

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

**ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN MEME KANSERLİ
OLGULARDA GHRELİN, OBESTATİN, LEPTİN DÜZEYİ İLE
KİLO ARTIŞI İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nimet YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aziz KARAOĞLU**

**ELAZIĞ
2009**

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. Aziz KARAOĞLU_____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Yazar bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı: Doç. Dr. Süleyman AYDIN, Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA ve Yrd. Doç. Dr. Fazilet ERMAN'a içtenlikle teşekkür eder.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1658 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Meme kanserinde adjuvan kemoterapi uygulamasının kilo artışına neden olduğu ve bunun sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Kilo artışının ghrelin, obestatin ve leptin ile ilişkisini değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 22 hasta ve sağlıklı 33 birey alındı ve 4 grup oluşturuldu. Grup 1 (n=17): Adjuvan kemoterapi öncesi olguların vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu. Grup 2 (n=16): Adjuvan kemoterapi sonrası olguların VKİ değerleri ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu. Grup 3 (n=22): Meme kanseri tanılı, adjuvan kemoterapi öncesi hasta grubu. Grup 4 (n=22): Meme kanseri tanılı, adjuvan kemoterapi sonrası hasta grubu.

Hasta grubunda adjuvan kemoterapi sonrası (Grup 4) vücut ağırlığında artış saptandı ($p<0.001$). Çalışmaya alınan hastaların serum ve tükürük ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri ile menopozal durum, histopatoloji, T evresi, N evresi, grade, vazküler invazyon, lenfatik invazyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, c - ErbB2 durumu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum açile ve desaçile ghrelin düzeyleri Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3'te ve Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında Grup 4'te anlamlı düşme görüldü ($p<0.01$). Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında Grup 4'te anlamlı olmayan düşme saptandı ($p>0.05$). Gruplar arasında serum obestatin düzeyleri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 2 ile Grup 4 ve Grup 3 ile Grup 4 serum leptin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise Grup 4'te anlamlı olmayan düşme gözlemlendi ($p>0.05$). Tükürük açile ghrelin ve desaçile ghrelin düzeyleri Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında Grup 4'te anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3'te anlamlı olmayan düşme görüldü. Gruplar arasında tükürük obestatin ve tükürük leptin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bu çalışmada adjuvan kemoterapi ile vücut ağırlığı artışı saptandı. Serum ghrelin düzeyi meme kanserli olgularda düşmektedir. Fakat adjuvan kemoterapi ile gelişen kilo artışı ile ghrelin, obestatin, leptin hormonları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, adjuvan kemoterapi, ghrelin, obestatin, leptin

ABSTRACT

The Relationship Between Weight Gain and Ghrelin, Obestatin and Leptin Levels in The Breast Cancer Treated by Adjuvant Chemoteraphy

It is known that adjuvant chemotherapy in breast cancer causes weight gain and causes to decrease at survival. It was aimed to evaluate relation between weight changes and ghrelin, obestatin and leptin levels in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy.

This study included 22 breast cancer patients after operation and 33 healthy volunteers for the control group. They were divided into 4 groups. Group 1 (n=17) body mass index (BMI) matched healthy group before adjuvant chemotherapy, Group 2 (n=16) BMI matched healthy group a fter adjuvant chemotherapy, Group 3 (n=22) breast cancer patients with before adjuvant chemotherapy, Group 4 (n=22) breast cancer patients group after adjuvant chemotherapy.

Body weight increased significantly after chemotherapy ($p<0.001$). There were no relation between serum and saliva ghrelin, obstatin, leptin and menopausal status, histopathology, T stage, N stage, grade, vascular invasion, lenfatic invasion, estrogen reseptor, progesteron reseptor, c -ErbB2 status ($p>0.05$). The acylated and desacylated ghrelin levels was significantly decreased in Group 3 compared with Group 1 ($p<0.01$). There was also a similiar trend in Group 4 when compared Group 2 ($p<0.01$). However no statistically significant decrement was observed in Goup 4 when compared Group 3 ($p>0.05$). Serum obestatin levels exhibited no significant difference in all groups as well ($p>0.05$). Serum leptin levels in Group 4 was observed no staitistically significant decrement when compared with Group 2 and Group 3 ($p>0.05$). Saliva acylated and desacylated ghrelin levels in Group 4 demonstrated a significant increment when compared with Group 3 ($p<0.05$). There was no significant difference in all groups for saliva obestatin and leptin levels ($p>0.05$).

In this study it was observed the breast cancer patients gained weight after adjuvant chemotherapy. Serum ghrelin levels decreased with breast cancer patients. But there was no relation between weight gain and serum leptin, ghrelin and obestatin levels.

Key Words: Breast cancer, adjuvant chemotherapy, ghrelin, obestatin, leptin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Meme Kanseri İnsidans ve Epidem iyoloji	2
1.2. Etyoloji	3
1.2.1. Genetik faktörler	3
1.2.2. Edinsel Faktörler	4
1.2.3. Çevresel Faktörler	4
1.3. Meme Kanserinde Evreleme	4
1.4. Meme Kanserinin Doğal Seyri	5
1.5. Meme Kanseri Yayılım Yolları	5
1.5.1. Lenfatik Yayılım	5
1.5.2. Hematojen Yayılım	8
1.6. Klinik	8
1.7. Meme Kanserinin Tanısı	8
1.7.1. Radyolojik Tanı ve Değerlendirme	9
1.7.2. Tanıya Yönelik İnvaziv Girişimler	10
1.7.3. Tanıda Yardımcı Diğer Yöntemler	10
1.8. Meme Kanseri Alt Tipleri	10
1.8.1. İnvaziv duktal karsinom	11
1.8.2. İnvaziv lobuler karsinom	11
1.9. Meme Karsinomunda Prognostik Faktörler	12
1.9.1. Yaş	12
1.9.2. Tümör Boyutu	12
1.9.3. Lenf Nodu Metastazı	12
1.9.4. Lenfovasküler İnvazyon	13

1.9.5 Histolojik Grade	13
1.9.6. Tümörün Histolojik Tipi	13
1.9.7. Östrojen ve Progesteron Reseptörler	13
1.9.8 HER2/neu (cErbB2, p185)	13
1.9.9. Bcl-2	14
1.10. Meme Kanseri Tedavisi	14
1.10.1. Evre I, IIA, IIB, T3N1M0 İnvazif Meme Kanseri Lokal Tedavi	14
1.10.2. Evre IIA, IIB, T3N1M0 Tümörlerde Preoperatif Kemoterapi	16
1.10.3. Evre III İnvaziv Meme Kanseri	16
1.10.4. Başlangıç Tedavisi Olarak İnoperable Olgular (T3N1M0 hariç Klinik IIIA, IIIB veya İnflamatuvar)	17
1.10.5. Meme kanseri ve obezite	17
1.10.6. Ghrelin	18
1.10.7. Obestatin	19
1.10.8. Leptin	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	21
2.2. Kan ve Tükürük Örneklerinin Toplanması	22
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	23
2.4. İstatistik	23
3. BULGULAR	24
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Meme Kanseri Cerrahi TNM Evreleme Sistemi	6
Tablo 2. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflaması (WHO)	12
Tablo 3. Histolojik Tiplere Göre Görülme Sıklığı	12
Tablo 4. Çalışmaya alınan hasta ve bireylerin yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi ve bel çevresi özellikleri	25
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların tümör karakteristikleri, serum ve tükürük ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri	26
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında serum açile ghrelin, des-açile ghrelin, obestatin, leptin düzeyleri.	27
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük açile ghrelin, des-açile ghrelin, obestatin, leptin düzeyleri	29
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametre düzeyleri.	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında serum açile ghrelin düzeyleri.	27
Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında serum des-açile ghrelin düzeyleri.	27
Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında serum obestatin düzeyleri.	28
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında serum leptin düzeyleri.	29
Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük açile ghrelin düzeyleri.	30
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük des-açile ghrelin düzeyleri.	31
Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük obestatin düzeyleri.	32
Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük leptin düzeyleri.	32

KISALTMALAR LİSTESİ

AC	: Doksorubisin, Siklofosfamid
BCL-2	: Apoptozu Engelleyen Protein
BRCA1	: Meme Kanseri Yatkınlık Geni 1
BRCA2	: Meme Kanseri Yatkınlık Geni 2
AC	: Adriamisin, Siklofosfamid
CAF	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Fluorourasil
CEF	: Siklofosfamid, Epirubisin, Fluorourasil
CMF	: Siklofosfamid, Metotreksat, Fluorourasil
DM	: Diyabetes Mellitus
EC	: Epirubisin, Siklofosfamid
FAC	: Fluorourasil, Doksorubisin, Siklofosfamid
FEC	: Fluorourasil, Epirubisin, Siklofosfamid
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LN	: Lenf nodu
HER-2/neu	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 = c-Erb B2
NPI	: Nottingham Prognostik İndeksi
ÖR	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
RT-PCR	: Real Time/polimeraz zincir reaksiyonu
TSH	: Tiroid stimulan hormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırayı alır (1). Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Günümüzdeki standart cerrahi yaklaşım modifiye radikal mastektomidir. Uygun erken evre olgularda, meme koruyucu cerrahi yöntemleri de geniş olarak uygulanmaktadır (2). Genellikle 1 cm'den büyük tümöre ya da kötü prognostik faktörlere sahip olan olgulara (östrojen resptörü negatif veya yüksek histolojik grade) adjuvan sistemik tedavi verilmesi önerilir. Aksiler nod pozitif olan tüm hastalara adjuvan kemoterapi verilmelidir. Siklofosfamid + Metotreksat + 5-Fluorourasil (CMF), Antrasiklin-bazlı kemoterapiler (5-Fluorourasil + Adriamisin/Epirubisin + Siklofosfamid (CAF/CEF), doksorubisin/epirubisin + siklofosfamid (AC/EC), ve taksan-bazlı şemalar (paklitaksel, dosetaksel) ve son yıllarda c-erb B2 pozitif olgularda trastuzumab içeren şemalar sık kullanılan kombinasyonlardır (3).

Meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi sonrası kilo alımı ilk olarak 1970 yılında yapılan çalışmalarda raporlanmıştır (4-8). Prospektif ve retrospektif çalışmalarda meme kanserli hastaların kemoterapi altında ve 1 yıl sonra kilo aldıkları bildirilmiştir (9-22).

Erken dönem meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi; yaştan, VKİ'den, nodal tutulumdan ve kalori alımından bağımsız olarak kilo artışına sebep olmuştur (23).

Bazı çalışmalarda kilo artışı derecesinin kullanılan kemoterapötik ajana bağlı olduğu bildirilmiştir. CMF kemoterapisi ile tedavi edilen kadınlarda, tedavi esnasında vücut ağırlığı ve yağ kitlesinde artış, (AC) kemoterapisi alan kadınlarda, kemoterapi esnasında vücut kitlesinde kayıp fakat vücut yağ oranında artış rapor edilmiştir (24-26). Hastaların % 50-96'sında kilo artışı olup bunların % 20'sinde 10 kg'dan fazla artış görülmüş. 1 yıllık takiplerde ortalama 2.5-6.2 kg alındığı görülmüş (5-7, 27). Kilo artışı HT, DM, osteoartrit gibi kronik hastalıklara eğilimi arttırmaktadır. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesi ve sağkalımı olumsuz etkiler (28). Bazı çalışmalarda adjuvan kemoterapi esnasındaki kilo artışının genel sağkalımı olumsuz etkilediği ve tümör relapsına neden olduğu bildirilmiştir (29-30).

Obez kadınlarda androstenedionun periferde östradiole dönüşümü ve seks hormonu bağlayıcı globulinin inhibisyonu artar. Sonuç olarak serbest östrojenin

seviyesi artar. Artmış serbest östrojenler rezidüel neoplastik hücreleri stimüle etmektedir (31-34).

Kilo artışında çeşitli faktörlerin rol oynadığı görülmüş. Anksiyete, fiziksel aktivitenin azalması, bazal metabolizmanın yavaşlaması, kemoterapi sonrası bulantı - kusmanın hafiflediği dönemler yiyecek alımının artışına neden olabilir (29, 35-39, 40-42). Ek olarak kemoterapi protokolleri içindeki kortikosteroidler ve olgu ların premenopazal dönemde olması da kilo alımından sorumlu olabilir (43, 44). Kilo alımının önemli nedenlerinden biride gereğinden fazla gıda alımıdır. Gıda alımı ise çeşitli hormonlar tarafından dengelenmektedir. Bu hormonlardan biri leptin'dir. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Gıda alımını kontrol eden bir diğer hormon ise ghrelindir. İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nevrozalı hastalarda artmaktadır (45). Bundan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (46). Obestatin anorektik bir peptid olup, 2005 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (47). Ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır.

1.1. Meme Kanseri İnsidans ve Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Erkeklerde meme kanseri nadirdir (48). Meme kanseri sıklığı, yaşla ilişkili olup 30 yaşından önce nadir görülür ve bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda yavaş bir artış hızı gösterir. 45-49 yaş ve 70-74 yaşları arası en sıktır (49). Kadınlarda kansere bağlı ölümlerinin % 14.1'inden sorumludur. Tüm dünyada tahmini yeni olgu sayısı 2007'de 1.3 milyondur. Olguların yarısından fazlası endüstrileşmiş ülkelerdedir. 2007'de tüm dünyada yaklaşık 465.000 kansere bağlı ölüm ortaya çıkmıştır.

2010 yılında tüm dünyada 1.35 milyon yeni olgu beklenmektedir. 99/100.000 oranı ile en yüksek insidans Kuzey Amerika'dadır Meme kanseri Japonya hariç tüm gelişmiş ülkelerde ilk sıradadır (50-52).

Ülkemizde mevcut kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser insidansı hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte, T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine

göre ülkemizde de % 24.1 oranı ile kadınlarda görülen kanserler arasında ilk sırada yer almaktadır (53).

1.2. Etyoloji

Meme kanserinde etyoloji tam olarak ortaya konamamıştır. Genetik, çevresel ve hormonal faktörler suçlanmaktadır (52).

1.2.1. Genetik faktörler

Ailede meme kanseri varlığı, kişide meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır. Meme kanserli bir kadının kız kardeşi ya da kızı hastalık açısından 3 kat fazla risk taşımaktadır. Hem annesi hem kızkardeşi meme kanseri olan bir kadında ise risk 10 kat artmıştır. Ailede bilateral meme kanseri görülmesi genç yaşta meme kanserine yakalanma riskini artırır ve özellikle annesinde menopoza öncesi bilateral meme kanseri görülen kadınların ortalama % 50' sinde meme kanseri gelişme riski vardır (54). Tüm meme kanserlerinin % 5 -10'u kalıtsaldır. Kalıtsal meme kanserlerinin tümü otozomal dominant ve çoğu bilateraldir (55).

Hereditör bazı sendromların varlığında meme kanseri görülme sıklığı artmıştır. Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, Cowden, Muir Torre, Ataksi Telenjektazi bu sendromlardan bazılarıdır (56-58). Tüm meme kanserli olguların yaklaşık yarısında EGFR'nin aşırı üretimi saptanır (59). EGFR ekspresyonunu özellikle invazif lobular karsinomlu olgularda belirgindir ve bu tip için prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (60).

Lynch ve ark. (61) gerçek hereditör meme kanserli olguların, tüm olguların ancak %8' ini oluşturduğunu saptamıştır. Claus ve ark. (62) geniş bir grupta yaptığı çalışmada hastalığın genç yaşta ortaya çıkışının da hereditör olgular için ek bir gösterge olabileceğini ileri sürmüştür.

Bu genlerden ilki BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene-Meme Kanseri Yatkınlık Geni) dir. Otozomal dominant bir gen olan BRCA1 17. kromozom üzerinde yerleşmiş olup, bu gende mutasyonların oluşması sonrası BRCA1 geninin ailevi meme kanseri ve over kanserinde etiyolojik rol oynadığı kabul edilmektedir (63). Meme kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturan ve hereditör geçiş göstermeyen sporadik olgularda ise bu genin rolü yoktur (63). BRCA2 ise 13. kromozom üzerinde bulunan ve ön değerlendirmelere göre ailevi olgularda hastalığın

erken ortaya çıkışında ve bilateral hastalıkta rol oynayan bir genidir (64). BRCA2 geninin BRCA1 den farklı olarak artmış over kanseri sıklığı ile ilişkisi yoktur.

HER2/Neu (cErb B2, p185) onkojeninin kopya sayısının yüksek bulunuşu tümör şiddeti ile doğru orantılıdır (65, 66). Meme kanserlerinin üçte biri c-myc onkojeni taşır (67). H-ras gen mutasyonları nadir olmakla birlikte meme kanserinde %70' lik bir risk nedenidir (68, 69).

1.2.2. Edinsel Faktörler

Az doğum yapma veya doğum yapmama, doğum yaşının ileri olması, laktasyon döneminin kısa olması, erken menarş, geç menopoza, menstrual siklus düzensizliği, hormon replasman tedavisi, gibi hormonal faktörler meme kanseri riskini arttırır (70-73).

1.2.3. Çevresel Faktörler

Vücut ağırlığı, boy, yağdan zengin beslenme, selenyum, alkol ve sigara kullanımı, kafein, iyonize radyasyon, elektro manyetik dalgalar, egzersiz gibi faktörler değerlendirilmiş ve bu konuda yapılan çalışmalar kesin bir sonuç vermemiştir (74).

1.3. Meme Kanseri Evreleme

Meme Kanseri TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1) (75).

TNM evreleme sisteminde tümör leri sınıflamak için kullanılan kriterler

T: Tümör boyutu

N: Aksiller lenf nod (LN)'larına yayılım

M: Uzak bölgelere yayılımı ifade etmektedir.

Daha önceden tanımlanan kriterlere göre bu üç özellik belirlenip kombine edilerek TNM evresi hesaplanır. Tümör evresi meme kanserli olgularda tedaviye yön veren önemli bir faktördür. Meme kanserinde evreleme yalnızca hastaya hangi tedavinin verileceği ve prognozun nasıl olacağı konusunda bilgi vermekle kalmaz, aynı zamanda farklı tedavi tiplerinin kıyaslanmasına da imkan sağlar.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını güncellemektedir.

1.4. Meme Kanserinin Doğal Seyri

Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (%40). Bunu sırasıyla santral bölge (%30), üst iç kadran (%10) ve alt iç kadran (%6) izler. Bu oranlar, değişik kadranlardaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür (76). Meme kanserinin palpe edilebilir bir büyüklüğe ulaşması için (yaklaşık 10 mm) ya da mammografik olarak saptanabilmesi için (yaklaşık 3-5 mm) geçen sürede tümör ekspansiyonel bölünmektedir. Tümör 1 mm³ lük hacme ulaştığında tümör hücrelerinin hematojen yolla yayılmaya başlar (77). Meme kanserinde tümör boyutunun iki kat artması için geçen süre 50 günden kısa veya 500 günden uzun olabilmektedir. Erken olarak saptandığı düşünülen tümörlerin bile ortalama 6-10 yıllık bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir (78).

1.5. Meme Kanseri Yayılım Yolları

1.5.1. Lenfatik Yayılım

Çoğu tümör duktuslardan kaynaklanır, duktuslar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşır. Lenfatik kanallar yoluyla da periferik lenfatiklere yayılır. Dermisin derin lenfatiklerinin içine yayılabilir ve böylece deri ödemi meydana gelebilir. Bu durum yüzeysel lenfatiklerin daha derin lenfatikler kadar invaze olduğunu gösterir. Üst-dış kadran tümörleri aksiller nodları daha çok invaze eder. Tümör ne kadar büyükse aksiller tutulum insidansı o kadar yüksektir.

Aksiller tutulum oranı ne kadar yüksek ise prognozda o kadar kötüdür. Palpabl aksiller LN'ü varlığında alt-iç kadran tümörlerinin internal mammarian LN'unu nodunu tutma ihtimali oldukça yüksektir. Palpabl supraklaviküler lenf nodlarının varlığı ise ileri bölgesel hastalığın göstergesidir (79).

Tablo 1. Meme Kanserinde Cerrahi TNM Evrelem e Sistemi

T: Primer tümör boyutu (en büyük çap)

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis(DCIS): Duktal

Tis(LCIS): Lobuler

Tis (Paget): Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

T1: Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm

T1mic: mikroinvazyon ≤ 0.1 cm

T1a: 0.1-0.5 cm tümör

T1b: 0.5-1 cm tümör

T1c: 1-2 cm tümör

T2: 2-5 cm tümör

T3: Tümör > 5 cm

T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b birlikte

T4d: Enflamatuvar karsinom

N: Bölgesel Lenf Nodülleri (klinik)

NX: Bölgesel LN değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel LN metastazı yok

N1: İpsilateral fikse olmayan LN metastazı

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller LN metastazı veya klinik olarak belirgin aksiller LN metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller LN metastazı

N2b: Klinik olarak aksiller LN metastazı yokluğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı

N3: Aksiller LN tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular LN metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian ve aksiller LN metastazı veya aksiller ya da internal mammarian LN metastazı olsun yada olmasın ipsilateral supraklavikular LN metastazı

N3a: İpsilateral infraklavikular LN metastazı

N3b: İpsilateral internal mammarian veya aksiller LN metastazı

N3c: İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

pN: Bölgesel Lenf Nodülleri (patolojik)

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

pN0: Histolojik olarak bölgesel LN metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

pN0(i -): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, negatif immünohistokimya (İHK)

pN0(i +): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, pozitif İHK, 0.2 mm den geniş İHK kümesi yok

pN0(mol -): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, negatif moleküler

bulgular RT-PCR ile negatif

pN0(mol +): Histolojik bölgesel LN metastazı yok, pozitif moleküler bulgular RT-PCR ile pozitif

pN1: Klinik olarak belirgin olmayıp sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesi ile tespit edilen 1-3 aksiller ve/veya internal mammarian LN metastazı

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm den geniş değil)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf LN metastazı

pN1b: Klinik olarak belirgin olmayan sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesinde saptanan internal mammarian LN metastazı

pN1c: Klinik olarak belirgin olmayıp sentinel LN diseksiyonunun mikroskopik incelemesinde 1-3 adet aksiller LN ve internal mammaria n LN metastazı

pN2: 4-9 aksiller LN metastazı veya aksiller LN metastazı yokluğunda internal mammarian lenf nodunda klinik olarak belirgin metastaz

pN2a: 4-9 aksiller LN metastazı (tümör boyutu > 2 mm)

pN2b: Aksiller LN metastazı yokluğunda klinik olarak belirgin internal mammarian LN metastazı

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 yada daha fazla aksiller LN pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı veya internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3' ten daha fazla aksiller LN metastazı veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller LN metastazı (tümör boyutu > 2mm) veya infraklaviküler LN metastazı

pN3b: 1 veya daha fazla pozitif aksiller LN varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian LN metastazı veya klinik olarak belirgin olmayan ancak sentinel LN diseksiyonu ile saptanan mikroskopik düzeyde 3 veya daha fazla aksiller LN veya internal mammarian LN metastazı

pN3c: İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

LN: Lenf nodu, İHK: İmmünohistokimyasal, RT-PCR: Ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

1.5.2. Hematojen Yayılım

Sık görülen bir yayılma şeklidir. Meme kanseri sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbrek üstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Pek çok olguda tanı anında subklinik lokal ve sistemik yayılım mevcuttur. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller LN sayısı ve diğer biyolojik özellikler göz önüne alınarak mikroskopik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir (80).

Uzak organ tutulumu sıklık sırasına göre iskelet sistemi, akciğer ve karaciğerde olmaktadır (81). Lobüler tip ler serozal yüzeylere yayılır (82). HER-2/neu pozitif tümörler iç organlara ve santral sinir sistemine yayılma eğilimindedir (83). Hormon reseptörleri pozitif olanlar ise daha sıklıkla iskelet sistemine yayılım göstermektedir (84).

1.6. Klinik

Meme kanserinde klinik seyir hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Genellikle uzun ve sinsi bir seyire sahiptir. T1 -T2 olguların çoğu ağrısız meme kitlesi ile ya da tarama mammografisindeki anormallikler ile gelirler. Kitle genellikle sert ve hareketsizdir; ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket eder ve bu özelliği ile fibroadenomun hareketinden kolayca ayırt edilebilir.

Bazende memede hassasiyet, cilt değişiklikleri, kanlı meme başı akıntısı, memenin konveksitesi veya büyüklüğünde değişme ile de hekime müracaat edebilirler. Bazı hastaların hastalıklarını gizlemesi sebebiyle meme cildine ya da göğüs duvarına infiltre (lokal ileri kanser) veya uzak organ metastazı ile başvurabilirler (85).

1.7. Meme Kanserinin Tanısı

Olgular genellikle kendi kendilerine tespit ettikleri veya hekimin yaptığı rutin sistemik muayene sırasında tesbit edilen kitle ile başvururlar. Olgu kliniğe geldiğinde oturur ve yatar pozisyonunda inspeksiyonla birlikte tüm kadranların palpasyonu ile meme muayenesi yapılmalıdır. Her iki meme arasındaki büyüklük farkı, asimetri, pigmentasyon, meme başı akıntısı yada pullanma ve hamile olmayan bir kadında venöz dilatasyon veya ödem olup olmadığı dikkatle incelenmelidir (76).

Meme muayenesi ile aynı zamanda aksilla ve supraklaviküler bölgede muayene edilmeli ve tespit edilen lenf bezi sayısı, yapısı, mobilitesi ve büyük lüğü not edilmelidir (76).

1.7.1. Radyolojik Tanı ve Değerlendirme

Meme kanserinin erken teşhisinde olgunun kendi kendini muayenesi, doktor tarafından muayenesi ve mammografi ile tara ma önemli yer tutar. Buna karşın meme kanseri olgularının %70' i palpe edilebilir olmakla birlikte 0.6-2.0 cm boyutlarındaki tümörlerin ancak % 50' si klinik muayene ile tespit edilebilmektedir (85).

Mammografi:

Asemptomatik kadınları taramada kullanılan ve erken evrede meme kanserini saptayabilen yöntemdir (86). Yoğun meme dokusuna sahip olgular, önceden cerrahi yada radyoterapi uygulanmış olgular ve mammoplasti uygulanmış olgularda benign lezyonların malign lezyonlardan ayırt etmede mammografinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (87). Palpe edilebilir lezyonların % 10' u mammografide tespit edilememektedir (88). Amerikan Radyoloji Birliği, Ulusal Kanser Enstitüsü gibi organizasyonların resmi önerilerine göre 40 yaş üzeri kadınlarda fizik muayene ile birlikte her yıl mammografi önerilmektedir (87).

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyon taşıyıcıları gibi yüksek riskli gruplarda tarama 25 yaşında veya ailede meme kanseri görüldüğü en erken yaştan 5 -10 yıl erken başlanmalıdır (89). Son yıllarda meme kanseri insidansı devamlı olarak artış göstermekle birlikte tarama programları ile tüm dünya da mortalitede % 25-30 düşüş sağlanmıştır (90).

Ultrasonografi:

Palpabl kitlesi olan 30 yaş üzerindeki kişilerde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi mammografi iken 30 yaş altındakilerde ultrasonografidir (91). Ultrasonografi ile lezyonların iç yapısı değerlendirilerek % 96-100 oranında doğrulukla kistik/solid ayırımı yapılabilir (92).

Manyetik Rezonans Görüntüleme :

Morfolojik bulgularla fonksiyonel bilgileri birleştirir ve invaziv meme kanseri için en duyarlı görüntüleme tekniğidir.

Mammografik olarak parankim dansitesi yüksek olan ve meme koruyucu cerrahi düşünülen olgularda, non palpable lezyonların tespitinde, diğer memedeki

tümör varlığını göstermede, konvansiyonel yöntemlere oranla daha üstün bir yöntemdir (93, 94).

Sintigrafi:

Genel olarak yalnızca fizik muayene veya mammografi ile saptanmış 1 cm' den büyük meme lezyonu olan kadınlarda istenmelidir. Malign -benign ayrımı yapılamayan meme lezyonu, radyoterapi sonrası saptanan şüpheli mammografi bulgusu olanlarda, meme implantlarında, neoadjuvan kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde kullanılabilir. Duyarlılığı % 85 ve özgüllüğü % 89' dur (95).

Pozitron Emisyon Tomografisi:

Yalnızca primer tümörü tanımlamakla kalmayıp aynı zamanda bölgesel LN tutulumu ve uzak metastaz varlığını da gösterebilmektedir. Diğer görüntüleme metodları ile karşılaştırıldığında bölgesel LN tutulumunun tespitinde en yüksek tanısal duyarlılığı gösteren yöntemdir. Meme kanserlerinin kemoterapiye yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılabilir (96).

1.7.2. Tanıya Yönelik İnvaziv Girişimler

Meme kanserinin tedavi öncesi histolojik tanısı şarttır. Genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi, sınırlı insizyonel biyopsi yada geniş lokal eksizyon tekniklerinden bir veya birkaçı kullanılır.

1.7.3. Tanıda Yardımcı Diğer Yöntemler

Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, 5 nükleotidaz, karsino embriyonik antijen özellikle ilerlemiş vakalarda rekürrens ve metastazların erken tespitinde önemlidir. Kanser antijen 15-3, karsino embriyonik antijenden daha spesifik ama daha az sensitif bir monoklonal antikor yöntemi olup rekürrens, metastaz, regresyonu yada progresyonu değerlendirmede yararlanılan bir tümör belirleyicisidir.

1.8. Meme Kanseri Alt Tipleri

Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. WHO 2003 yılında yeni bir sınıflama yayınlamıştır (Tablo 2) (97).

1.8.1. İnvaziv duktal karsinom

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (98). Diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir gruba oluşturmaktadır. Makroskopik olarak olguların çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlıdır. Mikroskopik olarak sıklıkla tübül oluşumunun eşlik ettiği değişen kalınlıkta şerit yapıları, genelde grade II-III nükleus, bazen solid nodülleri, santral nekroz, sıklıkla da nekroz içeren duktal karsinoma insitu ile karakterizedir. Lezyonun % 90' ında duktal patern olmalıdır. Palpasyonda taş sertliğindedir (99).

Kesitte iri kumlu bir görünüm mevcuttur bu nedenle daha önceleri 'skiroz' olarak isimlendirilmiştir. Özellikle yıldız şeklinde olup fokal nekroz içeren tümörler kötü prognozludur (99).

Tablo 2. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflaması (WHO)

Sık Görülen Histolojik Tipler	
Lobüler karsinoma in situ	Müsinöz karsinom
Duktal karsinoma in situ	Medüller karsinom
Mikroinvaziv karsinom	İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv duktal karsinom	İnvaziv kribriform karsinom
İnvaziv lobüler karsinom	Taşlı yüzük hücreli karsinom
Tubuler karsinom	
Seyrek Görülen Histolojik Tipler	
Nöroendokrin tümörler	Sekretuar karsinom
Apokrin karsinom	Onkositik karsinom
Metaplastik karsinom	Adenoid kistik karsinom
Lipidden zengin karsinom	

1.8.2. İnvaziv lobuler karsinom

Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olma eğilimindedir. Lokal rekürrens oranı yüksektir (100).

Duktal lobuler varyant % 7, invaziv lobuler tip % 8 oranında görülür (Tablo 3) (98). Pleomorfik tip hücreler iri pleomorfik ve agresif seyirli varyantıdır (101).

Tablo 3. Histolojik Tiplere Göre Görülme Sıklığı

Histolojik Tip	Sıklığı %
İnfiltratif Duktal Tip	76
İnvaziv Lobüler Tip	8
Duktal/Lobüler Tip	7
Musinöz (kolloid) tip	2.4
Tubuler Tip	1.5
Meduller Tip	1.2
Papiller Tip	1
Diğer Tipler	<5

1.9. Meme Karsinomunda Prognostik Faktörler

Prognostik faktör terimi, kanserde tanı anında var olan, tedavi yapılmadığı takdirde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımla ilişkili her türlü ölçümü ifade etmektedir. Bu faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek için kullanılabilmektedirler.

1.9.1. Yaş

Genç yaş, konservatif cerrahi ve radyoterapi uygulanan olgular için bir risk faktörüdür (102). Prognoz özellikle 35 yaşın altında daha kötüdür (103).

1.9.2. Tümör Boyutu

Bağımsız bir prognostik faktördür. Özellikle nod (-) hastalarda, prognozu belirleyen en önemli faktördür. Tümör boyutu arttıkça aksiller LN metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir (104).

1.9.3. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Meme kanser tanılı 202 olgu üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada lenf nodu tutulumu olan olguların 112 aylık izleminde mortalite oranı % 42 olarak saptanırken LN tutulumu olmayan

olgularda bu oran 168 aylık izlem döneminde sadece % 11 olarak belirlenmiştir (105).

1.9.4. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör çevresi lenfatik ve kan damarları lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda LN metastazı olasılığı yüksektir. LN metastazı görülmesi de lenfovasküler invazyon varlığı kötü bir prognostik faktördür (106).

1.9.5 Histolojik Grade

Günümüzde morfolojik tipine bakılmaksızın invaziv karsinomların tümünün gradelenmesi önerilmektedir.

En çok kullanılan gradeleme sistemi modifiye Bloom -Richardson sistemidir. Evrelemeden bağımsız prognostik önemi vardır. Histolojik grade ile prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. 10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için % 85, grade II tümörlerde % 60, grade III tümörlerde ise % 15'dir (107).

1.9.6. Tümörün Histolojik Tipi

Tubuler karsinom, invaziv kribriiform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulolobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür (108).

1.9.7. Östrojen ve Progesteron Reseptörler

Meme kanserinde hormon reseptörü (ÖR, progesteron reseptörü (PR)) pozitifliği erken nüks açısından bağımsız prognostik faktördür. Uzun takipli büyük çalışmalarda ÖR'ü pozitif olgularda sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiş olup San Antonio ve "National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project" (NSABP) verilerine göre sağkalım avantajı 5 yılda % 10'dur (109).

1.9.8 HER2/neu (cErbB2, p185)

HER-2/neu aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktördür ve tedaviye cevabı belirlemede önemlidir. HER-2/neu aşırı ekspresyonu genellikle histolojik grade

yüksek, LN metastazı olan ve hormon reseptörleri negatif tümörlerde görülmektedir (110, 111).

1.9.9. Bcl-2

Mitokondriyum, endoplazmik retikulum ve nükleus membranına yerleşik bir proteindir ve apoptotik hücre ölümü ile ilişkilidir. Duktal meme karsinomlarında apoptoz kaybı ile ilişkili Bcl-2 aşırı ekspresyonunun p53 negatif tümörler arasında hastalığın ilerlemesi ile yakın ilişkisinin olduğu bildirilmiştir (112). Bcl -2 lenf nodu ve tümör büyüklüğünden bağımsız bir prognostik faktördür (113).

1.10. Meme Kanseri Tedavisi

Tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiller lenf nodu durumu, tümörün hormon reseptörü içeriği, HER2/neu düzeyi, saptanabilir metastatik hastalık durumu olgunun komorbid hastalıkları, yaşı ve menopoz durumu tedavi seçiminde önemli parametreleri oluşturmaktadır. Meme kanserli erkek olgular postmenopozal kadınlara benzer şekilde tedavi edilmelidir. Ancak testiküler steroidogenezin eşzamanlı baskılanmaması duru munda aromataz inhibitörlerinin kullanımı etkisiz kalmaktadır (114).

1.10.1. Evre I, IIA, IIB, T3N1M0 İnvazif Meme Kanseri Lokal Tedavi

Erken evre meme kanserinde genellikle ilk tedavi cerrahidir. Cerrahi girişim meme koruyucu veya modifiye radikal mastektomi şeklinde yapılabilir. E vre I ve evre II meme kanserli olgularda mastektomi veya meme koruyucu tedavi ile birlikte uygulanan aksiller LN diseksiyonu, tüm meme radyoterapisiyle birlikte meme koruyucu tedavi ve aksiller LN diseksiyonu tıbbi olarak eşdeğer primer tedavi seçenekleridir (115-118). Aksiller LN’u diseksiyonu veya aksiller LN’u radyoterapisi uygulanmayan kadınlarda nüks artmaktadır (119).

Dört ya da daha fazla sayıda pozitif aksiller lenf nodu tutulumu olan kadınlarda mastektomi ve kemoterapi sonrası toraks duvarı ve bölgesel lenf nodu radyoterapisi önerilmektedir. Toraks duvarına radyoterapi uygulaması lokal rekürens riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (116).

Sistemik tedavi öncesinde, ilk tetkikler sırasında nod-negatif meme kanseri olgularında prognoz hakkında bilgi edinmek için HER2/ neu ekspresyonunun belirlenmesi önerilmektedir (120). Yapılan çalışmalar tümörün HER2/ neu

ekspresyonunun aşırı olduğu olgularda doksorubisin bazlı adjuvan tedavinin, doksorubisin içermeyen adjuvan kemoterapiye üstün olabileceğini göstermektedir (121, 122). HER2/neu ekspresyonunun trastuzumab tedavisinin kullanılıp kullanılmayacağına karar verirken göz önüne alınması gereken başlangıç bilgisini sağlamaktadır (123).

Adjuvan Sitotoksik Kemoterapi Rejimleri

Fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC/CAF)

Siklofosfamid, epirubisin ve fluorourasil (CEF)

Siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil (CMF)

Doksorubisin veya epirubisin ve siklofosfamid (AC/EC)

Ardışık paklitaksel ile birlikte AC

Doksorubisin, paklitaksel, siklofosfamid

Fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid (FEC) sonrasında dosetaksel

Erken evre meme kanseri araştırmacılarının polikemoterapi değerlendirmesinde antrasiklin içeren rejimlerin CMF ile karşılaştırılması, antrasiklin içeren rejimlerde yıllık rekürens olasılığında ek % 12 ve yıllık ölüm olasılığında ek %11'lik bir azalma sağlandığını göstermiştir (124). Bu verileri temel alarak nod pozitif olgularda antrasiklin içeren rejimlerin tercih edilmesi uygundur. TAC ile FAC kemoterapilerinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışma da, aksiller lenf nodu pozitif meme kanseri olgularında TAC'ın FAC' tan üstün olduğunu göstermektedir (125). Dört siklus AC kemoterapisi randomize çalışmalarda araştırılmış relapssız ve genel sağkalımda CMF kemoterapisine eşdeğer bulunmuş tur (126, 127). CEF ve CMF kemoterapisinin karşılaştırıldığı aksiller lenf nodu pozitif meme kanserli kadınlarda, hem 10 yıllık relapssız sağkalım hem de genel sağkalım hızları CEF kolu lehinedir (128).

Aksiller LN'u pozitif olan meme kanserli kadınlarda ardışık paklitaksel içeren veya paklitakselsiz AC kemoterapilerini karşılaştıran iki randomize çalışmanın sonuçları, paklitaksel eklenmesiyle hastalıksız sağkalım hızlarında iyileşme ve bunlardan birinin sonuçlarına göre genel sağkalımda iyileşme olduğunu göstermiştir (129, 130).

Adjuvan Trastuzumab Tedavisi

Trastuzumab aşırı HER2 ekspresyonunda etkili olan bir antikordur. HERA çalışmasında, lokal terapiden ve çeşitli standart kemoterapi rejimlerinden sonra bir yada iki yıl süreyle verilen trastuzumab, trastuzumab verilmemesiyle karşılaştırılmıştır. Medyan bir yıl süren izlemiden sonra, 1 yıl süreyle trastuzumab verilen grupla trastuzumab verilmeyen grup karşılaştırıldığında, trastuzumabla rekürrens riskinde % 46 azalma olduğu görülürken genel sağkalımda bir fark saptanmamış ve kardiyak toksisite kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur (131).

1.10.2. Evre IIA, IIB, T3N1M0 Tümörlerde Preoperatif Kemoterapi

Tümörü büyük olan olgularda ve meme koruyucu tedavi kriterlerine uyan kadınlar için preoperatif kemoterapi düşünülmelidir. NSABP B-18 çalışması preoperatif kemoterapi sonrasında meme koruyucu cerrahi yapılma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (132). Bununla birlikte preoperatif kemoterapi evre II tümörü olan olgularda sağkalım avantajı sağlamamıştır. NSABP B-27, 4 siklus AC sonrasında 4 siklus dosetaksel ile tedavi edilenlerde cerrahi sırasında tam patolojik yanıt oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilememiştir. Preoperatif ve postoperatif dosetaksel karşılaştırıldığında klinik sonuç yönünden herhangi bir fark bildirilmemiştir (133).

1.10.3. Evre III İnvaziv Meme Kanseri

Evre IIIA olgularda primer tedavi olarak sistemik ilaç tedavisi önerilir. Başlangıç tedavisi olarak öncelikle cerrahi önerilebilecek hasta grupları çok açık değildir. Neoadjuvan tedavi uygulanamayacak bazı olgularda cerrahi primer tedavi olabilir. Başlangıç tedavisi olarak cerrahi yapılmış Evre III A meme kanserinin sistemik adjuvan tedavisi Evre II hastalığına benzer şekilde uygulanır.

Premenapozal Evre IIIA:

Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapilerin bitiminde radyoterapi uygulanır. Hormon reseptör pozitif olgulara tamoksifen kemoterapi bitiminde hemen sonra başlanır.

Postmenapozal Evre IIIA:

Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde radyoterapi uygulanır. Hormon reseptörü pozitif olgulara

tamoksifen kemoterapi bitiminde hemen sonra başlanır. Aromataz inhibitörleri tamoksifene alternatif diğer bir tedavi seçeneğidir.

1.10.4. Başlangıç Tedavisi Olarak İnoperable Olgular (T3N1M0 hariç Klinik IIIA, IIIB veya İnflamatuvar)

Lokal olarak ilerlemiş inoperable kanser ile gelen olgularda preoperatif kemoterapi kullanımı standart tedavidir. Preoperatif tedavi sonrası modi fiye radikal mastektomi veya lumpektomi ve aksiller diseksiyon uygulanır (134). Preoperatif kemoterapiden sonra meme ve bölgesel LN'una yüksek dozda radyoterapi seçilmiş olgularda uygulanabilir (135). Hormon reseptör pozitif olan premenopozal olgularda kemoterapi bitiminde tamoksifen başlanır. Postmenopozal olgularda aromataz inhibitörleri tamoksifene alternatif tedavi seçeneğidir. Premenopozal hormon reseptörü pozitif tümörlü olgularda over ablasyonu/supresyonu tedaviye eklenir.

Neoadjuvan Endokrin Tedavi :

Performans durumu uygun olmayan veya kemoterapi almak istemeyen postmenopozal olgularda hormon reseptörü pozitif ise aromataz inhibitörleri başlanabilir. Progrese olan veya yanıt alınamayan olgular lokal tedavi için değerlendirilmelidir.

Yanıt alınan ve yanıtı devam eden olgular ise 3-4 ay sonra opere edilebilir. Opere edilemeyecek olgulara 3-4 ay sonunda radyoterapi uygulanmalıdır. Yanıt alınan olgularda endokrin tedavi lokal tedavi sırasında ve sonrasında devam etmelidir. Hormon tedavisi ve kemoterapi birlikte verilecek olgularda bu tedaviler birlikte değil ardışık verilmelidir. Adjuvan kemoterapi endikasyonu varsa kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapi uygulanmalıdır (136).

1.10.5. Meme kanseri ve obezite

Obezite kanser riskinin artışına yol açan etmenlerden biridir. Kolon, endometrium, prostat ve meme kanserinin obezite ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu ilişki daha çok hormonal etkileşim yoluyla olmaktadır. Men opoz sonrası kadınlarda adrenal kaynaklı androstenedion'un adipoz dokuda aromatazlar yoluyla estron'a dönüşümü bu dönemde önemli bir östrojen kaynağı sağlamaktadır. Östrojenin ise meme ve endometrium kanseri gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Aromataz eksikliği veya ÖR'ü negatif deney hayvanlarının obez oldukları gösterilmiştir (137).

Menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda obezitenin, meme kanseri gelişimi riskini, östrojenik aktivite ile bağlantılı olarak oluşturduğu ortaya konmuştur. Bu ilişki menopoz öncesinde çok belirgin olmamakla birlikte men opoz sonrasında ve özellikle daha ileri yaşlarda oldukça belirgindir (138).

Obez kadınlarda androstenedionun periferde östrad iole dönüşümü ve seks hormonu bağlayıcı globulinin inhibisyonu artar. Bunun sonucu olarak serbest östrojenin seviyesi artar. Artmış serbest östrojenler rezidüel neoplastik hücreleri stimüle etmektedir (31-34). Kilo artışı HT, DM, osteoartrit gibi kronik hastalıklara eğilimi arttırmaktadır. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesini ve sağkalımı olumsuz etkiler (28).

1.10.6. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik polipeptid yapıda bir hormondur (137,138). Ghrelin midede oksintik mukozadaki enteroendokrin X/A benzeri hücrelerde üretilmektedir. Ayrıca düşük seviyelerde mideden kolona kadar tüm bağırsaklar, hipofiz, böbrek, akciğer, testis, pankreas, lökositler, hipotalamus ve eser miktarda adrenal bez, dişlerde, adipositler, safra kesesi, iskelet kası, miyokard, cilt, dalak, karaciger, over, prostatta, memede tespit edilmiştir (138 -141).

Ghrelin Appetite Hormone (GAH) normal insan dokularının yanı sıra hipofiz adenomları, nöroendokrin tümörler, tiroid ve medullar tiroid karsinomları, pankreas endokrin tümörleri ve akciğer tümörlerinde de tanımlanmıştır (142, 143). Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (144). Ghrelin, santral sinir sisteminde çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Yarılanma ömrü 15 -20 dakika olan GAH; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır. İnsan GAH’ı N-terminal ucunda 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yağ asiti içermektedir. Oktanil grubu GAH’ın aktif olması için gereklidir (aGAH) (144).

Bünyesinde yağ asiti içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir (dGAH) ve dGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir. Desaçile ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin % 80-90’ını oluşturmaktadır (138, 144).

Ghrelinin GH ile ilişkili etkileri ilk keşfedilen etkilerindendir. Sentetik analogları bu özel etkisi için geliştirilmiştir (145, 146). Ghrelinin büyüme hormonu

salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak, hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (147, 148). Ghrelin memelilerde güçlü oreksijenik ve adipojenik bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden bağımsızdır.

Ghrelin mideden elde edilen ilk oreksijenik peptittir. Anti -ghrelin IgG ile ghrelin nörolizasyonu oluşturulduğunda açlıkla uyarılan beslenme, doza bağımlı olarak baskılanmaktadır. Bu da endojen ghrelinin, güçlü oreksijenik etkili olduğunu göstermektedir (149). Farelerde sürekli intravenöz (İV) ghrelin uygulaması besin alımını artırır. Sadece karbonhidratların kullanımıyla yağ kitlesini artırarak kilo alımına neden olmaktadır ve böylece enerji kazanılması, depo edilmesi sağlanmış olur (150). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nevrozalı hastalarda artmaktadır (151). Bundan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (152).

1.10.7. Obestatin

Obestatin 23 aminoasit içeren anorektik bir peptid olup ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır (153). Reseptörü ise G proteine bağlı reseptör (GPR39) olup beyin ve hipofizde olduğu belirtilmiştir. Fakat daha sonraki çalışmalarda bu reseptörün varlığı doğrulanmamıştır (153 -156). Etkisini hücrelerde siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir. Ratlarda obestatin gastrik mukoza, dalak, serebral korteks, myenterik plexus ve testisin leydig hücrelerinde saptanmıştır (153).

Hipofiz hücre kültürlerinde yapılan araştırmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiştir. Obestatin ghreline zıt olan etkisiyle iştahı baskılar ve yiyecek alımını engeller. Vagal afferent lifleri uyararak gastrointestinal kontraktileti inhibe eder. Böylece santral doyumluk hissi oluşmakta ve kilo alımı engellenmektedir. Ek olarak gastrik boşalım aktivitesini inhibe etmektedir (154).

Obestatinin serum büyüme hormonu, büyüme hormonu salgılatıcı hormonu, prolaktin, adrenokortikotropik hormon ve tiroid uyarıcı hormonu üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (153).

1.10.8. Leptin

Yunanca ince zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiş ve ilk kez 1994 yılının sonunda adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır (157). Leptin 167 amino asitli bir protein olup, bir sitokin ailesi mensubu olan ve 7q31.3 konumunda bulunan obese (ob) geni ile kodlanmıştır (158).

Memelilerde yağ ve enerji depolanmasının majör bir regülatörü olan leptin, enerji harcanmasında artış ve besin alımında azalma yapacak şekilde hipotalamik reseptörleri üzerine etki göstermektedir (159).

Obes geninin 105. kodonunun mutasyona uğratıldığı ob/ob tipi sıçanlarda leptin fonksiyonel formundan yoksundur ve bu nedenle ciddi hiperfaji ve obesite gelişir (160). Benzer bir şekilde leptin eksikliği olan yetişkinlerin iştahında bir artış ve leptin ile tedavi edilebilecek obezite vardır (161). İnsanlardaki leptin plazma seviyeleri birkaç ng/mL aralığındadır (162). Leptin seviyeleri yağ kitlesi ile yakın bir şekilde ilişkilidir ve ağırlığın düşmesiyle birlikte azalır (163 -165).

Bu çalışmada meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi sonrası kilo değişiminin ghrelin, obestatin ve leptin ile ilişkisini de gerlendirmek amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 2007 - Aralık 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi, Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvuran ve meme kanseri tanısı nedeniyle opere olan olgularda gerçekleştirildi. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 31. 01. 2008 tarihli, 11 karar nolu izin belgesi alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınan tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine meme kanseri tanısı nedeniyle opere olduktan sonra başvuran ve adjuvan kemoterapi endikasyonu konan 22 olgu ve kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı 33 gönüllü katılımcı alındı. Çalışmaya alınan bireylerden 4 grup oluşturuldu.

-Grup 1 (n=17): Adjuvan kemoterapi öncesi olguların VKİ değerleri ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu.

-Grup 2 (n=16): Adjuvan kemoterapi sonrası olguların VKİ değerleri ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu.

-Grup 3 (n=22) Meme kanseri tanılı, adjuvan kemoterapi öncesi hasta grubu.

-Grup 4 (n=22) Meme kanseri tanılı, adjuvan kemoterapi sonrası hasta grubu.

Bu çalışmada kontrol grubu, iki farklı sağlıklı birey grubundan oluşturuldu. Bunun nedeni bireylerdeki kilo değişimlerinin obezite hormonlarının üzerine etkisini bertaraf etmektir.

Kontrol grubuna alınan bireylerin çalışmaya alınma ölçütleri:

1-18-70 yaş arası olmak,

2-Hasta grubu ile benzer yaşta olması,

2-Hasta grubu ile benzer VKİ'ne sahip olması,

3-Alkol kullanmaması,

4-Sigara kullanmaması,

5-Kendisinde veya ailesinde herhangi bir gastrointestinal rahatsızlık tanısı almamış olması,

6-Gastrointestinal sistem ameliyatı geçirmemiş olması,

7-Ötiroid olan ve tiroid ilaçları kullanmıyor olması,

8-DM tanısı almamış olmak,

9-Günde 1 km'den fazla yürüme içeren egzersiz programlarına dahil olmaması,

10-Değişik zayıflama programlarına dahil olmaması ,

11-Son bir ay içerisinde herhangi bir sağlık şikâyetinin bulunmaması.

Çalışmaya alınan hasta gruplarında kontrol grubu ölçütlerine ek olarak:

1-Yeni tanı meme kanseri nedeni ile opere olmak,

2-Başka bir kanser tanısı almış olmamak,

3-Metastaz saptanmamış olmak,

4-Önceden herhangi bir kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi almamış olmak,

5-Sağkalım beklentisi 3 aydan fazla olmak.

Hasta ve kontrol grubunun boyları ve vücut ağırlığı Nan Tartı A.Ş. tartı aleti ile bel çevresi metre cinsinden ölçüm yapan mezura ile yapıldı. Boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçümü bir gecelik açlık sonrası, iç çamaşırları ile ve ayakkabısız olarak ayakta, normal bir ekspiryum sonrası yapıldı. Bel çevresi ölçümü arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap üzerinden yapıldı.

Boy ve bel çevresi ölçümü cm olarak ve vücut ağırlığı kg olarak kaydedildi. VKİ vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) formülü ile hesaplandı.

2.2. Kan ve Tükürük Örneklerinin Toplanması

Hasta grubundan kan ve tükürük örnekleri tedavi öncesi (bazal) ve tedavi sonrası olmak üzere ikişer örnek, kontrol grubundan birer örnek toplandı. Örnekler bir gecelik açlık sonrası sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında 5 ml venöz kan ve 2 ml tükürük eş zamanlı olarak alındı. Kan ve tükürük örnekleri, peptidlerin proteazlar tarafından parçalanmasını engellemek için 20-30 µl aprotin konmuş epandorf tüplerine alındı. Kan örnekleri 4000 RPM de 5 dakika, tükürük örnekleri ise 4000 RPM de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ve supernatantlar (tükürük) çalışılana kadar – 20 °C'de saklandı.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Venöz kanda glukoz, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, sT3, sT4, TSH parametreleri AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) cihazı ile biyokimya laboratuvarlarında ölçülmüş olup, arşiv dosyalarındaki verilerden temin edilmiştir.

Serum ve tükürük örneklerinde; açile ghrelin A05106 katalog nolu Bretonneux Tokyo Japonya firmasının, desaçile- ghrelin aynı firmanın A05119 katalog nolu ELISA kiti kullanılarak Elexsus 800 cihazında okutulmuştur. Total ghrelin düzeyi ise açıl ghrelin ve desaçile ghrelin değerlerinin matematiksel olarak toplanması formülü ile belirlendi.

Serum ve tükürük obestatin düzeyleri S-1285 katalog nolu BACHEM marka (Peninsula Laboratories, Inc., a member of the BACHEM group, Californi a, USA) Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

Serum ve tükürük leptin düzeyleri 2395 katalog nolu DRG marka Leptin kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

2.4. İstatistik

Tüm veriler SPSS 12 *software* (SPSS inc., Chicago, IL) ile analiz edildi. Hastaların ortalama değerleri ortalama $\pm$ SD şeklinde kaydedildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin logaritması alındıktan sonra istatistikî değerlendirmeler yapıldı. *Independent samples T test*, *Mann-Whitney U-test* ve *ki-kare* istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya adjuvan kemoterapi öncesi olguların VKİ değerleri ile eşleştirilmiş ortalama yaşı 38.59 ± 9.68 olan sağlıklı 17 birey içeren kontrol grubu (Grup 1) ile adjuvan kemoterapi sonrası olguların VKİ değerleri ile eşleştirilmiş ortalama yaşı 38.62 ± 8.35 olan sağlıklı 16 birey (Grup 2) içeren kontrol grubu olmak üzere iki kontrol grubu ve meme kanseri nedeniyle opere olara rak adjuvan kemoterapi almak için başvurmuş ortalama yaşı 44.77 ± 6.17 olan 22 hasta alındı. Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında hasta grubu ile kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların tümör klinikopatolojik karakteristiklerine göre serum ve tükrük ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. Çalışmaya alınan hasta ve bireylerin yaş, vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi özellikleri.

	Kontrol grubu (n=33)		Hasta Grubu (n=22)	
	Grup1 (n=17)	Grup2(n=16)	Grup3	Grup4
Yaş (yıl)	38.59 ± 9.68	38.62 ± 8.35	44.77 ± 6.17	44.77 ± 6.17
Kilo (kg)	66.05 ± 4.82	77.18 ± 16.16	67.16 ± 12.26	72.92 ± 11.78^a
VKİ (kg/m ²)	25.03 ± 1.68	28.97 ± 5.74	27.28 ± 4.73	29.61 ± 4.40^a
Bel çevresi (cm)	89.41 ± 11.0	97.56 ± 14.0	88.57 ± 10.79	93.36 ± 11.0^b

(VKİ; vücut kitle indeksi, Grup3 vs Grup4; ^a $p<0.001$; Grup3 vs Grup4; ^b $p<0.05$)

Çalışmaya alınan hasta grubunun tümör klinikopatolojik karakteristikleri, serum ve tükrük ghrelin, obestatin ve leptin değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların serum ve tükrük ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri ile menopozal durum, histopatoloji, T evresi, N evresi, grade, vazküler invazyon, lenfatik invazyon, ÖR, PR, c-Erb B2 durumu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların tümör karakteristikleri, serum, tükürük ghrelin, obestatin ve leptin düzeyleri.

Hasta Karakteristikleri (n=22)	Hasta sayısı (%)	Serum Ghelin	Serum Obestatin	Serum Leptin	Tükürük Ghrelin	Tükürük Obestatin	Tükürük Leptin
Yaş Ortalama (Sınır)	44.77±6.17						
Menopozal Durum							
Premenopoz	15 (68.2)	78.81 ^a	8.68 ^a	57.17 ^a	3.53 ^a	13.50 ^a	0.91 ^a
Postmenopoz	7 (31.8)	63.66	4.57	61.57	4.11	17.00 ^a	0.31
Histopatoloji							
İnvaziv Duktal	14 (63.6)	82.66 ^a	6.10 ^a	7.08 ^a	3.63 ^a	19.12 ^a	0.98 ^a
İnvaziv Lobular	2 (9.1)	60.00	0.66	100.00	3.75	12.51	0.05
Müsinöz	4 (18.2)	63.00	12.38	46.00	4.10	7.20	0.52
Medüller	1 (4.5)	70.00	1.00	8.50	2.80	0.01	0.00
Papiller	1 (4.5)	30.00	25.00	97.00	4.10	0.01	0.00
T Evresi							
T1	2 (9.1)	135.00 ^a	17.15 ^a	100.00 ^a	4.00 ^a	38.50 ^a	0.90 ^a
T2	13 (59.1)	74.25	7.33	50.65	3.61	8.89	0.94
T3	7 (31.8)	56.29	4.67	61.44	3.83	18.43	0.27
N Evresi							
N0	7 (31.8)	63.03 ^a	4.98 ^a	54.86 ^a	3.27 ^a	11.45 ^a	1.41 ^a
N1	7 (31.8)	83.43	10.90	66.14	4.11	11.13	0.33
N2	2 (9.1)	62.50	1.60	25.75	3.15	33.50	0.05
N3	6 (27.3)	79.83	7.98	65.02	3.95	16.09	0.60
Grade							
Grade I	2 (9.1)	78.00 ^a	0.01 ^a	55.00 ^a	3.85 ^a	0.66 ^a	4.00 ^a
Grade II	15 (68.2)	66.01	10.36	58.10	3.65	19.26	0.39
Grade III	5 (22.7)	96.60	1.38	61.42	3.86	6.28	0.40
Vazküler İnvazyon							
Yok	13 (59.1)	78.62 ^a	3.24 ^a	54.55 ^a	3.51 ^a	10.50 ^a	1.08 ^a
Var	9 (40.9)	67.47	13.35	64.39	4.01	20.56	0.21
Lenfatik İnvazyon							
Yok	8 (38.4)	71.40 ^a	4.80 ^a	63.00 ^a	3.26 ^a	14.14 ^a	1.46 ^a
Var	14 (63.6)	75.57	8.85	56.04	3.96	14.89	0.30
ÖR Durumu							
Negatif	10 (45.5)	77.12 ^a	1.07 ^a	62.30 ^a	3.71 ^a	14.64 ^a	0.43
Pozitif	12 (54.5)	71.50	12.63	55.47	3.72	14.60	0.47
PR Durumu							
Negatif	11 (50)	73.36 ^a	8.80 ^a	60.77 ^a	3.94 ^a	19.48 ^a	1.09 ^a
Pozitif	11 (50)	74.75	5.95	56.37	3.46	9.76	0.35
C-Erb B2 Durumu							
Negatif	15 (68.2)	73.95 ^a	7.14 ^a	67.20 ^a	3.60 ^a	9.90 ^a	0.94 ^a
Pozitif	7 (31.8)	74.29	7.89	40.09	3.96	24.72	0.26

T: Tümör, N: Nod, ÖR: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, ^a: p>0.05.

Adjuvan kemoterapi verilen hastalarda, çalışma sonunda (Grup 4), çalışma öncesine (Grup 3) göre istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı saptandı ($p<0,001$). Adjuvan kemoterapi sonrası hastalarda ortalama 5.7 kg kilo artışı görüldü. Bu artış Grup 4'te Grup 3'e göre % 7.4'lük bir artışa karşılık gelmekte idi. Hastalar VKİ' leri açısından değerlendirildiğinde; çalışma sonunda (Grup 4), çalışma öncesine (Grup 3) göre VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Bu artış % 8.8'lik bir artışa karşılık gelmekte idi. Hastalar bel çevreleri açısından değerlendirildiğinde; çalışma sonunda (Grup 4), çalışma öncesine (Grup 3) göre bel çevrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Adjuvan kemoterapi alanlarda % 5.6 oranındaki bir artışa karşılık gelmekte idi. Vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi açısından Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 4 arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarında saptanan serum açile ghrelin, des-açile ghrelin, leptin ve obestatin düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 serum açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te serum açile ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p <0,001$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında serum açile ghrelin, des-açile ghrelin, obestatin, leptin düzeyleri.

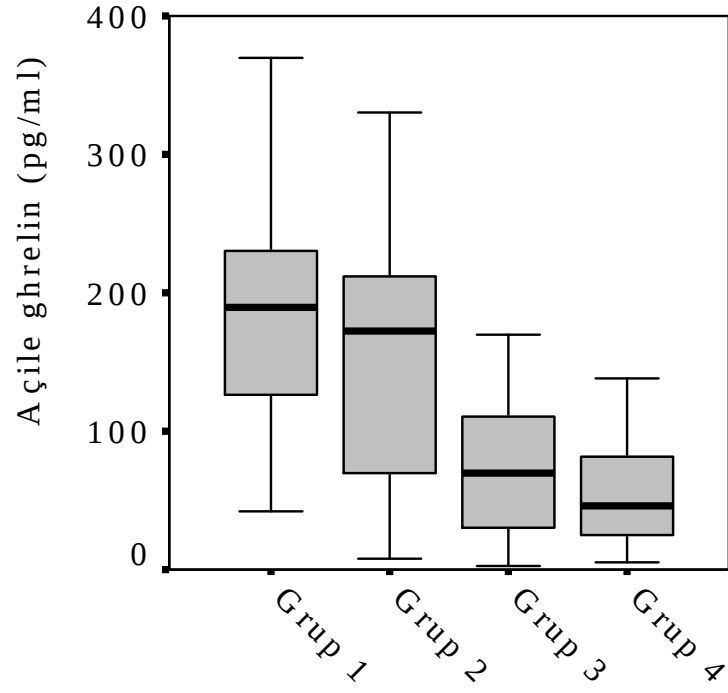
Parametre	Kontrol grubu (n=33)		Hasta grubu (n=22)	
	Grup 1 (n=17)	Grup 2 (n=16)	Grup 3	Grup 4
Açile ghrelin (pg/ml)	186.47±89.61	151.74±94.88 ^b	74.05±50.85 ^a	59.28±45.74
Des-açile ghrelin (pg/ml)	936.76±446.93	765.38±471.74 ^b	347.59±241.95 ^a	295.40±241.44
Obestatin (pg/ml)	4.15±1.32	4.78±1.33	7.33±14.15	2.56±1.53
Leptin (pg/ml)	39.65±30.68	57.25±36.94	60.66±29.89	54.59±29.28

Grup1 vs Grup3; ^a $p<0.001$; Grup2 vs Grup4; ^b $p<0.01$

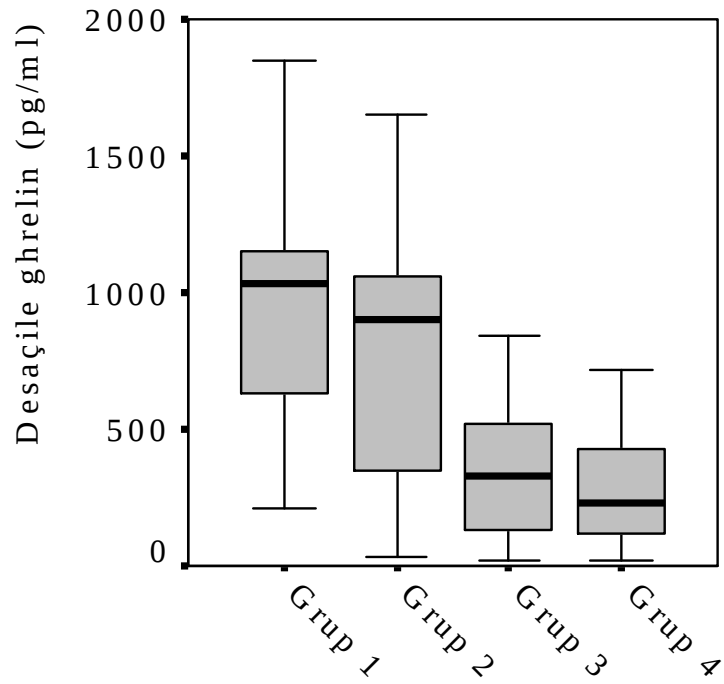
Serum açile ghrelin düzeyleri Grup 3'te Grup 1'e göre % 60 daha düşük idi. Grup 4 ile Grup 2 serum açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında Adjuvan kemoterapi sonrası Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı olarak düşme olduğu

saptandı ($p<0.01$). Yüzde olarak baktığımızda serum açile ghrelin düzeyleri Grup 4'te Grup 2'ye göre % 60 düşük idi. Grup 3 ile Grup 4 kıyaslandığında serum açile ghrelin düzeylerinin Grup 4'te düşük olduğu saptandı ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Serum açile ghrelin düzeyleri Grup 4'te Grup 3'e göre % 20 daha düşük idi. Hasta ve kontrol grupları serum açile gh relin düzeyleri grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir.

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 serum des-açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te serum des-açile ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p <0,001$). Serum des-açile ghrelin düzeyleri Grup 3'te Grup 1'e göre % 62 daha düşük idi. Grup 4 ile Grup 2 serum des-açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, adjuvan kemoterapi sonrası Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı olarak düşme olduğu saptandı ($p<0.01$). Yüzde olarak baktığımızda serum des- açile ghrelin düzeyleri Grup 4'te Grup 2'ye göre % 61 düşük idi. Grup 3 ile Grup 4 kıyaslandığında serum des-açile ghrelin düzeylerinin Grup 4'te düşük olduğu saptandı ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Serum des-açile ghrelin düzeyleri Grup 4'te Grup 3'e göre % 14 daha düşük idi. Hasta ve kontrol grupları serum des -açile ghrelin düzeyleri grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir.

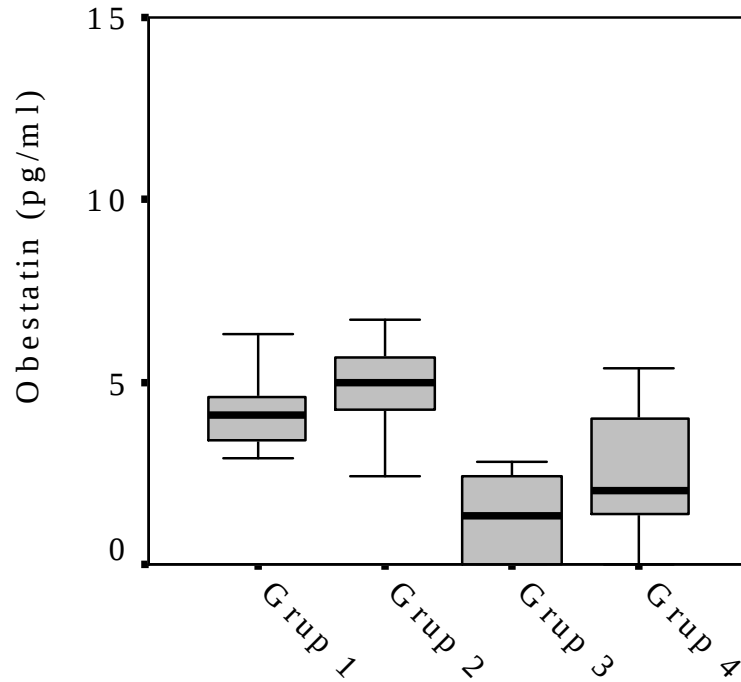


Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarında serum açile ghrelin düzeyleri.



Şekil 2. Hasta ve kontrol gruplarında serum des-açile ghrelin düzeyleri.

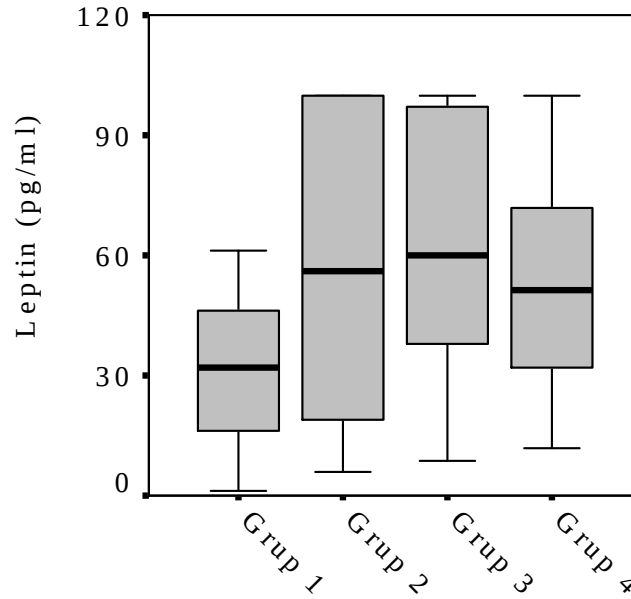
Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 serum obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te serum obestatin düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksek olarak saptandı. Fakat iki grup arasındaki serum obestatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterm iyordu ($p>0.05$). Grup 3 ile Grup 4 serum obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları serum obestatin düzeylerinin grafiği Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hasta ve kontrol gruplarında serum obestatin düzeyleri.

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te serum leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum leptin düzeyleri Grup 3'te Grup 1'e göre % 53 daha yüksek idi. Grup 4 ile Grup 2 serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, adjuvan kemoterapi sonrası Grup 4'te daha düşük idi, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında Grup 4'te serum leptin düzeyleri daha düşük idi, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Serum

leptin düzeyleri Grup 4'te Grup 3'e göre % 10 daha düşük idi. Hasta ve kontrol grupları serum leptin düzeyleri grafiği Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında serum leptin düzeyleri.

Çalışmada saptanan hasta ve kontrol gruplar tükrük açile ghrelin, des-açile ghrelin, leptin ve obestatin düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

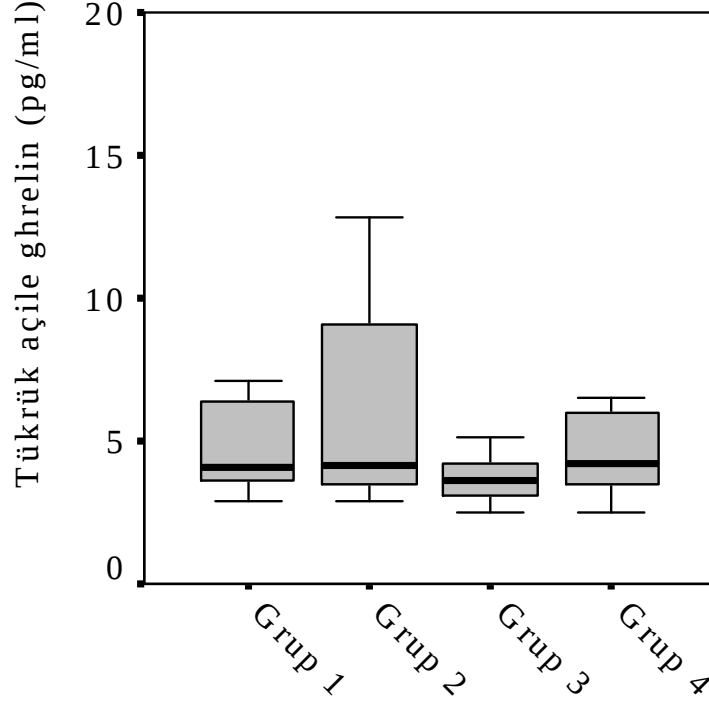
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubu tükrük açile ghrelin, des-açile ghrelin, obestatin, leptin düzeyleri.

	Kontrol grubu (n=33)		Hasta grubu (n=22)	
	Grup1 (n=17)	Grup 2 (n=16)	Grup3	Grup4
Açile ghrelin (pg/ml)	5.11±2.13	7.96±6.71	3.72±0.88 ^a	4.56±1.26
Des-açile ghrelin (pg/ml)	23.68±9.31	40.42±20.25	17.14±1.55 ^a	19.10±4.03
Obestatin (pg/ml)	3.65±4.71	7.39±6.1	14.61±11.35	8.78±6.768
Leptin (pg/ml)	0.11±0.48	0.62±0.80	0.71±1.77	0.25±0.74

Grup3 vs Grup4; ^ap<0.05

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 tükrük açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te düşme görülüp istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Grup 4 ile Grup 2 tükrük açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında Adjuvan kemoterapi sonrası Grup 4'te düşük olduğu saptandı

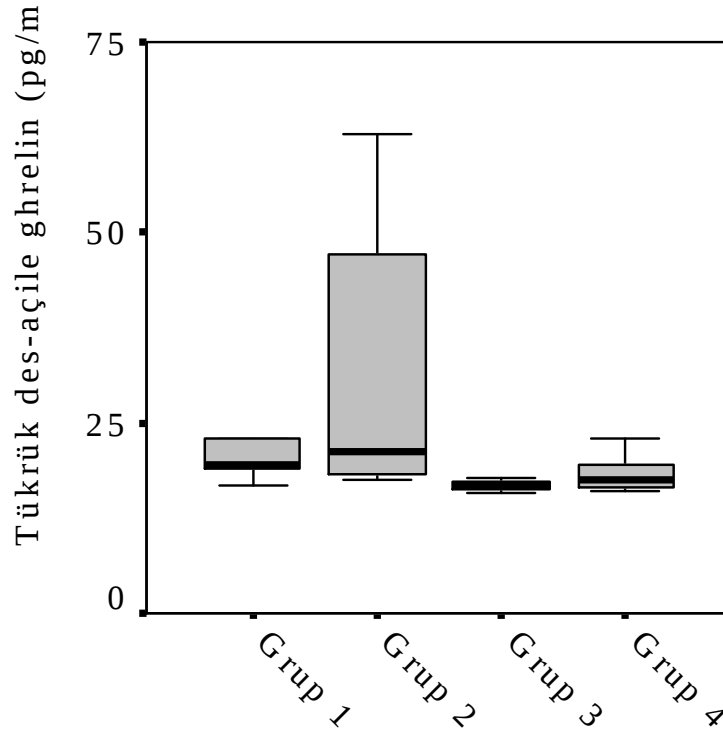
ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup 3 ile Grup 4 kıyaslandığında tükrük açile ghrelin düzeylerinin Grup 4'te anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları tükrük açile ghrelin düzeyleri grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol gruplarında tükrük açile ghrelin düzeyleri.

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 tükrük des-açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te düşme görülüp istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup 4 ile Grup 2 tükrük des-açile ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında Adjuvan kemoterapi sonrası Grup 4'te düşük olduğu saptandı ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup 3 ile Grup 4 kıyaslandığında tükrük des-açile ghrelin düzeylerinin Grup 4'te anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grupları tükrük des-açile ghrelin düzeyleri grafiği Şekil 6'da gösterilmiştir

Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 tükrük obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında, Grup 3'te tükrük obestatin düzeyleri Grup 1'e göre daha yüksek olarak saptandı. Fakat iki grup arasındaki tükrük obestatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0.05$).

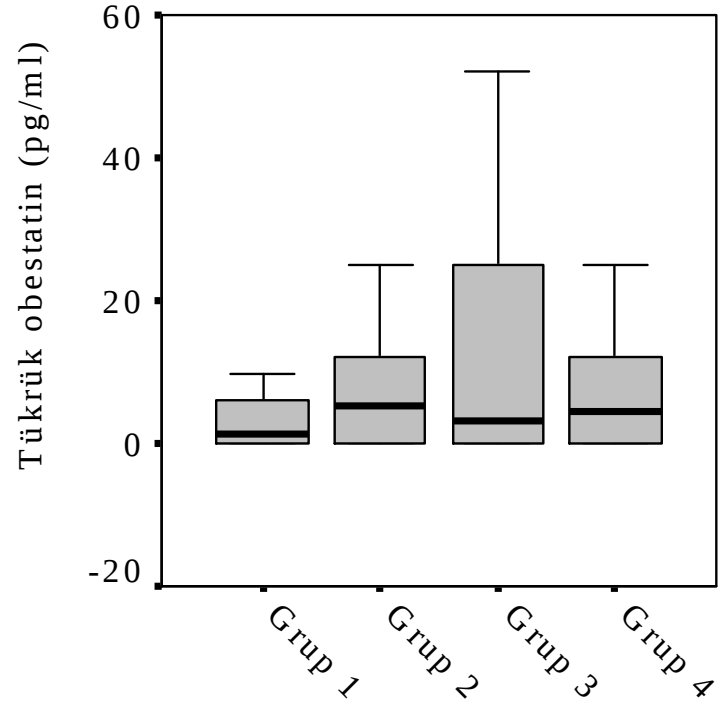


Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük des -açile ghrelin düzeyleri.

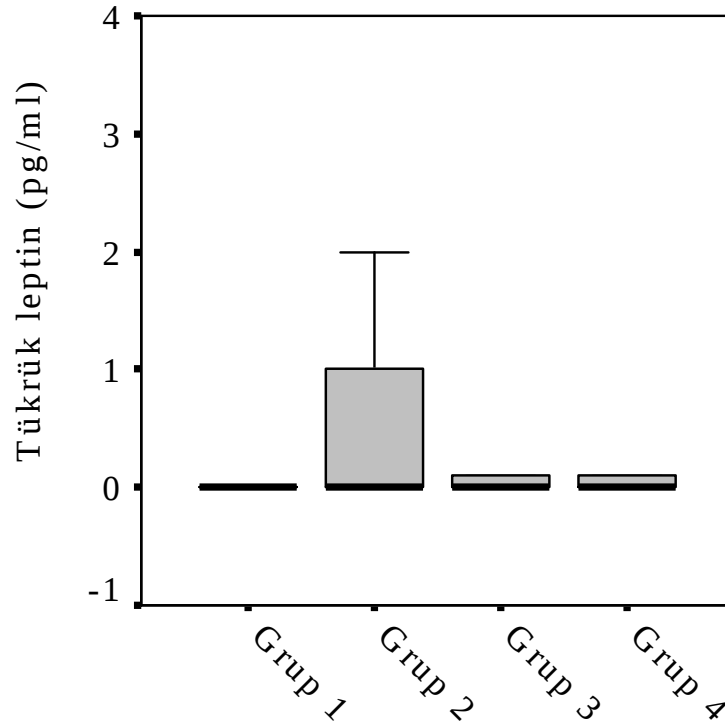
Grup 3 ile Grup 4 tükürük obestatin düzeyleri karşılaştırıldığında, i ki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları tükürük obestatin düzeylerinin grafiği Şekil 7’de gösterilmiştir.

Gruplar biyokimyasal parametreleri bakımından karşılaştırıldıklarında HDL, LDL, TSH, sT3 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). HDL düzeyi Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında Grup 4’te % 7.8 azaldı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 karşılaştırıldığında Grup 3’te % 7.8 azaldı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Total kolesterol düzeyi Grup 3 ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan Grup 1 karşılaştırıldığında Grup 3’te anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). Trigliserit düzeyi Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3’te anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). Kan glukoz düzeyi Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3’te anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). sT4 düzeyi Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında Grup 3’te anlamlı olarak arttı ($p<0,05$).



Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük obestatin düzeyleri.



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarında tükürük leptin düzeyleri.

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarında saptanan biyokimyasal parametreleri düzeyleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında biyokimyasal parametre düzeyleri.

	Kontrol (=33)		Hasta Grubu (n=22)	
	(n=17) Grup1	(n=16) Grup2	Grup3	Grup4
Glukoz (mg/dL)	87.58±15.21	91.31±11.53	100.04±12.79 ^a	96.50±9.36
Total kolesterol (mg/dL)	191.94±36.47	197.06±34.10	213.95±31.87 ^a	206.31±24.41
HDL (mg/dL)	55.24±9.69	54.00±9.27	51.14±10.67	47.68±8.15
LDL (mg/dL)	115.71±25.79	119.06±30.16	115.05±39.26	112.04±30.10
Trigliserit (mg/dl)	102.24±42.15	122.00±45.25	142.64±35.67 ^a	139.81±24.30
TSH (uIU/mL)	2.67±1.68	2.34±1.66	2.12±1.94	2.01±1.37
sT3 (pg/mL)	2.92±0.58	3.25±0.60	2.65±1.05	2.52±0.92
sT4 (ng/dL)	1.27±0.31	1.28±0.55	1.77±0.74 ^a	2.05±0.60

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon, Grup1 vs Grup3; ^ap<0.05

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (48). Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Günümüzdeki standart cerrahi yaklaşım modifiye radikal mastektomidir. Uygun erken evre olgularda, meme koruyucu cerrahi yöntemleri de geniş olarak uygulanmaktadır (2). Cerrahi sonrası uygulanan adjuvan kemoterapi ile nüks riski azaltılarak hastalıksız-sağkalım süresi ile genel sağkalım uzatılmaya hedeflenmektedir (3).

Meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi sonrası kilo aldıklarına dair ilk bulgular 1970'li yıllara dayanmaktadır (4-8). Daha sonra retrospektif ve prospektif pek çok çalışmada da meme kanserli hastaların, kemoterapi alırken ve kemoterapi sonrası dönemde kilo aldıkları bildirilmiştir (9-22). Bazı çalışmalarda meme kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alan hastaların % 50-96'sında kilo artışı olduğu, bunlarında % 20'sinde ise 10 kg'dan daha fazla artış olduğu bildirilirken, 1 yıllık takiplerde de ortalama 2.5-6.2 kg kilo artışı olduğu rapor edilmiştir (5-7, 27).

Adjuvan kemoterapinin erken dönem meme kanserli hastalarda; yaştan, VKİ'den, nodal tutulumdan ve kalori alımından bağımsız olarak kilo artışına sebep olduğu bildirilmiştir (23). Kilo artışının HT, DM, osteoartrit gibi ek kronik hastalıklara eğilimi arttırdığı bilinmektedir. Bundan daha önemlisi meme kanserli olgularda kilo alımı yaşam kalitesini ve genel sağkalımı olumsuz etkilemektedir (28). Adjuvan kemoterapi esnasındaki kilo artışının tümör relapsına neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (29-30).

Bu çalışmada kemoterapi sonrası olgularda ortalama 5.7 kg kilo artışı olduğu ve bu durumun da olguların VKİ' değerlerine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yansıdığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Kemoterapiye bağlı kilo alımının fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada kemoterapiye bağlı kilo alımının obezite hormonları olan serum leptin, obestatin, açile ve des-açile ghrelin ile bağlantısının olup olmadığı araştırılmıştır.

Adjuvan kemoterapi öncesi VKİ eşleştirilmiş kontrol grubu ile meme kanseri tanılı kemoterapi öncesi hasta grubu serum açile ve des-açile ghrelin konsantrasyonları karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum açile ve des-açile ghrelin

düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0,001$). Yine adjuvan kemoterapi sonrası VKİ değerleri ile eşleştirilmiş kontrol grubu ile meme kanseri tanımlı kemoterapi sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda açile ghrelin ve des-açile ghrelin düzeylerinde anlamlı bir azalma saptandı. Kilo arttıkça ghrelin seviyesi düşmektedir (151) fakat bu çalışmada VKİ değerleri tedavi öncesi ve sonrası eşleştirildiğinden, gözlenen bu azalmanın kilo alımından kaynaklanmayıp, hastalığın etyopatogenezesinden veya adjuvan kemoterapinin etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü ghrelinin her iki formunda (daha çok açile ghrelin formu) büyüme hormonu salınımını tetiklemektedir. Büyüme hormonu nun karsinogeneze üzerinde güçlü bir etkisi olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile azalan ghrelin düzeylerine paralel olarak büyüme hormonu salınımı da azalacağından, kompensatuvar bir mekanizma ile down-regülasyona yönelme olduğunu düşünüyoruz. Böylece azalmış ghrelin düzeyleri neoplastik hücrelerin proliferasyonu üzerinde inhibe edici rol oynayabilir. Çünkü ghrelin, büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de in vivo şartlarda doza bağımlı olarak arttırmaktadır (166-171).

Buna karşın literatürde ghrelinin neoplazi gelişimi üzerine antiproliferatif etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (172, 173). Enomoto ve ark. göre ghrelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir. Bazı meme kanserli dokularda ghrelin reseptörleri olduğu gösterilmiş ve meme kanserli hastalarda ekzojen ghrelin uygulanmasının büyümeyi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlar üzerindeki çalışmalarda, tümöral doku kesitlerinde, GHR proteini ekspresyonunun tümör dokusuna komşu meme dokusuna göre artmış olduğu bulunmuştur (173). Bunun yanında ghrelinin antiapoptotik bazı etkileri olduğuda öne sürülmüştür (174). Bu nedenle ghrelinin düşmesinin avantaj mı dezavantaj mı olduğu konusu henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser kemoterapi ajanlarının hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi oksidatif stres artışı ile olmaktadır. Çalışmamızda adjuvan kemoterapi verilen hasta grubunda ghrelin düzeylerindeki düşmenin uygulanan anti-kanserojen ajanların oluşturduğu oksidatif stres ile bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü ghrelin aynı zamanda endojenik bir antioksidandır (175). Ghrelin düzeylerindeki düşmenin kemoterapiye

bağlı reaktif oksijen türlerini (ROS) ortadan kaldırmak için, anti-oksidan olarak kullanılmasına bağlı olabileceği kanısındayız.

Leptin özellikle adipoz dokuda üretilen çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bir hormondur. İnsanlarda plazma düzeyleri toplam vücut yağı ve özellikle kadınlarda obezite ile koreledir. Leptinin normal ve tümör hücre büyümesini stimüle etmesi, yayılım ve invazyonuna katkıda bulunması ve angiogenezisteki artırıcı rolü ile östrojenden bağımsız olarak meme kanseri gelişiminde rolü olabileceğini akla getirmektedir (176). Ayrıca leptinin meme dokusu gelişimi üzerine etkisinin incelendiği çalışmada, leptinin normal ve malign meme epitel hücrelerinin proliferasyonunu leptin reseptörleri aracılığıyla stimüle edebileceği gösterilmiştir (177). İlginç olarak leptine bağlı büyüme artışı meme kanseri hücre dizilerinde görülmesine rağmen, normal meme hücre dizilerinde görülmemektedir. Leptin yetersizliği veya leptin reseptör iletiminde sorun olan farelerde meme dokusu morfolojisi ve epitelyal gelişiminde bozulma gözlenmiştir. Hu ve ark. (177) obezite ile birlikte yüksek leptin düzeylerinin meme kanseri gelişimini etkilediğini bildirmektedir.

İnsanlarda obezite ve leptin ilişkisi ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Hipotalamo-hipofizer işlevdeki değişiklikler obezite ve kilo alımının nedenlerindendir (176). Leptin düzeyleri ile açlık plazma ghrelin düzeylerinin negatif bir ilişkiye sahip oldukları ve obezlerde ghrelin azalmasının artmış leptin düzeylerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (178). Normal meme dokusu yanında, kanserli meme dokusu ve meme kanser hücre serilerinde leptin sentezlenmektedir. Çok sayıda çalışmada meme kanseri olan kadınlardaki serum leptin seviyeleri araştırılmıştır (179-182). İn situ meme karsinomlu premenopozal hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında bir fark bulunamamıştır (183).

Kanser hücrelerinde enerji dengesi bozulmuştur. Enerji dengesini düzenleyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden birisi hormonlardır. Leptinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler henüz tam olarak bilinmemektedir. Etkili faktörlerden birisi besin alımını potansiyel olarak uyaran ve sentezi leptin tarafından inhibe olan Nöropeptid Y dir (NPY). Şişman hayvan modellerinin çoğunda NPY konsantrasyonları artmıştır. Böylece NPY nin leptinin etkili olması için kritik bir rol oynadığı kanısına varılmıştır (184) .

Meme kanseri tanılı adjuvan kemoterapi öncesi grupta leptin düzeyleri, VKİ eşleştirilmiş kontrol grubuna göre artış saptandı. Aliustaoglu ve ark. preoperatif meme kanserli olgularda yaptıkları çalışmalarda da serum leptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan yükseklik olduğunu bildirmişlerdir (185). Bu bulgular leptin konsantrasyonunun meme tümör hücrelerinin proliferasyonuna katkısını deneysel olarak göstermiş olmasına rağmen, meme kanseri ile ilişkisinin daha çok obezite ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada adjuvan kemoterapi alan hasta grubunun, kemoterapi sonrası leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görüldü. Bu azalma NPY'ye bağlanabilir. Tümör hücreleri hızlı büyüyen hücreler olduğu için negatif enerji balansı söz konusudur. Bu durumun tedaviye cevap olduğunu düşünüyoruz.

Kolesterol sentezinde artışla beslenen tümör hücreleri kolesterol ihtiyaçlarını sadece endojen kolesterol senteziyle karşılayamaz ve organizmanın hayati işlevleri ve gelişimi için gerekli olan hücre dışı ortamdan kolesterolü alır ve kullanırlar (186). Lipid Araştırma Klinikleri Programı Mortalite İzleme Çalışmasında kanser mortalitesi ile serum total kolesterol değerleri arasında ters ilişki bulunmuştur. HDL kolesterol ise sadece jinekolojik kanserlerden (özellikle meme kanseri) ölüm riski ile pozitif ilişkili bulunmuştur (187). Bu çalışmada da total kolesterol ve trigliserid düzeyi meme kanseri tanılı adjuvan kemoterapi öncesi grup (Grup 3) ile vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrol grubu olan (Grup 1) karşılaştırıldığında, Grup 1'de anlamlı olarak arttı. HDL ve LDL düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azaldı. Bu bilgiler ışığında kolesteroldeki artışın, HDL ve LDL'deki azalmanın tümör hücrelerinin çoğalmasında olumsuz etkilediğini düşünebiliriz. Ayrıca ghrelin HDL ve VHDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır (188). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası HDL değerini kıyasladığımızda düşme gözlenmiştir, dolayısıyla bu durum düşen ghrelini desteklemektedir.

Gruplar arasında glukoz değerlerini kıyasladığımızda Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Glukoz ile ghrelin arasında ters bir ilişki mevcuttur. Glukoz arttığında ghrelin azalır. Dolayısıyla düşmüş ghrelin konsantrasyonlarının glukoz konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz (189).

Serum T4 düzeyinde ise Grup 3'te Grup 1'e göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). T4'deki artışın ghrelinle ilgili olabileceği kanısındayız. Ghrelin seviyeleri

hipertiroidizmde düşük, tirotoksik hastalarda ise daha düşüktür. Antitiroid tedavi ile ulaşılan ötiroid durumda ise normal düzeylerine çekilebilmektedir (190). Obestatinin tiroid uyarıcı hormonu üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir .

Kan ve tükürük dataları birbiriyle kıyaslandığında tükürükte hormonların daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ghrelin, obestatin ve leptin vücutta tükürük bezleri dahil birçok doku ve organda sentezlenmektedir. Bu yüksekliğin muhtemel sebebi kandan tükürüğe geçmiş olabileceğidir. Bu geçiş ek olarak tükürük bezinin bu peptidleri ürettiğinden dolayı, tükürükte fazla bulunmuş olabilir.

Tükürük leptin değerleri kan değerleri ile kıyaslandığında tükürükte daha düşük olduğu tespit edildi. Bunun muhtemel sebebi, leptin tükürük bezinden sentezlenmesine rağmen obestatin ve ghreline kıyasla moleküler ağırlığı daha fazla olduğu için kandan tükürüğe geçme hızının yavaş olması olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi ile kilo artışı saptandı. Meme kanserli olgularda serum ghrelin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşmektedir. Meme kanserli hastalarda serum ve tükürük ghrelin, obestatin, leptin düzeyleri ile menopozal durum, histopatoloji, T evresi, N evresi, grade, vazküler invazyon, lenfatik invazyon, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, c-ErbB2 durumu arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Adjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalardaki kilo artışı ile ghrelin, obestatin ve leptin hormonlarının konsantrasyonları ile ilişkili bulunmadı. Bulgularımız ghrelin, obestatin ve leptin konsantrasyonlarındaki değişimlerin hastalığın etyopatogenezinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu konunun açıklığa kavuşturulması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Baring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1993;43:7-26.
2. Mc Guire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1756.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
4. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1418-1429.
5. Huntington MO. Weight gain in patients receiving adjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 1985;56:472-474.
6. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:195-200.
7. Foltz AT. Weight gain among stage II breast cancer patients: a study of five factors. *Oncol Nurs Forum* 1985;12:21-26.
8. Hernandez BM, Bonomi P, Hoeltgen T. Weight gain during adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Proc 19th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, San Diego, CA, 1983; p 108 (Abstract C-422).*
9. Knobf MK, Mullen JC, Xistris D, Moritz DA. Weight gain in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1983;10:28-33.
10. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J* 2007;13(3):258-65.
11. Heasman KZ, Sutherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NF. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:195-200.
12. Goodwin PJ, Panzarella T, Boyd NF. Weight gain in women with localized breast cancer—a descriptive study. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11:59-66.

13. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1327-1334.
14. Levine EG, Raczynski JM, Carpenter JT. Weight gain with breast cancer adjuvant treatment. *Cancer* 1991;67:1954-1959.
15. Hupperets PS, Wils JA, Volovics L, Schouten LJ, Fickers MM, Bron HN, et al. Adjuvant chemo-hormonal therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil (CAF) with or without medroxyprogesterone acetate for node -K positive breast cancer patients. *Ann Oncol* 1993;4:295-301.
16. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *Clin Oncol* 1999;17:120-129.
17. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(5):519-26.
18. Schwartz AL. Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract* 2000;8:231-237.
19. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381-2389.
20. Costa LJ, Varella PC, del Giglio A. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med J* 2002;120:113-117.
21. Kumar N, Allen KA, Riccardi D, Bercu BB, Cantor A, Minton S, et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:149-159.
22. Smith D, Dewar JA, Horobin JM, Scott JS, Preece PE. Meakin adjuvant regimen in premenopausal patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1990 Nov;77(11):1219-20.

23. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. 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.
24. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlnkis N, Levi JA. Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF -regimen. *breast Cancer Res Treat* 1999;57:285-290.
25. Lankester KJ, Phillips JE, Lawton PA. Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CDF chemotherapy. *Clin Oncol (I Coil Radiol)* 2002 ;14:64-67.
26. Kutynec CL, McCargar L, Barr SI, Hislop TG. Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1222 -1227.
27. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer, *J Clin Oncol* 1993;11:1418-1429.
28. Moore HC. Impact on quality of life of adjuvant therapy for breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2007;9(1):42-6.
29. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer. *Obes Rev* 2006;7(4):333-40.
30. Tretli S, Haldorsen T, Ottestad L. The effect of pre-morbid height and weight on the survival of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1990;62:299 -303.
31. Bruning PF, Bonfrer JM, Hart AA. Non-protein-bound oestradiol, sex hormone binding globulin, breast cancer and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1985;51:479-484.
32. Ingram DM, Nottage E, Ng S, Sparrow L, Roberts A, Dillcox D. Obesity and breast disease. The role of the female sex hormones. *Cancer* 1989;64:1049-1053.
33. Ora DM, Jones LA, Jackson GL, Jackson PM, Kemp K, Bauman D. Obesity, non-protein-bound estradiol levels and distribution of estradiol in the sera of breast cancer patients. *Cancer* 1986;57:558-562.

34. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH. Obesity, body fat distribution, and sex hormones in breast cancer patients. *Cancer* 1991;67:2215-2218.
35. Heasman KZ, Surherland HJ, Campbell JA, Elhakim T, Boyd NE. Weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:195-200.
36. Chlebowski RT, Rose D, Buzzard IM, Blackburn GL, Insull W Jr, Grosvenor M, et al. Adjuvant dietary fat intake reduction in postmenopausal breast cancer patient management. The Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Breast Cancer Res Treat*. 1992 ;20(2):73-84.
37. Mukhopadhyay MG, Larkin S. Weight gain in cancer patients on chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:254 (abstr 992) .
38. Brewin TB. Can a tumor cause (he same appetite perversion or taste change as a pregnancy? *Lancet* 1980;2:907-908.
39. Meyerowitz BE, Sparks FC, Spears IK. Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: psychosocial implications. *Cancer* 1979;43:1613 -1618.
40. Silberfarb PM, Maurer LH, Crouthamel CS. Psychological aspects of neoplastic disease: I. Functional status of breast cancer patients during different treatment regimens. *Am J Psychiatry* 1980;137:450 -455.
41. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105(2):177-86.
42. den Besten C, Vansanr G, Weststrate JA, Deurenberg P. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis in abdominal and gluteal-femoral obese women before and after weight reduction. *Am J Clin Nutr* 1988;47: 840-847.
43. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(3):201-10.

44. Chu SY, Lee NC, Wingo PA, Senie RT, Greenberg RS, Peterson HB. The relationship between body mass and breast cancer among women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1197-206.
45. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
46. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42.
47. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science*. 2005;310 (5750): 996-999.
48. Greenlee RT, Murray T, Boiclen S. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
49. Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Former JSP. ed. *Accomplishments in cancer research*. New York: Lippincott - Raven 1996.
50. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
51. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27.
52. Ahmedin J, Ram C, Taylor M. *Cancer Statistics 2004*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
53. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme Kanseri. In: Darendeliler E, Ağaoğlu FY(eds). *Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003, pp. 13-29.

54. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc. Edinbudegh 1993;383-394.
55. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. *Anat Rec* 1959;135:153-167.
56. De Grève J, Sermijn E, De Brakeleer S, Ren Z, Teugels E. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):605-13.
57. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
58. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer. *N Engl J Med* 1992;327:319-328.
59. Smith KL, Robson ME. Update on hereditary breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2006;8(1):14-21.
60. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *CA Cancer J Clin* 1995;45:263-278.
61. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cane Res Treat* 1990;15: 63-75.
62. Claus EB, Risch NJ, Thompson WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breastcancer. *Am J Epidemiol* 1990;131:961–967.
63. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eiclens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71.
64. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q. *Science* 1994 265:2088-2090.
65. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-292.
66. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1126-1135.

67. Oldenburg RA, Kroeze-Jansema K, Kraan J, Morreau H, Klijn JG, Hoogerbrugge N, et al. The CHEK2*1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-BRCA1/BRCA2 multiple-case families. *Cancer Res* 2003;63:8153-8157.
68. Fung YK, T'Ang A. The role of the retinoblastoma gene in breast cancer development. *Cancer Treat Res* 1992;61:59-68.
69. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF -R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992;13:3-17.
70. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
71. Gelmann EP. Oncogenes in human breast Cancer. In: *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant Diseases*. Vol I. Ed: Bland KI, Copeland EM. WB saunders Company, USA, 1998:499 -517.
72. Liao DJ, Dickson RB. c-Myc in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:143-164.
73. von Lintig FC, Dreilinger AD, Varki NM, Wallace AM, Casteel DE, Boss GR. Ras activation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:51-62.
74. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. *Breast disease*. 2nd edition. Philadelphia: J.B Lippincott 1991;1-13.
75. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Tozzi L. Lifelong menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993;50:222-225.
76. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), *Practical Oncology*. Appleton & Lange, Connecticut 1994, 417 -434.
77. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:17-35.
78. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51

epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.

79. Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed. J.B Lippincott Company, Philadelphia 1992;877-969.
80. Robertson JF, Evans AJ. Diagnosis and prognosis of primary breast cancer. *Q J Nucl Med*. 1997 Sep;41(3):200-10.
81. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-751.
82. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987;316:1174-1180.
83. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Folsom AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1221-1231.
84. Vachon CM, Cerhan JR, Vierkant RA, Sellers TA. Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer* 2001;92:240-248.
85. Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology*. (2nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia 1992;877-969.
86. Spratt JS, Spratt SW. Medical and legal implications of screening and follow-up procedures for breast cancer. *Cancer* 1990;66:1351-1362.
87. Skrabanek P. False premises and false promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985;2:316-320.
88. Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, Olsen LO, Mouridsen HT. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer* 1988;62:2226-2233.

89. Clavien PA, Laffer U, Torhost J, Harder F. Gastro-intestinal metastases as first clinical manifestation of the dissemination of a breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:121-126.
90. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab -based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-2977.
91. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, Gutteridge E, Cheung KL, Chan S, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003;89:660-665.
92. Schapira DV, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991;265:380-382.
93. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994;271:1587-1592.
94. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow - up. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
95. Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. *J Med Screen* 2003;10:16-21.
96. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:521-526.
97. Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992;184:613-617.
98. Leitch AM, Dodd GD, Costanza M, Linver M, Pressman P, McGinnis L, Smith RA. American Cancer Society guidelines for the early detection of breast cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:150-153.

99. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-1680.
100. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin North Am* 2000;38:669-691.
101. Hilton SV, Leopold GR, Olson LK, Willson SA. Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:479-486.
102. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:1046-1052.
103. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(5): 888 -894.
104. Cosgrove DO, Bamber JC, Davey JB, McKinna JA, Sinnett HD. Color Doppler signals from breast tumors. Work in progress. *Radiology* 1990;176:175-180.
105. Kopans DB, Meyer JE, Lindfors KK. Whole-breast US imaging: four-year follow-up. *Radiology* 1985;157:505-507.
106. Gilles R, Guinebretière JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF, et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994;191:625-631.
107. Bergonzi M, Calliada F, Passamonti C, Campani R, Bottinelli O, Genovese E, et al. Color Doppler in the echographic evaluation of breast nodules. *Radiol Med (Torino)*. 1990;79:178-181.
108. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226:773-778.
109. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995;19:743-747.

110. Roehrig J, Castellino RA. The promise of computer aided detection in digital mammography. *Eur J Radiol* 1999;31:35-39.
111. Khalkhali I, Cutrone J, Mena I, Diggles L, Venegas R, Vargas H, et al. Technetium-99m-sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up. *J Nucl Med* 1995;36:1784-1789.
112. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Laperrière J. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-1765.
113. Tavassoli F, Devilee P. WHO classification of tumours, Tumours of the Breast and Female Genital Tract. Tavasoli F, Deville P (eds). IARC Pres 2003;61.
114. Carter D, Pipkin RD, Shepard RH, Elkins RC, Abbey H. Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1978;2:39-46.
115. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology* 1979 Nov;3:467-488.
116. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Robertson JF, et al. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:251-257.
117. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1650-1656.
118. 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.
119. Tan P, Cady B, Wanner M, Worland P, Cukor B, Magi-Galluzzi C, et al. The cell cycle inhibitor p27 is an independent prognostic marker in small (T1a,b) invasive breast carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:1259-1263.

120. Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node -negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:132-138.
121. Veronesi U, Costa A, Zurrada S, Goldhirsch A, Colleoni M, Cinieri S, et al. European Institute of Oncology; European School of Oncology. Breast cancer at the end of a successful century: meeting highlights from the First Milan Breast Cancer Conference and discussion paper for the Second Conference (Milan, 14-16 June, 2000). *Breast* 2000;9:161-170.
122. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtatos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
123. Kuru B, Camlibel M, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas. *J Surg Oncol* 2003;83:167-172.
124. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-1266.
125. Callagy GM, Webber MJ, Pharoah PD, Caldas C. Meta-analysis confirms BCL2 is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:153.
126. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, Wolmark N. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-1998.
127. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-1360.

128. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Rose MA, Love S, Harris JR. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:3-10.
129. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-237.
130. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. 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.
131. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455.
132. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:1558-1564.
133. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232.
134. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-681.
135. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:23-28.
136. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node -positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1361-1370.

137. Bray G.A. The underlying basis for obesity:relationship to cancer. *J Nutr* 2002 Nov;132 (11 suppl): 34515-34555.
138. Stephenson GD, Rose DP. Breast Cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003; 45: 1-16.
139. Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006;27:878-882.
140. Aart J, Lely V, Tschop M, Heiman M.L, Ghigo E. Biological, physiological pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004;25:426-457.
141. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000;486:213 – 216.
142. Leontiou CA, Franchi G, Korbonits M. Ghrelin in neuroendocrine organs and tumours. *Pituitary* 2007;10(3):213-25.
143. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Volante M, Destefanis S, Gauna Ghrelin and the endocrine pancreas. *Endocrine*. 2003;22(1):19-24.
144. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiology Review* 2005;85:495-522.
145. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri* 2006;26:272-283.
146. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5995.
147. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*; 1997; 18: 621–645.
148. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275, 29, 21995–22000.

149. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet -Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001;73: 54-61.
150. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141, 11: 4325-4328.
151. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S. Regulation of the ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001;142:4154-4157.
152. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905 - 908.
153. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(1):21-5.
154. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42.
155. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Review* 2008;29:639-645.
156. Chartrel NR, Alvear-Perez J, Leprince X, Iturrioz A, Reaux-Le G, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007;315:766-769.
157. Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:21-25.
158. Szentirmai E, Krueger J.M. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006;404: 222-226.

159. Teker Z, Ozer G, Topaloglu K, Mungan NO, Yuksel B. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv* 2002; 11: 30-40.
160. Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization, *Genomics*, 1995, 28: 603-604.
161. Konstantinides S, Schafer K, Koschinnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggest a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1533-1540.
162. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
163. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, 387: 903-908.
164. Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, Majerczak J, Sliwowski Z, Grandys M, et al. Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men. *J Physiol Pharmacol*, 2005; 56: 63-85.
165. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
166. Kordonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin- a hormone with multiple functions. *Front in Neuroend* 2004; 25:27-68.
167. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
168. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth-hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:477-480.

169. Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS) - receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:493–495.
170. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;143:11–14.
171. Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary* 2002;5:21-25.doi:10.1023/A:1022149300972
172. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, et al: Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, annovel GHR-P in healthy humans. *Clin Sci*, 2003;10.
173. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin; discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2001; 12:118 -122.
174. Granata R, Settanni F, Biancone L, Trovato L, Nano R, Bertuzzi F, et al. Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic β cells and human islets. Involvement of cAMP/PKA, ERK1/2 and PI3K/AKT signalling. *Endocrinology* 2007;148:512 -529.
175. El Eter E, Al Tuwaijiri A, Hagar H, Arafa M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1791-1799.
176. Cioffi, 3A, Shafer AW, Zupancic TJ. Novel B219/08 receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Medicine* 1996; 2:585-588
177. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP Leptin -Growth Factor in Normal and Malignant Breast Cells and for Normal Mammary Gland Development. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94 (22): 1704 -1711.

178. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity, *Clin Endocrinol*. 2002; 56: 203–206.
179. O'brien SN, Welter BH, Price TM. Presence of leptin in breast cell lines and breast tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 695-698.
180. Magoffin DA, Weitsman SR, Agarwal SK. Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women, *Ginekolo Pol* 1999;70:1-7.
181. Castellucci M, DE Matteis R, Meisser A, Canello R, Monsurro V, Islami D, Sarzani R, et al. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion, *Mol Hum Reprod*. 2000; 6: 951-958.
182. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC. Biological action of leptin as an angiogenic factor, *Science* 1998; 281: 1683-1686.
183. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 20, 130: 671 -680.
184. Wang JH, Wang F, Yang MJ, Yu DF, Wu WN, Liu J, et al. Leptin regulated calcium channels of neuropeptide Y and proopiomelanocortin neurons by activation of different signal pathways. *Neuroscience*. 2008;156(1):89-98.
185. Aliustaoğlu M, Bilici A, Gumus M, Çolak AT, Baloğlu G, Irmak R, et al. Preoperative serum leptin levels in patients with breast cancer. *Medikal oncol*. 2009 (Baskıda).
186. Buchwald H. Cholesterol inhibition, cancer, and chemotherapy. *Lancet* 1992;339:1154-1156.
187. Sherwin RW, Wentworth DN, Cutler JA. Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361662 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987;257:943-948.

- 188.** Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003; 278: 8877–8880.
- 189.** Aydin S. A comparison of ghrelin, glucose, alpha -amylase and protein levels in saliva from diabetics. *J Biochem Mol Biol* 2007;40: 29-35.
- 190.** Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jørgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 853-857.

6. ÖZGEÇMİŞ

15.04.1977 Darende doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi İskenderun’da tamamladım. 2001 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2004 yılında Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim. Yabancı dilim İngilizcedir.