektedir (5). 50 yaş ve üzerinde mamografinin bir tarama aracı olarak kullanılması ile meme kanseri ile ilişkili mortalite %20-30 oranında azaltılmıştır (6). Taramada fizik muayene ve mamografinin birlikte kullanılması önerilmektedir. Tarama ile hastaların % 80'i lenf nodu yayılımı olmadan yakalanmakta ve böylelikle 5 yıllık sağkalım % 85'e yükselmektedir

Kendi kendine meme muayenesi: Kendi kendine meme muayenesi yöntemleri öğretilmeli, meme kanseri açısından uyarıcı bulgular anlatılmalıdır. Bireyin ayda bir defa kendi kendine meme muayenesi yapması önerilmektedir (38). Menstruasyonun bitiminden sonraki hafta, menstruasyon görmeyenlerde her ayın aynı günü yapılmalıdır. Tek başına fizik muayene ile meme kanserlerinin %40'ı saptanabilir.

Mamografi: Mamografi ile saptanan anormalliklerin üçte birinde malignite görülmektedir. Mamografinin duyarlılığı %60-90 arasındadır. 35-40 yaş arası bir kez 40-

49 yaş arası 1-2 yılda bir kez, 50 yaş üstü her yıl mamografi çekilmesi önerilmektedir. Mamografi kitle palpe edilmeden önce meme kanserini tanımlamada en güvenilir yöntemdir. Yavaş büyüyen tümörler fizik muayene ile palpe edilebilecek çapa ulaşmadan 2 yıl önce mamografi ile saptanabilmektedir. Meme kanseri ile ilişkisi en kuvvetli olan ve meme kanserinde en sık görülen mamografi bulgusu küme yapmış polimorfik mikrokalsifikasyonlardır. Kanser şüpheli kitlesi olan hastaya mamografik bulgular ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Normal mamografik bulgular her zaman meme kanserini ekarte ettirmez. Şüpheli bir lezyon olduğunda fizik muayene ve ultrasonografi (USG) ile de değerlendirme yapılması gerekir (5).

1.1.7. Histopatoloji

Meme kanserlerinin % 95'i adenokarsinomdur. Diğer tipler ise tüm meme kanserlerinin % 5'inden daha azını oluşturur. Karsinomlar, insitu karsinomlar ve invaziv karsinomlar olarak ikiye ayrılırlar. Karsinoma insitu; lobül ve duktuslarda bazal membranla sınırlı neoplastik hücre popülasyonunun bulunmasıdır. Karsinoma in situ bazal membran invazyonu göstermeyen ve metastaz yapmayan lezyonlardır. Bazı olgularda hücreler bazal membranı aşmadan deride geniş bir alana yayılır. Bu durum Paget hastalığı olarak adlandırılır. Karsinoma insitu lenfatiklere ve kan damarlarına invazyon ve metastaz yapmaz. Karsinoma insitu ilk olarak etkilenen doku elemanlarının duktus ve lobüle benzerliği temeline dayanarak duktal ve lobüler karsinoma insitu olarak sınıflandırılmıştır (34).

İnvaziv karsinomlarda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromayı invaze ederler. Tümör hücreleri kan damarlarını da invaze edebilir ve böylece bölgesel lenf düğümlerine ve uzak bölgelere ulaşırlar. En küçük invaziv meme karsinomları dahi metastaz yapma kapasitesine sahiptir (34). Meme kanseri memenin duktuslarından veya lobüllerinden köken almasına göre duktal ve lobüler olarak sınıflandırılmaktadır (34).

Memenin proliferatif anormallikleri lobüler ve duktal epitelle sınırlıdır. Hem lobüler hem de duktal epitelde bir proliferatif anormallik görülebilir. Bu anormallikler içinde hiperplazi, atipik hiperplazi, in situ karsinom ve invaziv karsinom yer alır (39). İnvaziv duktal karsinom (İDK) en sık görülen histolojik tiptir. Tüm meme kanserlerinin %70-90'ını oluşturur. İnvaziv lobüler karsinom (İLK) ise

yaklaşık %10-25'ini oluşturur (6). Tübüler, medüller, papiller ve müsinöz karsinomlar meme kanserinin nadir görülen histolojik alt tipleridir (6, 7).

Tedavinin yönlendirilmesinde invaziv karsinom ile non-invaziv (in situ) karsinom ayrımının yapılması önemlidir. Lobüler karsinoma in situda her memede %10-15 oranında invaziv meme kanseri gelişme riski vardır. İntraduktal karsinom (duktal karsinoma in situ) %10-15 oranında invaziv meme kanseri gelişme riski taşımaktadır (6). Çok nadiren (<%1) juvenil, sekretuar, kistik, adenoid, epidermoid tümörler görülebilir (5).

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. 2003'te DSÖ yeni bir histolojik sınıflandırma yayınlamıştır ve bu sınıflandırma Tablo 1'de görülmektedir (38).

1.1.8. Tanı

Meme kanserinin tanısı biyopsi ile alınan doku veya hücrelerin patolojik olarak incelenmesi ile konur. Kanser tanısı tümörün patolojik tanısı konulmadan yapılamaz (5). Fizik muayenede ve/veya mamografide saptanan bütün şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalıdır (7). Klinik olarak kanser olduğu düşünülen lezyonların %60'ı benignedir. Klinik olarak benign olduğu düşünülen lezyonların ise yaklaşık %30'u da maligndir. Bu nedenle memede saptanan kitlelere histolojik olarak tanı konulmalıdır (5, 7).

Fibrokistik hastalık, fibroadenom, intraduktal papillom, lipom ve yağ nekrozu ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken lezyonlardır (5). Adölesanlarda meme kitlesi sıklıkla fibroadenoma bağlıdır. 25-40 yaş grubunda görülen meme kitlelerinin yaklaşık %25' i fibroadenom iken yaklaşık %10' u maligndir. 35-55 yaş grubunda malignite oranı %35'dir. 55 yaşın üzerindeki meme kitlelerinde ise malignite riski %85' i bulmaktadır. Kistik kitleler solid kitlelerden iğne biyopsisi ile kolaylıkla ayırt edilir. Kanlı sıvıya neden olan veya aspirasyon ile tümüyle kaybolmayan kistler biyopsi ile değerlendirilmelidir. Paget karsinomu meme başında çekinti olması durumunda akla gelmelidir (38).

Tablo1. Meme Tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü Histolojik Sınıflandırması (38)

II - MEZENKİMAL TÜMÖRLER

- a- Hemanjiyom
- b- Anjiyomatozis
- c- Hemanjiyoperisitom
- d- Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi
- e- Myofibroblastom
- f- Fibromatozis (agresif)
- g- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- h- Lipom
 - Anjiyolipom
- i- Granüler hücreli tümör
- j- Nörofibrom
- k- Schwannom
- l- Anjiyosarkom
- m- Liposarkom
- n- Rabdomyosarkom
- o- Osteosarkom
- p- Leiomyom
- q- Leiomyosarkom

III - FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER

- a- Fibroadenom
- b - Filloides tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malign
- c - Periduktal stromal sarkom, düşük dereceli

IV - MYOEPİTELYAL LEZYONLAR

- a - Adenomyoepitelyoma
- b - Malign myoepitelyoma

V - MEME BAŞI TÜMÖRLERİ

- a - Meme başı adenomu
- b - Syringomatöz adenom
- c - Meme başı Paget hastalığı

VI - MALİGN LENFOMA

- a - Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- b - Burkitt lenfoma
- c- Ekstradüğümal marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT tip
- d - Folliküler lenfoma

VII - METASTATİK TÜMÖRLER

VIII - ERKEK MEMESİ TÜMÖRLERİ

- Karsinom
 - İnvaziv
 - İnsitu

I- EPİTELYAL TÜMÖRLER

- a- İnvaziv duktal karsinom (İDK)
 - Mikst tip karsinom
 - Pleomorfik karsinom
 - Osteoklastik dev hücreler içeren İDK
 - Koryokarsinomatoz özellikler içeren İDK
 - Melanotik özellikler içeren İDK
- b- İnvaziv Lobüler Karsinom
- c- Tubuler Karsinom
- d- İnvaziv Kribriform Karsinom
- e- Medüller Karsinom
- f- Musinöz Karsinom ve Bol Musin İçeren Diğer Tümörler
 - Musinöz karsinom
 - Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli musinöz karsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
- g- Nöroendokrin Tümörler
 - Solid nöroendokrin karsinom
 - Atipik karsinoid tümör
 - Küçük hücreli karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- h- İnvaziv Papiller karsinom
- i- İnvaziv Mikropapiller Karsinom
- j- Apokrin karsinom
- k- Metaplastik karsinom
 - Pür epitelyal metaplastik karsinom
 - Skvamöz hücreli karsinom
 - Adenokarsinom ile beraber iğsi hücreli metaplazi
 - Adenoskuamöz karsinom
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Mikst epitelyal / mezenşimal metaplastik karsinom
- l- Lipidden zengin karsinom
- m- Sekretuar karsinom
- n- Onkositik karsinom
- o- Adenoid kistik karsinom
- p- Asinik hücreli karsinom
- q- Glikojenden zengin şeffaf hücreli karsinom
- r- Sebace karsinom
- s- İnflamatuar karsinom
- t- Lobüler neoplazi
 - Lobüler karsinoma in situ
- u- Duktal karsinoma in situ
- v- Mikroinvaziv karsinom
- w- İntraduktal papiller karsinom
 - Santral papillom
 - Periferik papillom
 - Atipik papillom
 - İntraduktal papiller karsinom
 - İntrakistik papiller karsinom
- x- Adenomlar
 - Tubuler adenom
 - Laktasyon adenomu
 - Apokrin adenom
 - Pleomorfik adenom
 - Duktal adenom

1.1.9. Klinik Belirti Ve Bulgular

Meme kanserli kadınların %70'ine yakınında ilk bulgu memede bir kitlenin varlığıdır. Çoğu kez kitle ağrısızdır ve kadın tarafından rastlantı sonucu bulunur (40). Hastaların %8-10'unda ise kitle ağrılıdır. Genelde kitle serttir, hareketsizdir. Kitle ve ağrıdan başka meme başı akıntısı, meme derisinde ya da meme başında retraksiyon, meme derisinde ödem, ülserasyon, eritem ve kol ödemi görülebilir (41).

Tablo 2. Meme kanserinin belirti ve bulguları (42)

Erken Hastalık	İlerlemiş Hastalık
Ele gelen kitle (%75)	Kitlenin göğüs duvarına yapışması
Memede ağrı	Kolun şişmesi
Meme başında akıntı, çekilme veya ülserasyon	Ülserasyon
Deri büzüşmesi, ödem veya eritem	Akciğer, kemik, karaciğer ve beyin uzak metastazları
Aksillada kitle	Kilo kaybı (tümör kaşeksisi)
Meme başında pullanma	Hiperkalsemi

1.1.10. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Meme kanseri; tümör çapı, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığına göre yapılan TNM sınıflaması ile Evre I'den Evre IV'e kadar evrelendirilir. Tümörün evresi ilerledikçe sağkalım azalmaktadır. Bütün dünyada meme kanserinin evrelemede Amerikan Birleşik Kanser Kurulu (AJCC) tarafından belirlenen TNM sistemi kullanılmaktadır. T, primer tümörün çapını, N, bölgesel lenf nodu metastazını, M, uzak metastazı gösterir (6, 7). Evre I, IIA ve IIB opere edilebilir hastalık, evre IIIA ve IIIB lokal ileri hastalık, evre IIIC ileri hastalık, evre IV ise metastatik hastalık olarak sınıflandırılır (41). TNM sınıflaması tablo 3'te verilmiştir (38).

Tablo 3. Meme kanserinde TNM Sınıflaması (38)

T-Primer tümör	
TX:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:	Primer tümör yok
Tis:	İnsitu karsinom Tis (DKIS) Tis (LKIS) Tis (Paget) Meme başının Paget hastalığı tümör eşlik etmiyorsa (Paget tümöre eşlik ediyorsa tümör boyutuna göre değerlendirilir)
T1:	Tümör boyutu 2 cm veya daha küçük T1mic: Mikroinvazyon 0.1 cm veya daha küçük T1a: 0, 1-0, 5 cm T1b: 0, 5-1 cm T1c: 1-2 cm
T2:	2-5 cm
T3:	5 cm den büyük
T4:	Tümör hangi boyutta olursa olsun göğüs duvarı ya da meme derisine yayılım (pektoral

kas tutulumu hariç)

T4a: Göğüs duvarına yayılım

T4b: Meme derisinde ülser, ödem, meme derisinde satellit lenf düğümleri

T4c: T4a+T4b

T4d: İnflamatuvar karsinom

N-Bölgesel Lenf Düğümü (Patolojik)

NX: Bölgesel lenf düğümü değerlendirilemiyor

N0: Lenf düğümü metastazı yok

N1: İpsilateral aksiller 1-3 adet lenf düğümünde tümör metastazı

N2: İpsilateral aksiller 4-9 adet lenf düğümünde tümör metastazı ya da internal mammaryan lenf düğümü metastazı

N2a: Aksiler lenf düğümünde fikse tümör metastazı

N2b: İpsilateral internal mammaryan lenf düğümünde tümör metastazı

N3: İpsilateral infraklavikuler lenf düğümü metastazı ve beraberinde 10'dan fazla aksiller ya da internal mammaryan lenf düğümü tutulumu

N3a: Sadece infraklavikuler lenf düğümüne metastaz

N3b: İnternal mammaryan lenf düğümü ve aksiller lenf düğümü metastazı

N3c: Supraklavikuler lenf düğümü metastazı

M-Metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Meme Kanserinin Evrelemesi.

Tis, N0, M0

Evre 0

Evre I

T1, N0, M0

T0, N1, M0

Evre IIA

T1, N1, M0

T2, N0, M0

Evre IIB

T2, N1, M0

T3, N0, M0

T0, N2, M0

T1, N2, M0

Evre IIIA

T2, N2, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

T4, N0, M0

Evre IIIB

T4, N1, M0

T4, N2, M0

Evre IIIC

Herhangi bir T, N3, M0

Evre IV

Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

1.1.10.1. Morfolojik Prognostik Faktörler

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Aksiller lenf nodu (ALN) metastazı, uzak metastazı olmayan meme kanserli hastalarda en önemli prognostik faktördür (38, 43). Dört ve dördün üzeri lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür (44). On yıllık hastalıksız sağkalım, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda % 70 - 80, 1-3 lenf nodu tutulumunda % 35 - 40, 10'dan fazla lenf nodu tutulumunda % 10 - 15' tir (43).

Histolojik Tip

Meme kanserlerinde bazı histolojik tipler daha iyi prognoza sahiptir. Bunlar tübüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, müsinöz karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom ve adenoid kistik karsinomdur (35, 36, 38, 43-45). Otuz yıllık sağkalım oranı bu tümörlerde % 60'ın üzerinde iken, İDK' larda %20'nin altındadır (43).

Makroskopik Patoloji

İnvaziv duktal karsinomların çoğunda makroskopik yapı yıldızsı, dairesel veya mikst kont rl  olabilir. Tümörlerin yaklaşık 1/3'i yuvarlak sınırlıdır. Az bir kısmında sınırlar belirsizdir. Makroskopik ve mammografik olarak dairesel görülen tümör mikroskopta invaziv patern gösterebilir. İnvaziv tümörler tanı aldıklarında daha büyük olabilir ve ALN metastazı dairesel olanlara göre daha fazladır. Yıldızsı yapıda ve içerisinde fokal nekroz içeren tümörler kötü prognozludur (37).

Tümör Boyutu

Tümör boyutu olarak karsinomun en büyük çapı alınır ve prognostik olarak oldukça önemlidir. Çok sayıda çalışmada tümör boyutu artışı ile ALN metastazı sıklığının arttığı yaşam s resinin azaldığı bulunmuştur (34, 35, 37, 46). Bu durum sadece primer tümör boyutu ile ilgili değil, TNM evrelemesi ile de ilgilidir. Örneğin T1 meme karsinomlarında (2 cm ve daha k  k kitle) tümör boyutu, lenf düğümü metastazı sıklığı ve prognoz arasında anlamlı ilişki vardır (37).

1.1.10.2.Mikroskopik Histopatolojik Prognostik Faktörler

Derecelendirme

Duktal karsinomda derecelendirme ile diferansiyasyon değerlendirilir. Derecelendirme tümörün sadece invaziv kısmı ile sınırlıdır. En geniş değerlendirme Black, Speer, Cutler ve arkadaşları tarafından yapılmış ve üç kategoriye ayrılmıştır. (İyi diferansiye - Derece I, orta derecede diferansiye - Derece II, az diferansiye - Derece III) (37).

Histolojik Derece

İnvaziv duktal karsinomlarda ve diğer invaziv tümörlerde derecelendirme tübül/gland formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı temel alınarak yapılır. Histolojik derece ile invaziv meme karsinomları arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (38). İlk olarak Bloom ve Richardson tarafından derecelendirme sistemi

önerilmiştir. Son olarak bu sistem Elston ve Ellis tarafından “Bloom Richardson Sisteminin Nottingham Modifikasyonu” şeklinde düzenlenmiştir (36, 38).

Tübül formasyonu: Tümörün tüm alanları gözden geçirildikten sonra eğer % 75’ten fazlasını belirgin lümen içeren tübül yapıları oluşturuyorsa 1 puan verilir. Tümörde tübül yapıları daha az oranda olup bunun yanı sıra solid patern de izleniyorsa 2 puan verilir. Tümörün büyük bir bölümünü solid hücre gruplarının oluşturduğu, tübül yapılarının % 10’dan az izlendiği olgularda ise 3 puan verilir (37, 38).

Nükleer pleomorfizm: Nükleer derecelendirme tümör nükleuslarının normal meme duktus epitelinin nükleusları ile karşılaştırılarak yapılan sitolojik değerlendirmedir. Çünkü nükleer derece büyüme paterninden ayrıdır ve diğer meme karsinomları için de yapılır (37). Nükleusların boyut ve şekilleri değerlendirilir. Nükleusları düzenli olan ancak şekil ve boyutta minimal değişiklik gösteren tümörlere 1 puan, orta derecede nükleer değişiklik gösteren, ancak aşırı şekil ve büyüklük farklılığı taşımayan tümörlere ise 2 puan verilir. Nükleuslarda belirgin şekil ve boyut farklılığı gösteren, çok büyük nükleusların izlendiği, nükleol belirginliği olan tümörler 3 puan ile değerlendirilir (37).

Mitoz sayısı: Bazı yazarlar mitotik oranın Bloom Richardson derecelendirme sisteminin en önemli kriteri olduğunu söylemiştir. Bazı yazarlar da mitotik aktiviteyi prognozun belirleyicisi kabul eder. Mitotik aktivite indeksi (MAİ)’nin değerlendirilmesi 0, 5x0, 5 cm’lik bir alanda, tümörün periferinde, en hücresel kısımda, nekroz, inflamasyon, kalsifikasyon ve geniş damarların olmadığı yerlerde yapılır. 400’lük büyütmede invaziv tümöre ait ardışık 10 alanda mitoz sayılır. MAİ standart bir yöntem ile değerlendirilirse güvenilir ve tekrarlanabilir bir metoddur (37).

Histolojik derece prognostik bir faktördür ve kemoterapiye yanıtta oldukça önemlidir. Düşük dereceli hastalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Yüksek dereceli tümörü olan hastalarda aksiller lenf nodu metastazı riski artmıştır. Nükleer ve histolojik derece özellikle aksiller lenf nodu metastazı olmayanlarda prognoz için kullanışlı bir belirleyicidir.

Tübül formasyonunun yokluğu kötü diferansiye nükleer sitoloji ile birlikte ise prognoz oldukça kötüdür (37).

Histolojik derece, klinik evreden bağımsız olarak, mastektomi yapılmış hastalarda hastaliksız ve tüm yaşam süresini de etkiler. Radikal mastektomi yapılmış derece 1 tümörü olan hastaların çoğu yüksek dereceli tümörü olanlara göre daha uzun yaşam süresine sahiptir. Derecenin yüksek olması artmış rekürrens riski, büyük tümör boyutu, erken tanı yaşı ve östrojen reseptör yokluğu ile ilişkilidir (37).

Tümör Hücre Proliferasyonu

Proliferasyon belirleyicileri, prognozun belirlenmesinde önemli yer tutar (38). Proliferasyon, flow sitometri, mitoz oranı ya da hücre siklusu sırasında açığa çıkan sellüler proteinlerin (siklinler, Ki-67 gibi) immunohistokimyasal (İHK) olarak saptanması ile ölçülebilir. Yüksek proliferasyon hızı olan tümörler kötü prognoza sahiptir (43).

Nekroz

İnvaziv kanserlerde, nekroz olması 10 yıllık takiplerde, rekürrens zamanı ve tüm yaşam süresi için önemli bir faktördür. Bu etki özellikle ilk iki yılda görülür. 10 yıl boyunca hastaliksız olan vakalarda artık nekrozun bir anlamı yoktur (37).

Nadiren yaygın nekroz olabilir. Histolojik incelemede nekrozun çevresinde yüksek dereceli kötü diferansiye bir karsinom, bazen bunu sınırlayan lenfosit infiltrasyonu ve fokal duktal karsinoma insitu alanları görülebilir (37, 44). Yaygın nekroz içeren tümörlerde daha hızlı büyüme oranı vardır, belirgin anjiogenezis görülür (37).

İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu

İnvaziv duktal karsinom içinde ve çevresindeki stromal infiltrasyon hücrelerinin prognostik önemi tartışmalıdır. Plazma hücrelerinin baskın olduğu tümörler genellikle medüller karsinomlardır. Belirgin lenfoplazmositik reaksiyon medüller karsinomda olduğu gibi İDK'ların da az bir kısmında görülebilir. Belirgin lenfositik reaksiyon içeren nonmedüller duktal karsinomlar daha kötü prognozlu olma eğilimindedir. Medüller karsinomlar ve belirgin lenfositik infiltrasyon içeren İDK'lar genellikle östrojen-progesteron reseptörü negatif karsinomlardır (37).

İnvaziv meme karsinomlarında lenfosit alt tiplerinin çoğunun T lenfosit olduğu, bunların da çoğunun CD4 pozitif T lenfosit olduğu bulunmuştur. Tümörde plazma hücresi varlığı daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Stromal mast hücrelerinin

varlığı aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda anlamlı olarak daha iyi prognoz ile ilişkili iken ALN metastazı olanlarda ilişki bulunamamıştır (37).

Lenfatik Tümör Embolisi

Lenfatikler endotel ile dōşeli, düz kas veya elastik tabakası olmayan vasküler kanallardır. Memedeki lenfatik damarlarda tümör embolisinin olması yüksek tümör rekürrensi ile birlikte (47).

Kan Damarı İnvazyonu

Kan damarı invazyonu, tümör hücrelerinin bir arter ve/veya ven lümeni içine penetre olması şeklinde tanımlanır. Çeşitli çalışmalarda kan damarı invazyonu yaşam süresi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (37).

Anjiogenezis

Tümör vaskülaritesi meme karsinomunda prognoz ile ilişkilidir. Anjiogenezis vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular permeability factor (VPF) ve basic fibroblast growth factor (bFGF)' gibi anjiogenik faktörlerin aşırı salınımına bağlıdır. Anjiogenik faktörlerin çeşitli kaynakları tanımlanmıştır. VEGF'ün meme stromal fibroblastları tarafından üretildiği ve hipoksik durumlarda arttığı saptanmıştır. VEGF meme karsinomu hücrelerinin sitoplazmalarında İHK ile tespit edilebilir. Anjiogenik proteinler stromada bulunabilir ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerden üretilebilir. Stroma hücrelerinin katepsin-D reaktivitesi ve stromal vasküler dansite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur, bu da matriks proteinlerinin artışının invazyon ve anjiogenezisi uyardığını düşündürmektedir (37).

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

İnvaziv meme karsinomlarında östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörlerinin (PR) araştırılması, meme kanserli hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde standart bir uygulama haline gelmiştir (35). Karsinomların % 50'si ER salgılayıcı ve ER pozitif tümörler genellikle postmenopozal kadınlarda daha siktir. Hormon reseptör pozitif kanserli kadınlar hormon reseptör negatif kadınlardan daha iyi prognoza sahiptir. ER ve PR pozitif tümörlerin % 80'i hormonal tedaviye yanıt verir, hâlbuki bunlardan yalnızca bir reseptörü pozitif olanlarda yanıt yaklaşık % 40'dır. Her ikisi negatif olan tümörler tedaviye % 10'dan daha az yanıt verirler (43).

Human Epidermal Growth Factor Receptör 2/Neu Onkogeni (c-erbB2)

Bu gen 17. kromozomda lokalizedir (35). c-erbB2 hücre büyümesinin kontrolünde yer alan bir transmembran glikoproteindir. Spesifik bir liganda sahip olmamakla beraber çok sayıda büyüme faktörü için ko-reseptör olarak çalışır. c-erbB2 meme kansinolarının % 20 - 30'unda aşırı salınır. Bu İHK ile proteinin değerlendirilmesi ya da Fluoresan İmmüno sorband Hibridizasyon (FISH) yöntemi ile elde edilen gen kopya sayısı ile belirlenir. c-erbB2 varlığı kötü prognozla ilişkilidir. c-erbB2'nin değerlendirilmesi bu proteini hedef almış tedaviye yanıtı belirlemede çok önemlidir. Trastuzumab c-erbB2'ye karşı geliştirilmiş tümör hücrelerini hedef alan, monoklonal bir antikordur. Kemoterapi ile trastuzumabın kombinasyonu c-erbB2 aşırı salınımı olan hastalarda tedaviye yanıtı artırır (43).

Deri İnvazyonu

Deri invazyonunun varlığı yaşam süresinde azalma ile ilişkilidir (47). İnflamatuvar kansinonun belirleyicisi olan deri lenfatik invazyonu özellikle kötü prognoz işaretidir.

Meme Başı İnvazyonu

Meme başı tutulumu, artmış ALN tutulumu ile birlikte dir (48).

p53 ve nm23

p53 proteinin akümü lasyonu (muhtemelen gen mutasyonu sonucu) ve nm23 proteinin düşük ekspresyonu azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir (49). p53 heterozigotluğunun kaybolmasının yüksek histolojik grade ve nükleer grade ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (50).

Bcl-2

Meme kansinonunda Bcl-2 protein ekspresyonu ile yaşam süresi arasındaki bağlantı gösterilmiştir (51). Bcl-2 aynı zamanda ER durumu ile ilişkilidir.

1.1.11. Tedavi

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyoterapi veya her ikisi ile tedavisini ve sistemik hastalığın kemoterapi (KT), hormonoterapi (HT), biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavisini kapsar (4). Evre I, II ve III hastalarda standart tedavi, cerrahi tedaviyi takiben adjuvan radyoterapi (RT) veya KT'dir. Neoadjuvan tedavi cerrahi öncesi KT ile tümör çapını küçültmeye yönelik olarak uygulanır. Böylelikle mastektomi gereken hastalara meme koruyucu cerrahi

yapılabilme şansı elde edilmiş olur (5). Primer tedaviden sonra uygulanan adjuvan tedavinin sistemik nüks riskini azalttığı ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Adjuvan tedavi KT, HT, RT, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonundan oluşmaktadır (6, 7).

1.1.11.1. Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi

İnvaziv meme kanserlerinin primer tedavisi mastektomi veya lumpektomi (meme koruyucu cerrahi) ve takiben RT'dir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve sonrasında RT ile mastektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda genel sağkalımda farklılık gösterilememiştir (6, 7) Ancak mastektomi ile daha az lokal nüks görülmüştür (52).

Erken evre meme kanserli hastalarda tercih edilen tedavi şekli MKC ve RT'dir. Evre I ve II meme kanserli hastalarda lumpektomi ve ALN diseksiyonu takiben postoperatif RT, modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar etkili bir yöntemdir. 5 cm' nin altındaki tümörlerde MKC yapılabilir (7).

Axiller lenf nodu diseksiyonu aksiller nüksleri önlemede faydalıdır (5, 53). ALN değerlendirmesi adjuvan tedavinin yönlendirilmesi açısından da önemlidir (45). Erken evre meme kanserli hastaların çoğunda standart tedavi MRM' dir. Bu operasyon memenin, derinin, meme başının, areolanın, pektoralis fasianın ve ALN'larının diseksiyonundan oluşur. Mastektominin en önemli dezavantajları fizyolojik ve kozmetik olumsuz etkileridir. Radikal mastektomide meme altındaki pektoral kas da çıkarılır (5). Mastektomi sırasında veya sonrasında seçilmiş hastalarda meme rekonstrüksiyonu yapılabilir. Meme rekonstrüksiyonu hastalarda mastektomiye bağlı olarak ortaya çıkan psikolojik hasarı azaltan, çoğu hastanın yaşam kalitesinde düzelmeye sağlayan bir uygulamadır (7).

1.1.11.2. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan KT orta ve yüksek risk gruptaki hastalara önerilmektedir. KT nüks riskini azaltır ve genel sağkalımı iyileştirir (7). Ancak KT diğer sistemik tedavilere göre daha toksiktir (6). Adjuvan tedavi hastanın (ALN durumuna, tümör çapına, derecesine, reseptör durumuna, c erbB2 durumuna, yaşına, performansına ve eşlik eden sistemik hastalık) durumuna göre seçilmelidir (5, 54).

Meme kanserinde tedavi küratif veya palyatif olabilir. Evre I, II ve III hastalıkta küratif tedavi yaklaşımları uygulanır. Lokal ileri evre meme kanserleri (T3, T4) ve

inflamatuar meme kanseri de kür şansı bulunmaktadır (5, 55). Adjuvan tedaviyle nüks riskinin, kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanır (7). ALN tutulumu olmayan hastalarda da %25 ihtimalle mikroskopik metastatik hastalık görülmektedir (5). Bu nedenle ALN negatif olan yüksek riskli hastalarda da adjuvan tedavi endikasyonu vardır (6). Günümüzde adjuvan tedavide çeşitli KT protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında 6 kür dosetaxel, adriamisin, siklofosfamid (TAC), 4 kür adriamisin, siklofosfamid (AC) ile sonrasında 4 kür paklitaksel, 6 kür siklofosfamid, epirubisin, fluorourasil (CEF), 4 kür siklofosfamid, adriamisin, 5 fluorourasil (CAF), 4 kür dosetaxel, siklofosfamid (TC) gibi çeşitli KT protokolleri kullanılmaktadır (53). KT kombinasyonları tek ajanlı tedavilerden daha üstündür (56, 57). Genellikle antrasiklin içeren tedaviler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin diğer ajanlarla kombinasyonu, antrasiklin içermeyen kombinasyonlara göre daha uzun sağkalım sağlamaktadır. Randomize çalışmalar ile CAF ve CEF tedavi protokollerinin klasik siklofosfamid, metotreksat, fluorourasil (CMF) tedavisinden üstün olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Antrasiklin ve taksanlar metastatik meme kanserli hastalarda en etkili ajanlar olduğundan antrasiklin ve taksan kombinasyonu erken evre meme kanserinde de kullanılabilir (6). Paklitaksel ALN tutulumu olan meme kanserli olan hastalarda adjuvan tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek riskli ALN negatif hastalar da taksanlar ile tedavi edilmelidir (7). C-erbB2 pozitif metastatik meme kanserinde taksan ve trastuzumab kombinasyonu etkin bulunmuştur (58). Adjuvan KT'nin uygulanma süresi tartışmalı olmakla birlikte bugün için 3 ile 6 ay arasında önerilmektedir. Taksanların eklenmesi ile kemoterapi süresi 6 aya kadar uzamaktadır (5).

1.1.11.3. Hedef Yönelik Tedaviler

Trastuzumab, c-erbB2 tirozin kinazı hedefleyen bir monoklonal antikordur (6, 45). C-erbB2 proteini hücre proliferasyonunu, anjiogenezi, invazyonu, metastazı ve hücrenin apoptozunu düzenler. Trastuzumab insan tümör hücrelerinin c-erbB2 overekspresyonunu inhibe ederek hücrelerin proliferasyonunu azaltır (54). C-erbB2 pozitif metastatik hastalıkta taksanlar ile birlikte kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilmektedir (58). Erken evre c-erbB2 pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde de trastuzumab kullanımının sağkalımı artırdığı ve nüks riskini azalttığı gösterilmiştir

(5). Trastuzumab tek ajan aktivitesine sahiptir ve kemoterapiye dahil edildiğinde sağkalımı artırır (59). Trastuzumab hastaliksız sağkalımı artırmaktadır (60-62).

Bevacizumab; vasküler endotelial growth faktöre (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Yapılan bir çalışmada sadece paklitaksel alan grup ile karşılaştırıldığında bevacizumab paklitaksel kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (5). Lapatinib oral olarak alınan küçük bir molekül olup hem HER-1 hem de HER2'yi inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Trastuzumab dirençli HER-2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (63). Meme kanseri tedavisinde kullanılan monoklonal antikolar arasında pertuzumab ve neratinib de bulunmaktadır (64).

1.1.11.4. Hormonal Tedavi

Meme kanseri patogeneğinde hormonlar önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli ve artmış östrojen maruziyeti meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (6, 7). Çoğu meme kanserinde tümör hücresi yüzeyinde hormon reseptörleri bulunmaktadır (7). Hormon reseptör durumunun belirlenmesi meme kanserinin patolojik değerlendirmesinde en önemli unsurlardan biridir. ER ve PR durumu tanı anındaki biyopsi ile belirlenmelidir (5). ER veya PR pozitif olan hastalarda, hastanın yaşı, lenf nodu durumu veya adjuvan KT uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan HT planlanmalıdır (65). Adjuvan HT reseptör pozitif tümörlerde sağ kalım oranlarını artırır (5). Metastatik PR pozitif tümörü olan hastalarının %80'i HT'ye yanıt verir. Adjuvan HT hastalık nüksünü azaltmada etkilidir. HT, ER pozitif tümörlerde mortaliteyi %25 oranında azaltır. HT ile aynı memedeki nüks ile birlikte diğer memedeki meme kanseri gelişim riski de azalır. Ayrıca HT'den sonra yaygın hastalığın büyüme hızı da azalır (5).

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde başlıca iki tip endokrin tedavi uygulanır:

1. Antiöstrojenler (tamoksifen); östrojenin östrojen reseptörü ile bağ kurmasını engeller.

2. Aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, ekzemestan); östrojen biosentezindeki son biyolojik basamak olan aromatazasyonu inhibe ederek östrojen üretimini azaltırlar (4, 6, 7, 53).

Tamoksifen; potent bir selektif östrojen reseptör düzenleyicisi (SERM)dir. Meme kanseri hücreleri gibi seçilmiş dokular üzerinde antitümöral etki gösterirken kemik, yağ doku, uterus gibi diğer dokularda östrojenik etkiye sahiptir (6). Premenopozal hastalarda en sık kullanılan hormonal tedavidir (5). Tamoksifen bir taraftan meme kanseri hücrelerindeki antitümöral etkileri ile hastaliksız sağkalımı uzatmakta ve diğer memede kanser gelişim riskini %40'a kadar azaltmakta iken diğer taraftan östrojenik etkileri ile kemik mineral dansitesini iyileşme ve lipid profili üzerindeki olumlu etkiler göstermektedir (6, 66). Tamoksifenin yan etkileri ise vajinal kuruluk, sıcak basmaları, tromboemboli, endometrium kanseri ve katarakt riskinde artıştır (6). Doz genellikle oral olarak 20 mg/gün şeklindedir. 5 yıl boyunca adjuvan tamoksifen tedavisi alan hormon reseptör pozitif hastalarda nüks riskinde %41, mortalite riskinde %34 azalma görülmüştür (63). Tamoksifenin olumlu etkileri tedavi bitiminde sonra da devam etmektedir (7).

Tamoksifen ile yapılan hormonal tedavilerin uzun dönem verilerinin mevcut olması nedeni ile Amerikan Klinik Onkoloji Derneği belirgin kontrendikasyonların olmaması durumunda adjuvan hormonal tedavide tamoksifen kullanımını önermektedir (5).

Aromataz inhibitörleri postmenopozal hormon reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda tamoksifene alternatif olarak kullanılabilir (7, 66). Aromataz inhibitörleri tamoksifen tedavisi bittikten sonra veya 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında kullanılabilir (5). Tamoksifen direnci olan hastalarda tercih edilebilir. Klinik çalışmalar 5 yıllık adjuvan aromataz inhibitörü tedavisinin en az tamoksifen kadar etkili ve daha iyi tolere edilebildiğini göstermiştir (66, 67). En sık kullanılan aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve ekzemestandır. Anastrozol ve letrozol nonsteridal, ekzemestan ise steroid yapıdadır. Aromataz inhibitörleri fonksiyonel overleri olan hastalarda overyan fonksiyonlar bloke edilmeden kullanılmamalıdır. Aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre meme kanseri riskini azaltmada hafif üstünlükleri vardır. Endometrium kanseri, tromboembolik olaylar ve sıcak basması gibi yan etkileri yoktur. Ancak osteoporoz riskini artırabilirler. Kemik kaybı yolu ile kemik kırıklarında bir artışa neden olmaktadır (5, 6).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer hormonal ajanlar ise bir progestasyonal ajan olan megestrol asetat, bir androjen olan fluoksimesteron, bir

östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant, LHRH agonisti leuprolid ve gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti goserelindir (6). GnRH analogları kimyasal over ablasyonu amacıyla da kullanılabilirler (5). Bilateral oofektomi ile tamoksifen tedavisi arasında sağkalım ve cevap yönünden belirgin bir farklılık yoktur. Premonapozal kadınlarda ve ER pozitif tümörü olanlarda ovaryan ablasyon ile adjuvan KT'nin etkinliği benzerdir. Premenopozal kadınlarda oofektomi tamoksifenin çok iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (6, 68).

1.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Kanserlerin muhtemel nedenleri arasında hastalığın hem başlangıcında hem de gelişiminde suçlanan majör risk faktörleri DNA ve diğer hücrel moleküllerin serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından hasarlanmasıdır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar kansere neden olan SOR'ni nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedir. Ayrıca oksidatif stresin kanserde klinik progresyonu artırdığı gösterilmiştir (8-12).

Serbest radikaller bir veya birden çok çiftleşmemiş elektron taşıyan kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin atom veya moleküllerdir (13).

Serbest radikaller SOR veya reaktif oksijen türleri (ROP) olarak da bilinmektedir (14). Çiftleşmemiş elektronların varlığından ötürü SOR kararsızdır ve reaktif moleküllerdir (15).

Tablo 4. Serbest oksijen radikalleri

1 - Radikaller	Süperoksit radikal (O ₂ -) Hidroksil radikal (OH -) Alkoksil radikal (LO -) Peroksil radikal (LOO -)
2 -Radikal olmayanlar	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂) Lipid hidroperoksit (LOOH) Hipoklorikasit (HOC1)
3 - Singlet oksijen	

Serbest oksijen radikalleri, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı olarak normal veya patolojik aerobik metabolizma ile sürekli üretilmektedirler. Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu

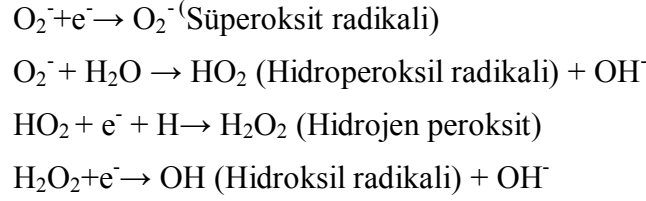
sırada SOR'lar oluşur. Tablo 5'de SOR'ların in vivo ortamda kaynakları görülmektedir (69).

Aerobik metabolizması olan canlılarda SOR genellikle oksijenden üretilmekle birlikte organizmada oksijen türevi SOR dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (66, 67). Kimyasal maddelere maruz kalma, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksisiteleri, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar SOR oluşumuna neden olan ekzojen kaynaklı etmenlerdir (70).

Tablo 5. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları (69)

I - Normal biyolojik işlemler
1 - Oksijenli solunum
2 - Katabolik ve anabolik işlemler
II - Oksidatif stres yapıcı durumlar
1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite -intoksikasyon
2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
a-)İnhale
b-) Alışkanlık yapan maddeler
c-)ilaçlar
3 - Oksidan enzimler
a-) Ksantin oksidaz
b-) İndolamin dioksigenaz
c-) Triptofan dioksigenaz
d-)Galaktozoksidaz
e-)Siklooksigenaz
f-) Lipooksigenaz
g-) Monoaminoksidaz
4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)
6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışımı, sigara
III - Yaşlanma süreci

Oksidatif metabolizma sürecinde oksijenin çoğu hidrojene bağlanarak su oluşturmaktadır. Ancak oksijenin yaklaşık % 4-5'lik kısmı ise su oluşumuna katılmayıp SOR oluştururlar. Moleküler oksijenin indirgenme yolu Şekil 1'de gösterilmektedir (15).



Şekil 1. Serbest oksijen radikallerinin üretimi.

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve SOR düzeyi artar. SOR'in düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Yaşlanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır (71).

İnfeksiyöz olaylarda başta *Staphylococcus aureus* gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla SOR salgılanmasına yol açarlar (72).

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan SOR kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

Süperoksit radikalının vazoregülasyonda fizyolojik rolüne ilişkin düşünceler de vardır. Vasküler endotelyum tarafından sentezlenen "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) vazodilatator yanıtın sorumludur ve nitrik oksitle eşdeğerdir. Nitrik oksit (NO) bir adet çiftlenmemiş elektrona sahiptir ve bu nedenle SOR olarak kabul edilebilir. Vasküler endotelyum aynı zamanda az miktarda süperoksit radikali sentez yeteneğine de sahiptir. Hem NO hem de süperoksit radikali ile reaksiyon sonucu oluşabilecek bazı yan ürünler sitotoksik olmasına karşın NO ve süperoksit radikali etkileşiminin vasküler tonüs düzenlenmesi üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (73-75).

Yetersiz beslenme, düşük antioksidan ve fazla yağ alımı ve psikolojik stres gibi çevresel faktörler de SOR üretimini artırmaktadır. Psikolojik stres, SOR üretiminde artışa ve doğal öldürücü (NK) hücre sitotoksitesinde azalmaya neden

olarak immünyetede belirgin değişiklikler meydana getirir. Oksidatif stres, mutasyona uğramış hücre kolonilerinin yayılmasını uyarıp transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu aktive edebilir (76).

Serbest oksijen radikalleri DNA hasarlanması yaparak mutasyon ve onkogenik transformasyon hızını artırıp tümör gelişimine neden olabilmektedir (77). SOR proliferasyon, hücrenel remodeling, apoptozis ve yaşlanma gibi hücrenel fonksiyonlara da etki etmekte ve böylelikle de kanser ve metastaz gelişimine neden olmaktadır (78).

1.2.1.Oksidatif Stres

Oksidatif stres, SOR'nin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin SOR üretimi lehine bozulmasıdır (13, 16).

Serbest oksijen radikalleri normal hücre metabolizması süresince devamlı olarak üretilmekte ve antioksidan savunma sistemi tarafından nötrale edilmektedir. Ancak SOR aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan enzimlerde belirgin bir azalma olduğunda antioksidan savunma sistemi baskılanır ve oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres karsinogenезin başlamasında kritik rol oynayan DNA hasarına, kromozomal sapmalara, tümör süpresör genlerde mutasyonlara, kontrol edilmeyen hücre bölünmelerine, genomik kararsızlıklara neden olarak tümör gelişimine yol açmaktadır (17).

Oksidatif stres aynı zamanda hücre büyümesi ve çoğalması ile ilişkili olan genlerin transkripsiyonunu düzenleyen döngüde rol alan sitoplazmik kalsiyumun artışına neden olmaktadır (79).

Organizmadaki bu oksidan-antioksidan denge birçok faktöre bağlıdır. Bunlar endojen ve eksojen faktörler olup genellikle birlikte etkilidir (80).

1.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Etki Mekanizmaları

Serbest oksijen radikallerinin mitokondrial oksidasyon, hemoglobin tarafından oksijen transportu ve sitokrom P450 aktivitesi gibi birçok fizyolojik reaksiyonlarda rolleri olduğuna gibi organizmaya zararlı etkileri de olmaktadır (13, 79-81). SOR'nin etkileri, karmaşık olup lokal konsantrasyonlarına, mikroçevreye ve bireyin genetik yapısına göre değişik etkiler gösterebilir (82).

Serbest radikaller hücre ve dokularda birçok zarara yol açmaktadır. Bu zararlar şöyle sıralanabilir:

- a) DNA'nın tahrip olması,
- b) Nükleotid yapıli koenzimlerin yıkımı,
- c) Lipid peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değışmesi,
- d) Enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değışiklikler,
- e) Protein ve lipitlerle kovalan bağlantılar yapması,
- f) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması,
- g) Seroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi
- h) Proteinlerin tahrip olması ve protein " turnover" nin artması
- i) Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması
- j) Kollagen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değışikliklerin oluşması
- k) Mukopolisakkaritlerin yıkımı şeklinde özetlenebilir (83).

Serbest oksijen radikallerinin en hasarlandırıcı etkisi, poliansatüre yağ asitleri ve fosfolipidden oluşan hücre membranları üzerine olur. Lipit peroksidasyonu membranda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin, SOR tarafından peroksitler, alkoller, aldehytler, hidroksi yağ asitleri, etan, pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması ile sonuçlanır (84).

Lipit peroksidasyonu hücre membranlarının bütünlüğünü bozarak hücre membranının akışkanlığını artırır, membrana bağı reseptör ve enzimleri inaktive eder (79). SOR, lipid peroksidasyonunu indükleyerek fonksiyonel ve yapısal hücre hasarına neden olur (85).

Lipit peroksidasyonu, SOR ve lipit peroksitleri birçok hastalığın etyopatogenezinden sorumlu tutulmaktadır (80).

1.2.3. Malondialdehid

Lipid peroksidasyonu, lipid moleküllerindeki iki ansatüre bağı arasında yerleşmiş metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkması ile başlayan karmaşık bir olaydır. Sonuçta yeni bir karbon merkezli lipid serbest radikali oluşur. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipit peroksitleri veya hidroperoksitleri oluşmaktadır. Bu son ürünler nispeten daha kararlı bir son ürün olan ve lipid

peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen malondialdehide (MDA) dönüşür (18). Oluşan MDA, hücre membranlarındaki iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA; deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi, iç membranın bazı özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olabildiğinden, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (19-21).

Malondialdhid poliansatüre yağ asidi peroksidasyonunun en önemli ürünüdür. Lipid peroksidasyonunu yansıtan, oksidan bir madde olan MDA, hücrenin yapı ve fonksiyonlarını bozabilir. MDA, biyokimyasal olarak tayinin kolay ve doğru olarak yapılabilmesinden dolayı vücutta lipid peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametre olmuştur (22, 23).

Geçtiğimiz 20 yıl içinde MDA lipid peroksidasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmiş olup çeşitli hastalıklarda düzeyleri ölçülüp değerlendirilmiştir. Kanser etyolojisinde lipid peroksidasyonu net bir örnek olarak değerlendirilebilir. Bu durumda MDA lipid peroksidasyonunu gösteren bir biyomarker olup aynı zamanda kanser başlamasının da potansiyel nedenidir. Ayrıca, total oksidatif stres (TOS), biyokimyasal olarak organizmadaki toplam oksidan seviyenin bir göstergesi olarak ölçülebilmektedir (24).

1.2.4. Kemoterapi ve Oksidatif Stres

Kemoterapide kullanılan birçok ajanın, organizmada oksidatif stresi artırdığı tespit edilmiştir. Bu durum, kemoterapotiklerin toksik etkilerinden de sorumlu tutulmaktadır. Onların arasında antrasiklinler, en çok SOR seviyelerini yükseltenlerdir. Doksorubisin ve bleomisin kemoterapisinin, kanser hastalarının polimorf nüveli lökosit (PMNL)'lerinde oksijen radikali ve H₂O₂ üretimini artırdığı gösterilmiştir. Doksorubisin iki farklı mekanizma ile SOR oluşturabilir, kinon ve oksijen radikalleri üreten redoks siklusu ve OH radikalleri üreten doksorubisin-Fe kompleksleri tarafından katalize edilen Haber-Weiss tipi reaksiyondur. Kasapoviç ve

ark. (86), 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, CAF kemoterapisi başlanan 58 meme kanserli hastada oksidatif stres parametrelerini değerlendirmişlerdir. Oksidatif stres parametrelerinin kemoterapi sonrası arttığı ve antioksidan enzimlerin düzeyinde de azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer bulgular, CMF kemoterapisi verilen hastalarda da bulunmuştur. Antikanser ilaçların metabolitleri, CMF ile tedavi edilen meme kanserli hastaların eritrositlerinde, SOD, CAT, GPx, GR ve GST faaliyetlerini inaktive ederek lipid peroksidasyonunu indükler. Böylece artan serbest radikal saldırısına karşı, antioksidan savunma sistemi oluşumu yetersiz kalır. CMF ve radyasyon tedavilerinin, membran fosfolipidlerdeki doymamış yağ açıl zincirlerinin serbest radikallerce hidrolizini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece meme kanserli hastalarda eritrosit membran yapısında değişiklik sonucu membran hasarını indüklerler.

1.2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada SOR oluşurken eşzamanlı olarak bu SOR'in zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır (25-30). SOR, aşırı miktarda veya antioksidan savunmanın tam olarak fonksiyon görmediği durumlarda meydana gelirse oksidatif stresin olumsuz etkileri açığa çıkabilir (87).

Hücreler, artan oksidan maddeleri etkisiz hale getirmek için antioksidan savunma mekanizmaları ile donatılmıştır. Antioksidanlar, okside olabilen substratın oksidasyonunu önleyen veya oksidasyon derecesini azaltan moleküllerdir. Antioksidanlar, antikarsinojen olarak etki göstererek hücreleri oksidatif hasardan korurlar ve karsinogenezi baskılayıcı etki yaparak fonksiyonlarını gösterirler (87).

Antioksidanlar, genellikle SOR ve lipid peroksidasyon oluşumunu iyileştiren, ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir. Bilinen biyolojik antioksidanlar olan glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) ve süperoksid dismutaz (SOD) SOR'in ortadan kaldırılması ve baskılanmasında önemli bir role sahiptir (10, 31). Serum total antioksidan kapasitesi (TAK), organizmada oluşan SOR'in yok edilmesi için mevcut antioksidan sistemlerin fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (31).

İnsanda bellibaşlı hücre içi antioksidanlar SOD, CAT ve GSH-Px enzimleridir. SOD'ın yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, beta karoten ve α -1 antitripsin sorumludur (88).

Antioksidan sistem; hücrenel, membranöz ve ekstrasellüler mekanizmalar şeklinde işler (89).

Hücrenel antioksidan savunma sistemi, GSH-Px, SOD ve katalitik enzimler gibi antioksidanların endojen üretimine bağlıdır. SOD, sitoplazma ve mitokondride süperoksit anyonlarının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüğü tepkimeyi katalizler. Sitoplazmada bakır ve çinko içeren CuSOD, ZnSOD, mitokondride ise Mn içeren MnSOD bulunmaktadır. Böylece hücre içindeki süperoksit radikali miktarı azalır ve hücreler süperoksit radikallerinin zararlı etkilerinden korunmuş olur (89).

Antioksidan maddeler endojen, ekzojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olarak 3 grupta toplanırlar (Tablo 7) (90).

Karsinogenez sırasında tümörlerde bazı antioksidan enzimler değişikliğe uğrayabilir. Normal hücrelerle karşılaştırıldığında, tümör hücrelerinde MnSOD, CuSOD, ZnSOD ve katalaz aktiviteleri daha düşük bulunmuştur (91). MnSOD, en kuvvetli antioksidan enzimlerden biridir. Farklı tümör hücre dizileri içeren birçok çalışmada büyümeyi önleyici etki yapan MnSOD overekspresyonu gösterilmiş olup öte yandan MnSOD aktivitesi çoğu kanserde ise düşük bulunmuştur. Bazı araştırmacılar yüksek MnSOD ekspresyonunun kötü prognoz, progresyonun ileri evreleri, invaziv ve metastatik fenomen ile ilişkili olduğunu düşünmektedirler (78).

Membranöz antioksidan savunma sisteminde betakaroten, vitamin E ve koenzim Q gibi antioksidanlar yer alır. Lipofilik olan vitamin E (alfa tokoferol) ara peroksil radikallerini temizlemekte ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunun blokajında etkilidir. Bunlara ek olarak membran yapısında bulunan uygun orandaki kolesterol ve fosfolipitler oksidatif hasara karşı artan dirençte önemli rol oynamaktadır (15).

Ekstrasellüler savunma sistemi ise metal bağlayıcı proteinlerin karışımını kapsar. Metal bağlayıcı proteinler transferrin, laktoferrin, albümin, haptoglobülinler,

ürük asit, vitamin C ve bilirübindir. Demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığı lipid peroksidasyonu ve SOR oluşumunu hızlandırabileceğinden metal bağlayıcı proteinler bu metallerin nonreaktif durumda kalmalarını sağlar (89, 92).

Tablo 6. Antioksidanların Sınıflandırılması (90)

I-Endojen Antioksidanlar

A-Enzim Olanlar

- 1.Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi
- 2.Süperoksid Dismutaz
- 3.Katalaz
- 4.Glutatyon peroksidaz, Glutatyon-S-Transferaz
- 5.Hidroperoksidaz

B-Enzim Olmayanlar

- 1.Lipid Fazda Bulunanlar
Tokoferol (E vitamini)
Karoten
- 2.Sıvı Fazda (Sitozol veya kan plazmasında) Bulunanlar
Askorbik asit, Ürat, Melatonin, Sistein, Seruloplazmin, Transferrin, Laktoferrin, Metionin, Myoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Albumin, Bilirubin, Glutatyon.

II-Gıda antioksidanları

- Butile Hidroksitoluen
- Butile Hidroksianizon
- Sodyum Benzoat
- Fe-Süperoksid Dismutaz

III-Ekzojen Antioksidanlar

Ksantinoksidaz İnhibitörleri: Tungsten, Allopurinol, Oksipurinol, Folik Asit

NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, Lokal Anestetikler

Rekombinant Süperoksid Dismutaz

Endojen Antioksidan Aktiviteyi Arttıranlar: Ebselen, Asetilsistein

Diğer Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, Albumin

Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri: Desferroksamin, Seruloplazmin, Demir şelatörleri

Sitokinler: Tümör Nekroz Faktör (TNF) ve İnterlökin-1 (IL-1)

Diyetteki antioksidanlar programlanmış hücre ölümünü (apoptozis) indüklemeye kabiliyetinden dolayı kanser tedavisinde potansiyel adjuvandır (93). Ayrıca ekzojen antioksidanlar kanser tedavisi ile ilgili ağrı gibi yan etkileri azaltmaktadır (94).

1.2.6. Total Antioksidan Kapasite

Antioksidan kapasite biyolojik sistemlerdeki 4 genel antioksidan kaynağı açıkça ortaya koymaktadır.

- 1- Enzimler: (örneğin, SOD, GPx ve katalaz)
- 2- Büyük moleküller: (albumin, seruloplazmin, ferritin ve diğer proteinler)
- 3- Küçük moleküller: (askorbik asit, glutatyon, ürik asit, tokoferol, karotenoidler vb.)
- 4- Bazı hormonlar: (östrojen, anjiotensin, melatonin vs.) (95).

Total antioksidan kapasite (TAK) ölçümü plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların kümülatif etkisini yansıtmaktadır. Böylece ölçülebilen antioksidanların ayrı ayrı toplamından daha bütün bir değerdir. Bilinen ve bilinmeyen antioksidan kapasiteyi ve sinerjik etkileşimi ölçtüğünden dolayı invivo oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki hassas dengeyi kavramayı sağlar. Plazma TAK ölçümü insanlarda fizyolojik, çevresel ve beslenme faktörlerinin redoks durumunu değerlendirmeye yardım eder. Plazma TAK'nin tespiti invivo oksidatif durumun değiştiği durumları ayırtmaya yarar (SOR'ine maruz kalma ve antioksidan alımı). Hücrelerin antioksidan kapasitesi başlıca enzim sistemini yansıtırken plazma ise dietsel orjinli küçük molekül ağırlıklı antioksidanları yansıtır. Plazma antioksidan kapasitesi hem radikal fazla yüklenimini hem de dietsel antioksidan alımını düzenler ve tek seçilmiş antioksidan konsantrasyonuna göre invivo oksidasyon ürünleri ve antioksidanlar arasındaki dengeyi daha fazla temsil ettiği kabul edilmektedir (96).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya Elazığ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran yeni tanı konulmuş ve AC kemoterapisi başlanan 25 meme kanseri hastası alındı. Çalışmaya alınan olgulara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Tanı anında hastanın 18 yaşından büyük olması,
- 2- AC kemoterapisi başlanan yeni tanı konulmuş meme kanseri olgusu olması,
- 3-Serum analizlerini etkileyebilecek diyet uygulaması, sigara kullanımı ve ilaç kullanımının olmaması.

Çalışmaya alınan olguların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, patoloji veya sitolojik tanısı çalışma formuna kaydedildi. Olgulardan kemoterapi başlanmadan önce, kemoterapinin 1. küründen bir gün sonra ve 14 gün sonra en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah 8⁰⁰ - 10⁰⁰ arasında antekübital venden venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü ve EDTA' lı tüpler kullanıldı. Alınan kanlar yarım saat bekletilip 5000 rpm'de 3 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Alınan örnekler analizler yapılmaya kadar MDA, TOS ve TAK parametreleri çalışılmak üzere -20°C'de derin dondurucuda saklandı.

Biyokimyasal incelemede MDA tayini Esterbauer yöntemine göre HPLC cihazı kullanılarak floresans dedektörü yardımı ile yapıldı (97). Birimi nmol/L olarak alındı.

Total oksidatif stres aktivitesi hazır ticari TOS Assay Kit (Reel Assay) kullanılarak yapıldı. Testin ilkesi numunedeki mevcut oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksi ferrik iyona okside etmesine dayanır. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli kompleks oluşturur. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülür. Yoğunluk örnekteki oksidan madde yoğunluğunu yansıtır. Tetkik H₂O₂ ile kalibre edilir ve birimi litre başına mikromolar H₂O₂ olarak ifade edilir (mcmol H₂O₂ Equiv/L).

TAK aktivitesi Hazır ticari TAS Assay Kit (Reel Assay) kullanılarak ölçüldü. Testin ilkesi, örnekteki antioksidanların koyu mavi yeşil renkli ABTS radikal solüsyonu renginde azalma oluşturur. Absorbans 660 nm’de ölçülür. Absorbanstaki değişiklik numunedeki TAS ile ilişkilidir. Birimi mikromol/litre olarak tanımlanmıştır.

2.2. Serum TOS Aktivitesi Tayini

Stabilize standart stok çözeltisi:

Stabilize standart stok çözeltisi, 40000 kez deiyonize su ile seyreltilerek günlük çalışma solüsyonu hazırlanır.

Hücreye 500 mcl reaktif 1 ve 75 mcl standart konularak ilk absobans noktası için 530 nm dalgaboyunda okunur. Daha sonra 25 mcl reaktif 2 eklenerek 10 dk. oda ısısında inkübe edilerek 530 nm dalgaboyunda 2. absobans noktası olarak absorbans okunur.

Sonuçların hesaplanması:

Sonuç= (Abs sample/Abs standart2)X20 (Standart2 value)

Sample absorbans: (Second absorbans of sample- first absorbans of sample)

Standart 2 absorbans: (Second abs of Std2- first abs of Std2)

Standart2 value: 20 mcmol H2O2 Equiv./L

2.3. Serum TAK Aktivitesi Tayini

Hücreye 500 mikrolitrelik reaktif 1 koyulur ve 30 mikrolitre örnek eklenir. İlk absorbans noktası için 660 nm dalgaboyunda okunur. Daha sonra 75 mikrolitre reaktif2 oknarak oda sıcaklığında 10 dk. İnkübe edilir ve 660 nm dalgaboyunda 2. kez okunur.

Sonuçların Hesaplanması:

(Abs Std1-Abs sample)

Sonuç:-----

(Abs Std1- Abs Std2)

Sample absorbans: (Second absorbans of sample- first absorbans of sample)

Standart 2 absorbans: (Second abs of Std2- first abs of Std2)

Standart 1 absorbands: (Second abs of Std1- first abs of Std1)

2.4. Serum MDA düzeyi tayini

Plazma MDA düzeyleri Esterbauer yöntemine göre HPLC cihazı kullanılarak floresans dedektörü yardımı ile tayin edildi (97). Birimi nmol/L olarak alındı.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmelerde standart bilgisayar istatistik paket programı kullanıldı. Verilerde dağılım normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özellikleri sergilemeyen MDA düzeylerine, istatistiksel analizler öncesi dağılım normalliğini elde etmek için, logaritmik dönüşüm uygulandı. İki'den fazla tekrarlayan ölçümler olması nedeniyle tekrarlayan ölçümler varyans analizi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin yaşları, MDA, TOS, TAK seviyeleri ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak daha önce belirtilen üç dönemde alınan örneklerdeki bu değerler karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan toplam 25 olgunun, yaş ortalamaları 51 ± 10.71 'di. Olguların 11'inin (%44) tanısı İDK, 5'inin (%20) İLK, 2'sinin (%8) medüller karsinom, 1'inin (%4) müsinöz karsinom ve 6 olguda da (%24) hem İDK hem de İLK vardı. Olguların karakteristik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Meme kanserli hastaların karakteristik özellikleri

Median yaş	51±10.71 (36-67)
Cinsiyet	
Kadın	25
Histolojik tip	
İnvaziv duktal	11
İnvaziv lobüler	5
Medüller	2
İLK+İDK	6
Müsinöz	1
Reseptör durumu	
ER pozitif	12
ER negatif	9
PR pozitif	14
PR negatif	7
CerbB2	
Pozitif	8
Negatif	13
Uzak metastaz	
Pozitif	5
Negatif	17

İLK: İnvaziv lobüler karsinom, İDK: İnvaziv duktal karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü

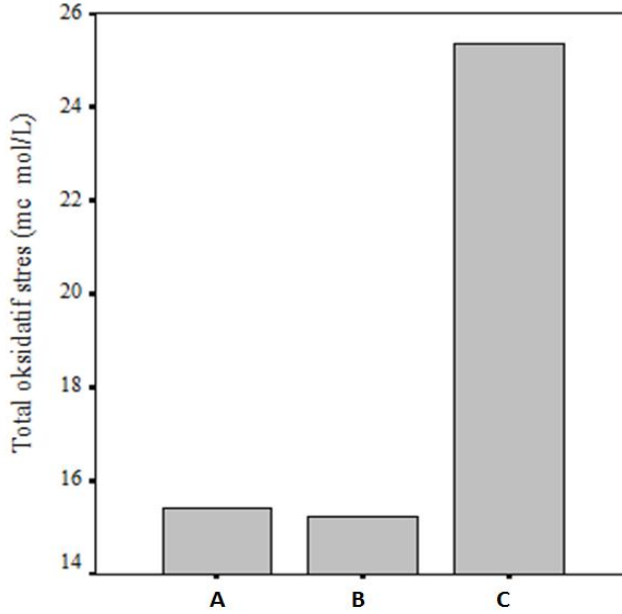
Çalışmaya alınan 25 olgunun hepsi kadın hastalardı. Olguların 5'inde akciğer, karaciğer kemiklere olan uzak metastaz vardı. Olguların reseptör ve CerbB2 durumları incelendiğinde 12 olguda ER pozitif, 14 olguda PR pozitif ve 8 olguda da CerbB2 pozitif olarak saptandı. 25 olgudan 6 tanesine neoadjuvan, 19 tanesine de adjuvan AC KT başlandı.

Hastalardan belirlenen üç dönemde kan alınarak TOS, MDA ve TAK düzeyleri ölçüldü. Ölçüm sonuçları Tablo 8’te verilmiştir.

Tablo 8. Dönemler arası TOS, MDA, TAK seviyeleri

	A	B	C	p
TOS	15.41±9.1	15.25±9.4	25.34±20.4	0.026
MDA*	12.78±1.8	12.59±1.6	11.94±2.9	0.510
TAK	1.32±0.2	1.29±0.2	1.28±0.2	0.365

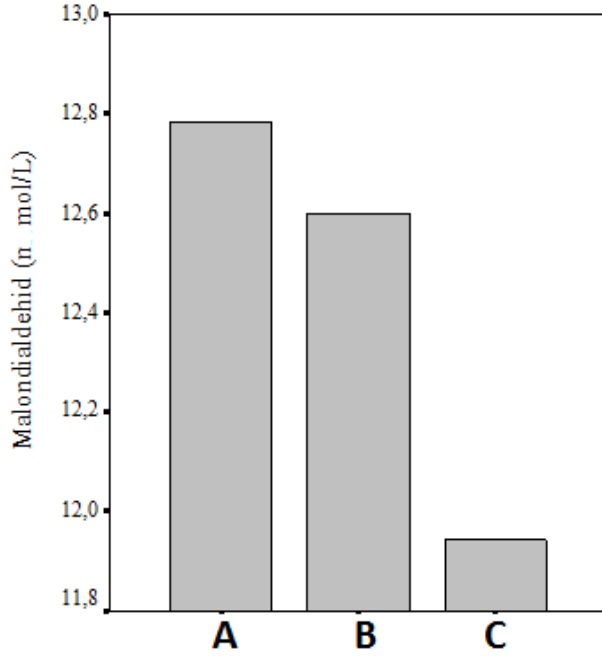
*Dağılımı normal olmayan parametrelere analizler öncesinde logaritmik dönüşüm uygulandı. Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde belirtildi. TOS: Total Oksidatif Stres MDA: Malon dialdehid, TAK: Total Antioksidan kapasite A: Kemoterapi öncesi dönem; B: Kemoterapiden 1 gün sonraki dönem; C:Kemoterapiden 14 gün sonraki dönem



A: Kemoterapi öncesi dönem, B: Kemoterapiden bir gün sonra, C: Kemoterapiden 14 gün sonra

Şekil 2. Dönemler arasında TOS düzeylerindeki değişim

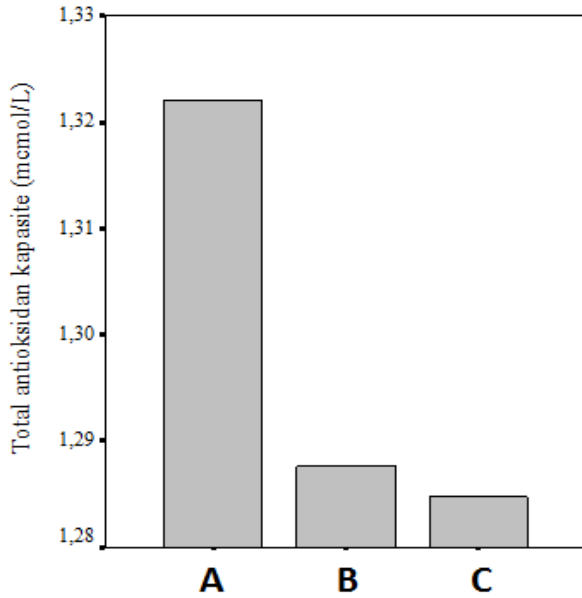
Serum TOS düzeyi 1.dönemde 15.4064±307.8013 mikromol/L, 2. dönemde 15.2504±9.3634 mikromol/L. 3. dönemde 25.3420±20.3787 mikromol/L idi. 3.dönem TOS düzeyleri, 1. ve 2. dönem TOS düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$).



A: Kemoterapi öncesi dönem, B: Kemoterapiden bir gün sonra, C: Kemoterapiden 14 gün sonra

Şekil 3. Dönemler arasında MDA düzeylerindeki değişim

Serum MDA düzeyleri 1.dönemde 12.7836 ± 1.8428 nmol/L, 2. dönemde 12.5984 ± 1.6067 nmol/L, 3. dönemde 11.9444 ± 2.8658 nmol/L idi. Serum MDA düzeylerinde 3. dönemde 2. döneme göre ve 2. dönemde de 1. döneme göre azalma olmakla birlikte bu değişiklik istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi ($p=0.69$, $p=0.35$, $p=0.22$).



A: Kemoterapi öncesi dönem, B: Kemoterapiden bir gün sonra, C: Kemoterapiden 14 gün sonra

Şekil 4. Dönemler arasında TAK düzeylerindeki değişim

Serum TAK düzeyleri 1. dönemde 1.3220 ± 0.2094 mikromol/L, 2. dönemde 1.2876 ± 0.2227 mikromol/L, 3. dönemde 1.2848 ± 0.2351 mikromol/L idi. Serum TAK düzeylerinde, dönemler arasında gittikçe azalma olmakla beraber bu değişiklik istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi ($p=0.39$, $p=0.94$, $p=0.36$).

Tablo 9. Dönemlerarası TOS, MDA ve TAK arasındaki korelasyon

	r/p	yas	TOS	MDA	TAK
Yaş (yıl)	r	-	0,085	-0,153	0,191
	p	-	0,686	0,465	0,361
TOS	r	0,085	-	-0,006	0,116
	p	0,686	-	0,978	0,581
MDA	r	-0,153	-0,006	-	-0,105
	p	0,465	0,978	-	0,617
TAK	r	0,191	0,116	-0,105	-
	p	0,361	0,581	0,617	-

Spearman testi kullanıldı. (TOS: Total Oksidatif Stres MDA: Malon dialdehid, TAK: Total Antioksidan kapasite)

Hastalarda yapılan üç dönemdeki ölçümlerde elde edilen TOS, MDA ve TAK düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde dönemler arasında korelasyon olmadığı görüldü.

4. TARTIŞMA

Meme kanseri, memenin lobül veya kanallarını döşeyen epitel hücrelerinin malign bir proliferasyonudur (1).

Meme kanseri, hormona bağılı bir hastalıktır. Yumurtalıkları çalışmayan ve hiç östrojen replasman tedavisi almamış kadınlarda meme kanseri gelişmez. Kadın/erkek oranı aşağı yukarı 150/1'dir. Epitelyal malignitelerin çoğunda görülme sıklığının yaşla ilişki eğrisi her yıl daha dikleşen bir çizgi şeklinde yükselir. Meme kanserinde benzer özellikte olan bu eğri menopozla birlikte düşme eğilimi gösterir (1).

Meme kanserinin % 10'undan daha az bir kısmı, genetik mutasyonla doğrudan ilişkilidir. Ailevi olgularda çeşitli genler sorumlu olabilmektedir. Bunlar p53, BRCA-1, BRCA-2 ve Erb B-2 (HER-2 neu) dir (1).

Tüm dünyada 2008 yılındaki ölümlerin 7.6 milyonu (%13) kansere bağılı ölümlerdir. 1.378.000'ünü akciğer kanseri; 738.000'ini mide kanseri; 696.000'ini karaciğer kanseri; 609 000'ini kolon kanseri; 458 000 'ini meme kanseri ölümleri oluşturmaktadır. Kansere bağılı ölümlerde erkeklerde sırasıyla en sık akciğer, mide, karaciğer, kolorektal, ösafagus ve prostat kanserleri gözlenirken, kadınlarda meme, akciğer, mide, kolorektal ve servikal kanserler ilk beş sırayı oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde 2006 yılı kanser insidansı yüzbinde 207.25 olarak bildirilmiştir. Tüm kanser olguları arasında, meme kanseri yüzbinde 17, 96 insidans oranı ile 4. sırada yer almaktadır. Bayanlarda ise yüzbinde 37.3 ile en sık görülen kanserdir (3).

Meme kanserinin tedavisinde cerrahi yöntemler, kemoterapi, hormonoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır

Kanserlerin muhtemel nedenleri arasında hastalığın hem başlangıcında hem de gelişiminde suçlanan majör risk faktörleri DNA ve diğer hücrel moleküllerin SOR tarafından hasarlanmasıdır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar kansere neden olan SOR'ni nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedir. Ayrıca oksidatif stresin kanserde klinik progresyonu artırdığı gösterilmiştir (8-12).

Serbest radikaller bir veya birden çok çiftleşmemiş elektron taşıyan kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin atom veya moleküller olarak

tanımlanır. Serbest radikaller, serbest oksijen radikalleri (SOR) veya reaktif oksijen türleri olarak da bilinmektedir. Çiftleşmemiş elektronların varlığından dolayı SOR kararsızdır ve oldukça reaktif moleküllerdir (13-15). Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunma sistemi ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna sebep olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Oksijen varlığında bu yeni lipid serbest radikalinden lipid peroksitleri veya hidroperoksitleri oluşmaktadır. Bu son ürünler nisbeten daha stabil bir son ürün olan ve lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kullanılabilen MDA'ye dönüşür (18). Lipid peroksidasyonunun en önemli ürünü MDA'dır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarındaki iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen baz ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir (19-21).

Serbest oksijen radikalleri (SOR) serbest radikal sınıfına ait yüksek düzeyde oksitlenen reaktif bileşiklerdir. SOR üretimi normal fizyolojik bir olaydır. Bununla birlikte bunların sentezindeki artışlar hücrelerde oksidasyona ve DNA hasarına yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunu yansıtan, oksidan bir madde olan MDA, hücrenin yapı ve fonksiyonlarını bozabilir. MDA, biyokimyasal olarak tayinin kolay ve doğru olarak yapılabilmesinden dolayı vücutta lipid peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametre olmuştur (22, 23). Ayrıca, TOS, biyokimyasal olarak organizmadaki toplam oksidan seviyenin bir göstergesi olarak ölçülebilmektedir (24).

Organizmada SOR oluşurken eşzamanlı olarak bu serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır (25-30). Antioksidanlar, genellikle SOR ve lipid peroksidasyon oluşumunu iyileştiren, ortadan kaldıran ve baskılayan bileşiklerdir. Bilinen biyolojik antioksidanlar olan GSH, GSH-Px, CAT ve SOD serbest radikallerin ortadan kaldırılması ve baskılanmasında önemli bir role sahiptir (10, 31). Serum TAK, organizmada oluşan serbest oksijen radikallerinin yok edilmesi için mevcut antioksidan sistemlerin fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (31).

Elkiran ve ark. (13) 2007 yılında toplam 39 yeni tanı konulmuş akciğer kanseri hastasında yaptıkları çalışmada, serum PON1 seviyesi ve PON1/HDL oranının azaldığını saptamışlardır. Sağlıklı bireylere göre akciğer kanserli bireylerde PON1 ve ARE enzim aktiviteleri anlamlı olarak düşük bulunmuş. Düşük HDL seviyelerinde PON1 aktivitesinde gözlenen bir azalma olup olmadığını değerlendirmek amacıyla HDL seviyesi ile (PON1/HDL) standardize edilmiş ve standardize enzim aktiviteleri sağlıklı gruba göre hasta grubunda daha düşük bulunmuş. Bu bulgular kanserlerin etyolojisinde oksidatif stresin olası yerini desteklemektedir.

Kasapoviç ve ark. (86) 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, CAF kemoterapisi başlanan 42 ve RT uygulanan 18 meme kanserli hastada oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiştir. 60 sağlıklı kontrol grubu alınmış ve hem hastalar hemde kontrol grubu 58 yaşaltı (menopozal) ve 58 yaşüstü (postmenopozal) olarak iki gruba ayrılmıştır. Oksidatif stres parametreleri olan LP, MDA ve antioksidan parametreler olarak CAT, SOD, GPx, GR, GSH ölçülmüştür. KT ve RT öncesi ve KT ve RT'den 24 saat sonra kan alınarak ölçümler yapılmıştır. CAF KT'sinden 24 saat sonra yapılan ölçümlerde hem sağlıklı kontrol grubu hem de KT ve RT öncesine göre antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve LP'unda artma olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular KT ve RT'nin oksidatif stresi artırdığı bilgisini desteklemektedir. Benzer bulgular, CMF kemoterapisi verilen hastalarda da bulunmuştur. CMF ile tedavi edilen meme kanserli hastaların eritrositlerinde, antikanser ilaçların metabolitleri, SOD, CAT, GPx, GR ve GST faaliyetlerini inaktive ederek lipid peroksidasyonunu indükler, böylece serbest radikal saldırısının altında AO sistemi oluşturmada yetersizlik meydana gelir. CMF ve radyasyon tedavilerinin, membran fosfolipidlerindeki doymamış yağ açil zincirlerinin serbest radikal hidrolizini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece meme kanserli hastalarda eritrosit membran yapısında değişiklik meydana getirerek membran hasarını indüklemektedir. Antrasiklinler yüksek SOR seviyelerine yol açarlar. DOX hem redoks siklusu yolu ile kinon ve oksijen radikali üretimini artırır hem de Haber-Weiss tipi reaksiyonla OH radikali oluşumunu artırır. CAF kemoterapisi sonrası lipid peroksidasyonu indüksiyonu ve antioksidan enzim aktivitesinin redüksiyonu ile organizmada artan bir oksidatif stres oluşmaktadır. CAF KT'ne bağlı sistemik dolaşımdaki oksidatif

değişim RT'ye göre daha belirgindir. Bu etkiden H₂O₂'in artmış seviyeleri ve onu nötralize edecek AO enzimlerin bozulmuş kapasiteleri sorumludur.

Gerber ve ark. (98) meme kanserli ve meme kanseri dışında çeşitli malignitesi olan hastalarda, oksidatif ve antioksidatif değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında, oksidatif ve antioksidatif değişikliklerle tümör boyutu ve progresyonu arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmaya, çeşitli kanser tanısı olan 146 hasta ve malignitesi olmayan ama farklı tanılarla hastanede yatan 269 olgu kontrol grubu olarak alınmış ve tedavi öncesi vitamin E ve MDA düzeyleri ölçülmüştür. Yerleşim yerinden bağımsız olarak tümör boyutu ve progresyonundaki artış ile birlikte vitamin E düzeylerinde artış ve MDA düzeylerinde azalma olmuştur. Bu bulgu beklenmeyen bir değişiklik olarak kaydedilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci kolunda da genç ve yaşlı meme kanserli kadınlar arasında gözlenen farklılıkları araştırmak amacıyla, patolojik tanısına, tümör boyutuna ve ER'lerine göre 365 meme kanserli hastada vitamin E ve MDA düzeyleri ölçülmüştür. Vitamin E düzeyi ER azaldıkça anlamlı olarak azalmıştır. Malondialdehid plazma konsantrasyonu, tümör boyutu ve patolojinin şiddeti ile azalmıştır. Bu çalışmada elde edilen veriler, tümör büyümesi ve progresyonu ile oksidan-antioksidan durum arasındaki değişikliklerin ilişkisini desteklemiştir.

Panis ve ark. (99) 2011 yılında yaptıkları çalışmada ilerlemiş meme kanseri olan hastalarda doxorubisin (DOX) veya paklitaxel (PAX) kemoterapisi sonrası oksidatif durum ve hematolojik profillerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 60 ileri evre meme kanseri (TNM III-IV) olan kadın ve 30 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Bu olgulardan tedavi öncesi kan örnekleri alınmış. 30 hastaya DOX, 30 hastaya PTX kemoterapisi verilmiş ve kemoterapi sonrası bir saat içinde kan alarak prooksidatif parametreler (lipid peroksidasyonu, nitrik oksid, MDA, karbonil protein içeriği, plazma serbest izoprostan düzeyi) ve antioksidan parametreler olarak CAT, SOD, GSH ve plazma TAK düzeyi ölçülmüş. Doxorubisin kemoterapisi sonrası anemi gelişmiş ve antioksidan enzim düzeylerinde azalma olmuştur. Bu durum azalmış GSH seviyesi ve TAK düzeyi ile ilişkilidir. Ancak LP ve karbonil protein düzeyinde belirgin artış olmamıştır. Paklitaxel ile tedavi edilen hastalarda ise lipid peroksidasyonunda, LDH kaçağında artış olmuş ve anemi derinleşmiştir. Kemoterapi sonrası erken dönemde gelişen bu aneminin artan sistemik oksidatif stres ve

RBC'deki oksidatif hasarlanma sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bazı yazarlar, PTX tedavisi sonrası meydana gelen hücresel hasarlanmayı, PTX tarafından artırılan hidroperoksid ürünlerindeki artışa bağlamışlardır. PTX, insan akciğer ve meme kanseri hücrelerinde oksidatif stresi artırmıştır. Alexandre ve ark. (100) akciğer kanseri hücrelerinde PTX tedavisinden 1 saat sonra önemli H₂O₂ indüksiyonu kaydetmişler. DOX heksoz monofosfat yolunu uyararak glutatyonun oksidasyonuna ve GSH ihtiyacının artmasına sebep olur. Bu nedenle, ilaç metabolizması sonucu oluşan oksidatif tüketim sonucu düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ve tiol kalıntılarının düzeyi düşer. DOX, hızlı bir dağılım yarıömrüne (5-10 dk) sahiptir ve infüzyondan sonra 12. dakikada ilk biyotransformasyona uğrar. Bu durum eritrositlerde meydana gelen erken etkilerden sorumlu olabilir. RBC-DOX etkileşmesi ile hem SOR aracılı hasarlanmaya hem de DOX'nin membrana direk etkisi ile hemolitik hasara yol açarak anemiye sebep olur. PTX'in ise eritrositlerde programlanmış hücre ölümünü tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bu süreç, sitozolik kalsiyumun artışı ve hücre yüzeyinde fosfotidil serin açığa çıkması ile giden ve eriptozis olarak adlandırılan bir durumdur. Sonuçta ileri meme kanserli hastalarda OS birçok sistemik zararlı sürece katılırken kemoterapi ilaçları bu hasarlanmayı sürdürmektedir.

Atukeren ve ark. (101) Ekim 2010'da 30 meme kanserli hasta ve 20 sağlıklı kontrolden oluşan grupta yaptıkları çalışmada kemoterapi öncesi ve 1. ve 2. kür kemoterapi sırasında kanda oksidatif stres ve antioksidan parametreleri değerlendirmişlerdir. Bu amaçla total antioxidant status (TAS), thiobarbituric acid reacting substances (TBARS), total nitrite/nitrate (NO_x), nitrotyrosine (NT), ve 8-hydroxydeoxy-guanosine (8-OHdG) ve antioksidan enzim aktivitesi için glutathione peroxidase (GPx) ve glutathione reductase (GRx) düzeylerini ölçmüşlerdir. Hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında TBARS, NO_x, NT ve 8-OHdG konsantrasyonları anlamlı olarak yüksek ve antioksidan enzim aktiviteleri ve TAS anlamlı olarak düşük ölçülmüş. Kemoterapi sonrasında da benzer şekilde oksidatif stres parametrelerinde artış ve antioksidan parametrelerde azalma saptanmış. Kemoterapinin ikinci döneminde yapılan ölçümlerde birinciye döneme göre anlamlı fark gözlenmemiş. Bu bulgular, antineoplastik ajanların tedavi sırasında plazma ve dokularda oksidatif stresi artırdığını desteklemiştir.

Bu çalışmamızda, AC kemoterapisi başlanan yeni tanı meme kanserli hastalarda oksidatif stres ve antioksidan parametreler değerlendirildi. Bu amaçla çalışmaya 25 yeni tanı konulmuş meme kanseri hastası alındı. Kemoterapi öncesi birinci dönem, KT'den bir gün sonra ikinci dönem ve geç dönem etkiyi değerlendirmek amacıyla 14 gün sonra üçüncü dönem olmak üzere üç defa kan alındı. TOS, MDA ve TAK düzeyleri ölçüldü. Bizim sonuçlarımızda üçüncü dönemde alınan kanda TOS düzeyleri yüksek olarak ($p<0.05$) tespit edildi. Bu daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların da desteklediği gibi KT'nin oksidatif stresi artırdığı bilgisini desteklemektedir. Kemoterapinin toksik etkilerinin ondördüncü günde maksimum olduğu ve bu dönemden sonra nötropenin düzelmeye başladığı bilinmektedir. Yine ölçümlerimizde üçüncü dönem TAK düzeylerinde azalma saptandı. Ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatür taramalarımızda tespit ettiğimiz kemoterapinin oksidatif stres üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalarda da antioksidan sistem içerisinde bulunan enzim düzeylerinde azalma olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç KT'nin antioksidan enzimler üzerindeki baskılayıcı etkisini desteklemektedir. Çalışmamızda beklenenin aksine MDA düzeylerinde de istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmamakla birlikte azalma olduğu görüldü. Benzer bulgu Berger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da saptanmıştır.

Kemoterapinin oksidatif stres üzerindeki etkilerinin araştırılması için daha fazla çalışmalar yapılması konunun daha net anlaşılması açısından gereklidir.

5. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci SA, Kasper D L, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Sağlık Y (Çeviren), s.571-578, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. (<http://globocan.iarc.fr>)
3. 2006 yılı kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı. Kanserele Savaş Daire Başkanlığı. (www.kanser.gov.tr)
4. Podoloff DA, Advani RH, Allred C. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5: 1-24.
5. Giuliano AE. Breast disordes. McPhee SJ, Papadakis MA (Ed) Current Medical Diagnosis and Treatment. 48th ed, USA: McGraw-Hill Companies, 2009; 17: 630-654.
6. Moynihan TC. Breast cancer. Habermann TM, Ghosh AK (Ed) Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook. (Çev. Ed.) Unal S, Demir AU. Ankara: Öncü Yayınevi, 2009; 19: 661-665.
7. Muss HB. Breast cancer and differential diagnosis of benign lesions. Goldman L, Ausiello D (eds), Cecil Medicine International Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1501-1509.
8. Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M, Czeczot H. Glutathione level and glutathione dependent enzyme activities in blood serum of patients with gastrointestinal tract tumors. Clin Biochem 2008; 41: 852-858.
9. Kasapović J, Pejić S, Todorović A, Stojiljković V, Pajović SB. Cell Biochem Funct. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages 2008; 26: 723-30.
10. Leung EY, Crozier JE, Talwar D, O'Reilly DS, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic

- inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 2460-2464.
11. Dwivedi R, Raturi D, Kandpal N, Dwivedi R, Singh R, Puri V. Oxidative stress in patients with laryngeal carcinoma, *Indian J Cancer* 2008; 45: 97-99.
 12. Wei YC, Zhou FL, He DL, Bai JR, Hui LY, Wang XY, Nan KJ. The level of oxidative stress and the expression of genes involved in DNA-damage signaling pathways in depressive patients with colorectal carcinoma. *J Psychosom Res* 2009; 66: 259-266.
 13. Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 2007; 7: 48.
 14. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
 15. Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res* 1990; 9: 101-112.
 16. Brenneisen P, Steinbrenner H, Sies H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 256-267.
 17. Schuyer M, Berns EM. Is TP53 dysfunction required for BRCA1-associated carcinogenesis? *Mol Cell Endocrinol* 1999; 155: 143-152.
 18. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
 19. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
 20. Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. *Am J Med* 1980; 69: 117-126.
 21. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 668-676.
 22. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978; 90: 37-43.

23. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 463-499.
24. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-119.
25. Sudheesh S, Vijayalakshmi NR. Flavonoids from *Punica granatum* potential antiperoxidative agents. *Fitoterapia* 2005; 76: 181-186.
26. Sikka SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front Biosci* 1996; 1: 78-86.
27. Yüce A, Aksakal M. Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2007; 21: 1-32
28. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351-357.
29. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 637-646.
30. Pryor WA, Stanley JP. Letter: a suggested mechanism for the production of malonaldehyde during the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Nonenzymatic production of prostaglandin endoperoxides during autoxidation. *J Org Chem* 1975; 40: 3615-3617.
31. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
32. Okyay P. Meme Kanseri Epidemiyoloisi. (http://europa.eu.int/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf) Erişim Tarihi: 20.09.2011
33. Tannock IF, Hill RP. The basic science of oncology. Second edition, New York: McGraw-Hill, 1992:1-48.
34. Lester SC. The Breast. Kumar V, Abbas A, Fausto N (editors). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed, Philadelphia: Elsevier, 2005: 1120-1149.

35. Erhan Y, Canda T. Meme hastalıkları patolojisi ve meme kanseri. Mocan Kuzey G (editor). Temel Patoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 705-739.
36. Rosai J. Breast. Rosai J (editor). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed, Mosby Edinburg, 2004: 1763-1877.
37. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, 2nd ed, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1-652.
38. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the Breast. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, 2003: 10-23.
39. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312: 146-1451.
40. Darendeliler E. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Topuz E (editör). Meme Kanseri Biyoloji, Tanı, Evreleme Tedavi. 3. Baskı, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997; 16-32.
41. Sayek İ. Genel Cerrahi. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 904-907.
42. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F. Cecil Essentials of Medicine. Tuzcu M (editör). 4.Baskı, Nobel Yayınları, 2000.
43. Lester SC. Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury, and death. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (editors). Pathologic Basis of Disease. 8 th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010: 3-42.
44. Sivridis E, Giatromanolaki A, Galazios G, Koukourakis MI. Node-related factors and survival in node-positive breast carcinomas. Breast 2006; 15: 382-389.
45. Gail MH, Costantino JP, Bryant J. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1829-1846.
46. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24, 740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187.

47. Eroğlu M. Memenin İnvaziv Duktal Karsinomlarında HIF ve STAT'ların, Tümör Gelişiminde- Prognozu-Hormon Reseptörleri- Cerb-B2 İle Olan İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, İç Hastalıkları Bölümü, 2010.
48. Davis BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Hollaway L, Russell I, Rudensta CM. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 1985; 16: 1212-1218.
49. Barbareschi M. Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinomas: a review of the literature involving over 9, 000 patients. *Appl Immunohistochem* 1996; 4: 106-116.
50. Otis CN, Krebs PA, Albuquerque A, Quezado MM, San Juan X, Sobel ME, Merino MJ. Loss of heterozygosity of p53, BRCA1, VHL, and estrogen receptor genes in breast carcinoma: correlation with related protein products and morphologic features. *Int Surg Pathol* 2002;10: 237-245.
51. Hurlimann J, Larrinaga B, Vala DLM: bcl-2 protein in invasive ductal breast carcinomas. *Virchows Archiv* 1995; 426: 163-168.
52. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
53. Ozisik Y, Baltali E. Meme kanseri. Yasavul Ü (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Ankara: Prestij Basımevi, 2003; 11: 1426-1435.
54. Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009; 14: 55-66.
55. Mehta RS, Schubbert T, Kong K. Trastuzumab in inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1815-1817.
56. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubisin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive

tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-1496.

57. Hortobagyi GN. Progress in systemic chemotherapy of primary breast cancer: an overview. *J Nat Cancer Inst Monog* 2001; 30: 72-79.
58. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens HER-2 positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 2008; 13: 515-525.
59. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 531-542.
60. Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 186-195.
61. Mackey J, McLeod D, Ragaz J. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. *Cancer* 2009; 115: 1154-1168.
62. Cameron DA, Stein S. Drug Insight: intracellular inhibitors of HER2 clinical development of lapatinib in breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 512-520.
63. Seruga B, Tannock IF. Mathematics in the realm of lapatinib: $500 + 500 = 1, 500$. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2940-2942.
64. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer: monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 121-136.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1696.

67. Lippman SM, Hong WK. Cancer Prevention. Goldman L, Ausiello D (ed) Cecil Medicine International Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 191: 1367-1370.
68. Taliaferro SL, Nagalingham A, Zhong D. LKB1 is required for adiponectin-mediated modulation of AMPK-S6K axis and inhibition of migration and invasion of breast cancer cells. *Oncogene* 2009; 28: 2621-2633.
69. Carroll EC. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526 - 545.
70. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol* 1996; 46: 15-32.
71. Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684-697.
72. Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 771-778
73. Saran M, Michel C, Bors W. Reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res* 1990; 10: 221-226.
74. Lowenstein C, Dinerman J, Snyder S. Nitric Oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227- 237.
75. Grozdanovic Z, Briining G, Baumgarten H. Nitric Oxide: a novel autonomic neurotransmitter. *Acta Anat* 1994; 150: 16-24.
76. Kang DH. Oxidative stress, DNA damage and breast cancer. *AACN Clin Issues* 2002; 13: 540-549.
77. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res* 2001; 477: 7-21.
78. Behrend L, Henderson G, Zwacka RM. Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1441-1444.

79. Maki A, Berezesky IK, Fargnoli J, Holbrook NJ, Trump BF. Role of [Ca²⁺] in induction of c-fos, c-jun, and c-myc mRNA in rat PTE after oxidative stress. *Faseb J* 1992; 6: 919-924.
80. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 2: 336-341.
81. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 326-335.
82. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 276-285.
83. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-341.
84. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129-135.
85. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15.
86. Kasapović J, Pejić S, Stojiljković V, Todorović A, Radošević-Jelić L, Saičić ZS, Pajović SB. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Clin Biochem* 2010; 43: 1287-1293
87. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 463-499.
88. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42: 569 - 605.
89. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta* 2001; 306: 1-17.
90. Akkuş İ. Serbest oksijen radikalleri ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, 1995: 1-20.
91. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 583-599.

92. Morel Y, Barouki R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999; 342: 481-496.
93. Zimmermann KC, Bonzon C, Green DR. The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther* 2001; 92: 57-70.
94. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1080-1084.
95. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 4290–4302.
96. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106–1114.
97. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
98. Gerber M, Astre C, Ségala C, Saintot M, Scali J, Simony-Lafontaine J. Oxidant-antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression. *J Nutr* 1996; 126: 1201-1207.
99. Panis C, Herrera AC, Victorino VJ, Campos FC, Freitas LF, De Rossi T. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 1007: 10549- 10693.
100. Alexandre J, Hu Y, Lu W, Pelicano H, Huang P. Novel action of paclitaxel against cancer cells: bystander effect mediated by reactive oxygen species. *Cancer Res* 2007; 67: 3512–3517.
101. Atukeren P, Yavuz B, Soydinc HO, Purisa S, Camlica H, Gumustas MK, Balcioglu I. Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1487-1495.

6. ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzurum'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Erzurum ve Bursa'da tamamladım. 1992 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 1998 yılında aynı üniversiteden mezun oldum. 2008 yılı Şubat ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'da ihtisas eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.