

**T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE OKSİDATİF STRESİN PROGNOSTİK
DEĞERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ZENGİN

NİSAN -2017

**T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE OKSİDATİF STRESİN PROGNOSTİK
DEĞERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ZENGİN

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Belma KOÇER

NİSAN-2017

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 71522473/050.01.04/30 sayı ile, 09/02/2017 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması veyazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

..../03/2017

İsmail ZENGİN

TEŞEKKÜR

Cerrahi eğitimim boyunca destek ve sabırlarını benden esirgemeyerek; bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktaran değerli hocam Prof. Dr. Fehmi ÇELEBİ, eğitimimin her aşamasında engin hoşgörüsüyle beraber yardımlarını esirgemeyen tez danışman değerli hocam Prof. Dr. H. Belma KOÇER, bana hem abi, hem dost, hem hoca olan sevgili Doç. Dr. Fatih ALTINTOPRAK, hastaya yaklaşım ve klinik yönetimi konusunda ufkumu genişleten Doç. Dr. Metin ERCAN ve Doç. Dr. Kerem KARAMAN'a, Cerrahi hayatımın başında cerrahiye sevmeme yardımcı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Osman Nuri DİLEK'e, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan değerli uzman abilerim Enis Dikiciler, Hakan Demir, Necattin Fırat, Recayi Çapoğlu, Güner Çakmak'a;

Cerrahi eğitimimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, birçok sıkıntılı andan güzellikler çıkardığımız, birbirimizi ailelerimizden fazla gördüğümüz değerli asistan arkadaşlarıma; Tezimin oluşmasında önemli katkılar sağlayan Uz. Dr. Tayfur DEMİRAY'a; Birbirimize saygı, sevgi ve yardımlarımızı hiçbir zaman esirgemediğimiz tüm hemşire, sağlık memuru ve yardımcı sağlık personellerine; Varlıklarını eğitimim uğruna harcayarak, maddi ve manevi fedakârlığın zirvesine ulaşan, bana bugünlerimi armağan eden Hürmetli Annem ve Babama; Her daim varlığını hissettiren, her sıkıntı ve mutlu anlarımda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan değerli kardeşim Gazi ZENGİN'e; Manevi olarak desteklerini her zaman hissettiğim değerli ablalarım Hava AK ve Keziban DURAK'a; Bana maddi ve manevi destek olan, fikirleriyle hayatıma ışık tutan kayınbiladerim İdris KÜPELİ'ye; Baldızım Ayşe (Kıymet) KÜPELİ, kayınvalidem ve kayınpederime;

Tanıdığım andan itibaren hayatımı değiştirip anlam kazandıran, bu tezimin yazım aşaması dâhil tanıdığım günden beri hayatımın her karesinde bana her türlü destek olan, uzmanlık sınavını sayesinde kazandığım, kendisinin bendeki anlamını tarif edemediğim sevgili eşim Hamide ZENGİN'e; Canımdan değerli çocuklarım Eyyüb Berze'm ve Ali Nail'ime...

Sonsuz teşekkürler.

Dr. İsmail ZENGİN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMA VE SİMGELER	IV
ŞEKİLLER	V
TABLOLAR	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. HİPOTEZ	15
4. MATERYAL VE METOD	16
4.1. Eliza yöntemi	17
4.2. Verilerin Analizi	18
5. BULGULAR	19
6. TARTIŞMA	36
7. SONUÇ	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	62

KISALTMA VE SİMGELER

- TOS : Total Oksidatif Seviye
TAS : Total Antioksidatif Seviye
OSİ : Oksidatif Stres İndeksi
ER :Östrojen reseptörü
PR :Progsteron Reseptörü
VKI :Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER

Şekil 1.Sağlıklı ve hasta grubunda serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin grafik ile gösterilmesi.....	22
Şekil 2. TOS Eşik Değer Hesaplanması.....	30
Şekil 3. TAS Eşik Değer Hesaplanması.....	31
Şekil 4.OSİ Eşik Değer Hesaplanması.....	32



TABLolar

Tablo 1. Meme kanser tanılı hastaların klinikopatolojik özellikleri	19
Tablo 2. Sağlıklı kadınların demografik özellikleri	21
Tablo 3. Sağlıklı ve Hasta Gruplarda Demografik Özelliklerin Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri.....	21
Tablo 4. Serum Değerlerinin Sağlıklı ve Hasta Gruplarında Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri.....	22
Tablo 5. Meme kanserli hastalarda serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin kendi aralarında korelasyonları	23
Tablo 6. Meme kanserli hastalarda TOS, TAS ve OSİ değerlerinin klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması	24
Tablo 7. Meme kanserli hastalarda klinikopatolojik parametrelerin kendi arasında karşılaştırılması	26
Tablo 8. Klinikopatolojik parametreler ile serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 9. ROC eğrisine göre belirlenen eşik değerleri eşliğinde serum parametrelerinin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> erişim tarihi: 18.03.2017). Prognozu etkileyen birçok faktör sağkalımı da etkilemektedir. Tümör patolojisindeki bir takım faktörler patolojik değerlendirme çok önemlidir. Tümör çapı, aksiller lenf nodu durumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon ve proliferasyon hızı, hormon reseptör durumu, yaş, varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir (Joensuu et al,1990).

Moleküllerin yapısını elektron alış-verişiyle kolayca bozabilen moleküllere serbest radikaller ya da reaktif oksijen türleri (ROT) denir (Aydemir ve Sarı 2009). ROT'lar; oksijenden oluşmuş en önemli serbest radikallerdir. Buna karşın fizyolojik düzeyde oluşan ROT'un zararlı etkilerinden korunmak için antioksidan savunma sistemleri vardır (Halliwell and Aruoma 1991). Bu düzenin bozularak serbest radikallerin üstünlük sağlaması durumunda meydana gelen oksidatif stres tolere edilemezse Alzheimer, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları, diyabet, kanser gibi birçok hastalık meydana gelmektedir (Aydemir ve Sarı 2009, Altan ve ark 2006). Çeşitli kanserler üzerine yapılan çalışmalarda oksidatif stres hasarı sonucu ortaya çıkan ürünler yüksek bulunmuştur. Karaciğer tümörlü hastalarda (Nayak ve ark, 2005), kolorektal tümörlü inoperable olgularda (Leung et al,2008), kolon tümörlü (Rainis et al 2007), prostat kanserli (Srivastava et al 2005) ve meme kanseri hastalarda yapılan çalışmalarda TOS ve OSİ düzeyleri yüksek, TAS düzeyleri düşük saptanmıştır.

Meme kanserli hastalarda serum oksidant seviyesinin yüksek olduğu gösterilmesine rağmen klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu gösteren yeterli çalışma yoktur.

Amacımız meme kanserli hastalarda ve sağlıklı kadınlarda kanda TAS, TOS ve OSİ düzeylerini saptamaktır. Meme kanserli hastalarda bu değerlerin klinikopatolojik parametreler ile korelasyonunu göstermektir.

İkinci amacımız Neoadjuvan kemoterapi öncesi-sonrası ve ameliyat sonrası bu değerlerin serum seviyelerine bakarak kemoterapinin bu biyolojik faktörlerin üzerinde etkinliğini araştırmak, bu faktörlerin serum seviyelerinin neoadjuvan kemoterapiye cevabı öngörmeye belirteç olup olmadıklarını değerlendirmektir.

Üçüncü amacımız ise klinik olarak aksillası negatif hastalarda bu belirteçlerin yüksekliğinin sentinel lenf nodu pozitifliğini öngörmeye etkinliğini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> erişim tarihi: 18.03.2017). Uluslararası Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund International)'nun 2012 yılı raporu; 1,7 milyon yeni meme kanseri vakasının olduğu ve bu durum tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %12'sini ve kadınlarda tüm kanser vakalarının %25'ini temsil ettiğini göstermektedir (World Cancer Research Fund International, Breast cancer statistics 2012. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics> Erişim Tarihi: 18/03/2017). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)'nın 2013 yılı raporunda ise; dünya da meme kanseri nedeniyle 2011 yılında 508.000'den fazla kadının öldüğü bildirilmektedir. (Global Health Estimates, World Health Organization 2013. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> Erişim Tarihi: 18/03/2017)

Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüme neden olan kanserler arasında 4. sırada meme kanseri yer almaktadır. Ülkemizde meme kanseri kadınlardaki tüm kanserlerin %24,6'sını oluşturmaktadır ve 2013 yılında 9733 yeni meme kanseri olgusu görülmüştür. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> erişim tarihi: 18.03.2017 2014 yılında Türkiye'de meme kanseri insidansı 100.000 kişide 43'dür. Türkiye'de görülen ilk 5 kanser türünün dünya daki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri, kadınlarda ise meme kanseri en sık görülen kanserlerdir. Ülkemizde 15-24 yaş aralığındaki tüm kadın kanserlerinin %4,5'i, 25-49 yaş aralığındaki kadınların tüm kanserlerinin %34,9'u, 50-69 yaş aralığındaki tüm kadın kanserlerinin %25,5'i, 70 yaş üzeri tüm kadın kanserlerinin %15,2'si meme kanseridir. Tüm yeni kanser vakalarının %24,9'u meme kanseridir. (<http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> erişim tarihi: 18.03.2017)

Prognozu etkileyen birçok faktör sağkalımı da etkilemektedir. Tümör patolojisindeki bir takım faktörler patolojik değerlendirme çok önemlidir. Tümör çapı, aksiller lenf

nodu durumu, histolojik tümör tipi, histolojik grade, lenfovasküler invazyon ve proliferasyon hızı, hormon reseptör durumu, yaş, varlığı bilinen önemli prognostik faktörlerdir.(Joensuu et al,1990)

Prognozu belirlemede tümör çapı, diğer faktörlerden bağımsız bir prognostik gösterge olarak değerli bir kriterdir. 10 yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde, lenf nodu tutulumu olmayan, tümör çapı 1 cm'nin altında olan hastalarda sağkalım %90'nın üstünde iken, çap 2-4 cm arasında ölçülen hastalarda sağkalım oranları yaklaşık %55'tir. (Sener and Lee, 2000). Meme kanserinde, nüks riski ve lenf nodu tutulumu olmayan hastaların adjuvan tedavi planlanmasında, tümör çapı önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür. Çap arttıkça evre ve nüks riski artmaktadır. Bu durumda adjuvan kemoterapi planlanması yapılabilmekte ve tedavi yöntemlerinde değişimler ortaya çıkabilmektedir. (Joensuu et al,1990)

Aksiller lenf nod tutulumu da tümör çapından etkilenir. Tümör çapı arttıkça lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı da artarak etkilenir. Aksiller lenf nodu tutulan tümör çapı küçük meme kanserli hastaların prognozu, tümör çapı büyük olanlara göre daha iyidir. Lenf nodu tutulumu gösteren hastalar kategorize edildiğinde tümör çapı arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır. (Petrek JA, 1995)

Aksiller lenf nodu tutulup tutulmadığı, tutuldu ise tutulan lenf nodu sayısı, meme kanseri prognozunu belirleyen günümüzdeki en değerli faktördür. 10 yıllık hastalısız yaşam süresi açısından değerlendirildiğinde aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda bu oran %70-80 iken, aksiller tutulumu olan hastalarda %30'lara düşmektedir. (Sayek Temel Cerrahi, 2013) Nüks açısından değerlendirildiğinde aksiller tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık nüks oranı %20 olarak rastlanırken, 4 veya daha çok lenf nodu tutulumu olan hastalarda %71 oranında, 13 veya daha çok lenf nodu pozitif hastalarda ise %87 oranlarına yükselmektedir. (Saez et al, 1989, Fisher et al, 1983) Bu bilgiler ışığında aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodu sayısı arttıkça tedavide başarı oranı düşmekte ve toplam sağkalım süresi kısalmaktadır

Histolojik tip ve grad, meme kanserinde diğer prognostik faktörlerdendir. Epitelyal kaynaklı karsinomlar meme kanserlerinin büyük bölümünü oluştururken, stromal kökenli sarkomlar bütün meme kanserleri arasında %1 den daha az oranda rastlanmaktadır. Karsinomlar, invaziv kanserler, in-situ ya da pre-invaziv kanserler olarak sınıflandırılabilir. Lobül ve duktal yapılardan kaynaklanan in-situ kanserler ilerleyerek invaziv kanserlere dönüşebilir ve metastaz yapabilecek düzeye gelebilirler. Yaklaşık %80 duktal karsinom, %10-15 lobüler karsinom olan invaziv tümörlerin klinik gidişleri benzer olduğundan tedavi kararını değiştirmez. Seyrek rastlanan meme kanser türlerinden tübüler kanser ve müsinöz meme kanserleri nadir metastaz yaptığından prognozları daha iyidir. Taşlı yüzük hücreli karsinom %1 sıklıkla rastlanmakla beraber prognozu kötüdür (Hull et al, 1980).

Kanser hücresinin, normal hücresel yapısının ne düzeyde değişim gösterdiğini ifade edebilmek için histolojik grade tanımlaması kullanılır. Normal hücresel yapısında değişiklik düzeyi çok olmasına kötü diferansiyasyon şeklinde tanımlanır. Nottingham ya da diğer adıyla Elston-Ellis sistemine göre patoloğ tarafından değerlendirilen hücrede; glandüler ve tübüler diferansiyasyona, nükleer pleomorfizmine ve mitoz sayısına göre skorlama yapılarak histolojik grad belirlenir (Haybittle et al, 1982). Aksiller lenf nodu metastazı olmayan, kötü diferansiye yani grade yüksek kanserlerde klinik kötü gidiş yanında endokrin yanıtsızlıkta vardır (Merino and Livolsi, 1981).

Meme kanselerinin yaklaşık üçte birinde lenfovasküler invazyon saptanır. Lenfatik invazyon saptanması kötü prognostik faktördür. Yapılan çalışmalarda lenfatik invazyonun aksiller lenf nodu metastazı, tümör çapı ve histolojik grade ile bağlantılı bulunmuştur (Pinder et al, 1994). Lenfatik invazyona perinöral invazyonda sıklıkla eşlik eder (Mansour et al, 1994)

Meme kanserli hastaların prognozunda, Östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) de bağımsız birer faktördür. Fizyolojik ve mutajenik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyon, dolaşımdaki hormon ile aktive olan hormon-reseptör kompleksinin spesifik olarak nükleus içindeki DNA sekanslarına bağlanmasıyla gerçekleşir (Klein-Hitpass et al 1986, Green and Chambon 1991).

Fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücrelerinde mutajenik etki, kültür çalışmalarında kanıtlanmıştır (King et al, 1985). Birtakım hastalıklarda, öncelikle meme ve endometrium kanseri olmak üzere, östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitifdir (Tavanssol, 1999). ER ve PR pozitifliği premenopozal dönemde, postmenopozal dönemden daha azdır. Hormon tedavisi yapılan ER pozitif tümörlerde %55-60, ER negatif tümörlerde %8 cevap alınırken, hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormon tedavisine cevap %75-80'e kadar çıkmaktadır (Tavanssol, 1999).

ER ve PR pozitifliğinin ductal karsinoma insitu da nükleer derece artışı ile ters orantı olarak azaldığı bulunmuştur (Jakesz et al, 1981). Hormonal tedavi ve prognoz açısından incelendiğinde, tedaviye cevap verdiği ve iyi prognoz gösterdiği tespit edilmiştir (Giri et al, 1989).

Membran hormon reseptörü olan c-erbB2(Her2/neu) geni büyüme faktör tirozin kinaz ailesinden 185-kD ağırlığındaki transmembran proteinini kodlar (Sorlie et al, 2001). Artmış reseptör ekspresyonu genin amplifikasyonuna ve bunu takiben c-erbB2 mRNA ve P185 proteinin aşırı ekspresyonuna yol açar. Artmış bu protein ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle, tümör hücre membranının yoğun boyanması şeklinde izlenir (Herschkowitz et al, 2007). C-erbB2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu invaziv meme kanserli hastalarda %20-30 oranlarında rastlanır ve bu hastalar için kötü prognostik faktördür (Sotiriou et al, 2003). Yüksek proliferasyon oranlarına sahip nod pozitif, ER ve PR negatif, yüksek histolojik grade olan meme kanserlerinde Her2/neu pozitifliği görülmektedir (Slamon et al 1989, Paik et al 1998). Trastuzumab rekombinant teknolojiyle oluşturulmuş humanize bir monoklonal antikordur. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde yüksek oranda eksprese edilen Her-2/neu geninin bir ürünü ve EGFR ailesinin bir üyesi olan p185Her-2/neu transmembran reseptörünü bloke eder (Nabholtz et al, 2002). Her2 pozitif, metastaz gelişmiş hastaların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin, trastuzumab eklenmiş kemoterapiyle arttığı görülmüştür(Vogel et al 2002, Slamon et al 2002). Metastatik Her-2/neu pozitif hastalıkta sitotoksik ajanlarla birlikte uygulandığında

yaklaşık %50'ye ulaşan yanıt oranları göz önüne alınarak, tüm dünya da metastatik Her-2/neu pozitif meme kanseri tedavisinde trastuzumab standart tedavi olarak onay verilmiştir (Slamon et al, 2002). Her2/neu pozitif meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda neoadjuvan trastuzumab tedavisine %65 oranında tam yanıt sağladığı görülmüştür (Buzdar et al, 2005).

Histopatolojik olarak yakın özelliklere sahip meme kanserleri farklı prognoz gösterebilmektedirler. Yapılan çalışmalarla meme kanserleri genomik özelliklerine ve sitokeratin yapılarına göre dört gruba ayrılmışlardır (Perou et al, 2000). 2001 yılında yapılan başka bir çalışmayla luminal tipler A ve B olmak üzere yeniden sınıflandırılmıştır (Sorlie et al, 2001). 2007 yılında yapılan başka bir çalışmayla claudin low olarak adlandırılan yeni bir grub daha eklenmiştir (Herschkowitz et al, 2007).

Luminal A: En sık görülen tiptir ve bütün meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur. ER, PR, Bcl-2 ve CK 8/18 eksprese eder. HER2 eksprese etmezler. Prognozları en iyi tiptir. (Sotiriou et al 2003, Sotiriou et al 2006).

Luminal B: Meme kanserlerinin % 10-20'sini oluşturur (Sotiriou e al, 2006). Lüminal A ile yakın genotipik özellikleri vardır, fakat yüksek gradlı ve proliferasyon indeksi yüksektir. Prognozları lüminal A dan daha kötü giden tümörlerdir (Paik et al, 2004). Her2 pozitif veya negatif olabilir.

Her2 Pozitif: Meme kanserlerinin % 15-20'sini oluşturur (Sotiriou e al, 2006). Her2 geninin ve hücre proliferasyonu ile ilgili genlerin aşırı ekspresyonunun izlendiği gruptur. Hormon reseptörleri negatif kötü prognozlu tümörlerdir.

Bazal Benzeri (Triple Negatif): Meme kanserlerinin % 15-20 sini oluşturur (Sotiriou e al, 2006). Bazal myoepitelyal hücreler gibi CK 5/6 ve CK 17 ekspresyonu vardır. Bazal benzeri tümörlerden Her2 (+) olanlar genelde transtuzumab tedavisine cevap verirler. Bununla beraber, Her2(-) olan bazal benzeri tümörlerin büyük kısmını oluşturan ve triple negatif olarak tanımlanan alt tipinde tedavi seçenekleri kısıtlıdır.

Sıklıkla genç yaşta görülen, yüksek gradlı, agresif, teşhis edildiğinde diğerlerine göre büyük boyutta ve lenf nodu metastazı saptanan tümörlerdir (Bosch et al, 2010).

Normal Meme Benzeri: Meme kanserlerinin %5-10 unu oluşturur. Yağ dokusu benzeri genomik yapıya sahiptir. Prognozu Kötü tümörlerdir.

Claudin-Low: Genomik yapısına bakıldığında Bazal benzeri tümörlere yakın tümörlerdir. Hücre adezyon proteinlerinden claudin 3-4 ve 7 nin ekspresyonu düşüktür. Yaklaşık %20 sinde hormon reseptörü pozitifdir (Prat end Perou, 2011). Hormonoterapiye iyi cevap verirler (Guarneri and Conte, 2009). Kemoterapiye cevabı düşük, kötü prognozlu bir gruptur.

Yukarıda saydığımız altı subgrupların net olarak tanımlanabilmesi için DNA dizilim analizi yapılmalıdır. DNA gen analizi rutin laboratuvar şartlarında her zaman mümkün olmadığından immünohistokimyasal olarak ER, PR, Her2 ve Ki-67 11 bakılarak gruplandırılmaktadır. ER, PR ve Her2 negatif olan tümörler “triple” negatif olarak adlandırılır (Nielsen et al, 2004).

Luminal A :	ER(+)	PR(+)	Her(-)	Ki-67 < %1
Luminal B :	ER(+)	PR(+)	Her(-/+)	Ki-67 ≥%14
Bazal benzeri (Triple Negatif):	ER(-)	PR(-)	Her(-)	
Her2 Pozitif :	ER(-)	PR(-)	Her2(+)	
Normal meme benzeri :	ER(-/+)		Her2(-)	
Claudin-low :	ER(-)	PR(-)	Her2(-)	

Hücrelerin mitoz bölünme aşamasında sentezi artan, nükleer bir non-histon protein olan Ki-67, proliferasyon indeksi olarak bilinir. İlk kez 1983 yılında Gerdes ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Gerdes et al, 1983). Aynı zamanda Ki-67 (proliferasyon indeksi) çoğalan hücrelerin çoğalmayan hücrelere oranının bir başka ifadesidir. Ki-67'nin prognostik değeri çalışmalarla ortaya konmuştur. Azambuja ve ark. tarafından yapılan meta-analizde toplam 12155 hastanın içinde bulunduğu 46 çalışma incelenmiştir. Hem lenf nodu negatif hem de lenf nodu pozitif erken evre meme

kanserli hastalar değerlendirilmiş, Ki-67 yüksek grupta hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süreleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Azambuja et al, 2007). Yapılan bu meta-analizle Ki-67'nin prognostik değeri gösterilmiş ve genel kabul görmüştür. Neoadjuvan yanıt açısından incelendiğinde proliferasyon indeksi yüksek kanserli hastalarda daha iyi yanıt alındığı görülmüştür (Yerushalmi et al, 2010)

Reaktif özellikteki serbest radikaller, ortaklanmamış elektron ya da elektronlara sahiptirler ve yapısal olarak kararsız durumdadırlar. Elektron alış verişi yaparak eşleşmiş elektronları ayırabilirler. Moleküllerin yapısını elektron alış-verişiyle kolayca bozabilen moleküllere serbest radikaller ya da reaktif oksijen türleri (ROT) denir (aydemir ve sarı 2009). Oksidatif stres; reaktif oksijen türlerinin(ROT) olağandan fazla üretilerek fiziksel ve işlevsel bozukluğa neden olan hücre içi veya hücre dışı şartlara denir. Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO), peroksil radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) bunların en önemlileridir Altan ve ark 2006. Anabolik ve katabolik reaksiyonların tümünde normal bir süreç olarak oksidan moleküller ortaya çıkmaktadır (Tamer Ve ark 2000). Serbest radikaller yabancı moleküllere ve enfeksiyon ajanlara karşı bağışıklığın sağlanmasında önemlidir. Protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi önemli moleküllerin, ortamda bulunan serbest radikallerle oksidatif reaksiyonlara girmeleri durumunda yapıları bozulmakta ve birçok biyolojik problemlerin başlangıcını oluşturmaktadırlar (aydemir ve sarı 2009). ROT'lar; oksijenden oluşmuş en önemli serbest radikallerdir. Buna karşın fizyolojik düzeyde oluşan ROT'un zararlı etkilerinden korunmak için antioksidan savunma sistemleri vardır (Halliwell and Aruoma 1991). Bu sistem, serbest radikalleri bağlayan uygun elektronlar sağlayarak, stabilizasyonunu sağlar. Oksidan-antioksidan sistemlerin düzen içerisinde çalışması sayesinde hücre ve doku bütünlüğü sağlanır ve fizyolojik işlevler yerine getirilir (aydemir ve sarı 2009, Altan ve ark 2006). Bu düzenin bozulması serbest radikallerin üstünlük sağlaması durumunda meydana gelen oksidatif stres tolere edilemezse Alzheimer, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları, diyabet, kanser gibi birçok hastalık meydana gelmektedir (aydemir ve sarı 2009, Altan ve ark 2006). Zarar görmüş DNA'nın mitoz bölünme ile kopyalanması ve bu durumun devam etmesi tümör hücresi dönüşümünün başlangıcı olabilmektedir (Yokuş ve ark 2012). ROT, plazma membran yapısını, protein ve lipid

peroksidasyonu ile değişikliğe uğratarak hücre işlevlerini etkileyebilir. Böylece ROT, onkogenler ve kanser oluşumunda, membrana bağlı protein kinazları, büyüme faktörlerini ve reseptörleri etkileyerek sinyal iletiminde bozulma, onkogen aktivasyonu ve baskılayıcı gen inaktivasyonu yaparak önemli rol oynarlar (Halliwell and Aruoma 1991).

Hücrelerde, oksidasyon ve redüksiyon olayları endojen kaynaklı serbest radikal oluşumuna neden olurlar (Atmaca ve Aksoy 2009).

- Mitokondrial elektron transport zinciri
- Endoplazmik retikulum
- Redoks döngüsü
- Araşidonik asit metabolizması
- Fagositik hücreler (monosit ve makrofajlar, nötrofil, eozinofil) ve endotelial hücreler gibi hücrelerdeki oksidatif reaksiyonlar
- Ksantin Oksidaz, NADPH Oksidaz gibi oksidan enzimler
- Otoksidasyon reaksiyonları endojen serbest radikal kaynaklarıdır.

Stres, virüsler, enfeksiyon, pestisitler, karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, demir, bakır, kadmiyum, nikel, krom, civa gibi metal iyonları, asbest lifleri, mineral tozlar ve karbon monoksit ise hücrelerde meydana gelen serbest radikallerin ekzojen kaynakları olarak sıralanabilir (Atmaca ve Aksoy 2009).

Hücre membran lipitleri, DNA nükleotidleri ve protein sülfidril grupları ile etkileşen reaktif oksijen bileşikleri dokularda hasar oluşturmaktadır (Waris and Ahsan 2006). Elektron transport zincirinde enerji üretimi esnasında süperoksit radikali (O_2^-) oluşur ve spontan dismutasyonla ya da süperoksid dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) çevrilir. H_2O_2 katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz enzimleriyle su (H_2O) şekline dönüştürülür. Fakat metal iyonlarının ortamda bulunması durumunda fenton reaksiyonuyla olabildiğince toksik yapılı molekül olan hidroksil radikali (OH^-) dönüştürülür (Hekimoğlu 2010, Özel 2006).

Yapılan çalışmalarda öncelikle DNA'da olmak üzere bütün makromoleküllerde oksidasyonla zarar veren en reaktif ROT üyesi hidroksil radikali olduğu bulunmuştur (Storz 1881, Chan et al 2011). Hücresel artış ve hemostazis için lazım olan büyüme ile ilgili sinyal yollarının aktivasyonu, fizyolojik şartlarda hücrelerdeki düşük miktarda ki ROT sayesinde gerçekleşmektedir. ROT miktarında aşırı artma sonucunda karsinogenezin gelişiminin olabildiğince hızlandığı da yapılan çalışmalarda bulunmuştur (Chan et al, 2011). Oksidatif stres, hücrelerde ölüme (apoptozise), hücre duvarının parçalanarak, içeriğinin ekstrasellüler alana dağılmasına ya da karsinogenezise sebep olur (Henrotin et al, 2003). ROT'un hasar verdiği organellerin başında mitokondri gelirken aynı zamanda en çok üretildiği organelde mitokondridir. Bu da kendini mitokondrial DNA /RNA transkripsiyonunda, protein sentez ve mitokondri fonksiyonlarında hasarlarla ortaya çıkarmaktadır (Ide et al, 2001).

Apoptozis; genetik olarak kontrol edilen, yaşlanmış veya zarara uğramış hücrelerin, diğer hücreleri etkilemeden programlı bir şekilde ortamdan yok edilmesidir (Ersöz 2007). Apoptozis enerji gerektiren bir süreçtir (Coşkun ve Özgür H. 2011). Apoptotoik süreçte hücre bulunduğu ortamda gelen uyarıdan sonra küçülür. DNA fragmentasyonu kromatin kondensasyonu ve membranla çevrili veziküller oluşur. Devam eden süreçte bu veziküller yakın hücreler tarafından veya fagositlerce fagosite edilir. Apoptozda inflamasyon görülmez. Membran parçalanarak hücre içeriğinin ortama dağılma ve inflamasyonun uyarılmasıyla sonuçlanan bir başka ölüm çeşidi olan nekrozda, hücre metabolizması zarara uğrayarak hücre zarı geçirgenliği bozulur, hücre şişer ve parçalanır. Ekstrasellüler ortama dağılan hücre parçaları enflamasyonun uyarılmasına sebep olur (Solakoğlu 2009). Sürecin nekrozla ya da apoptozla sonuçlanması uyarıcının tipine, derecesine bağlıdır. Radyasyon, sıcaklık, sitotoksik anti-kanser ajanlar, hipoksi gibi türlü tahribe neden olan durumlarda, düşük oranda apoptozise ilerlerken yüksek oranlarda nekroza ilerleyen süreç gözlenir. Bilhassa karsinogenezle ilintili apoptozis, kaspazlar olarak nitelendirilen sistein proteazların aktivasyonunu içeren enerji gerektiren bir süreçtir (Elmore 2007). Kaspazlar; apoptozu engel durumları ortadan kaldıran protein grubudur. Bunun için apoptoz karşıtı proteinleri inhibe eder ve apoptozu inhibe eden negatif düzenleyicileri bozarak hücre ölümünü başlatır (Yerlikaya, 2009). Antiapoptotik ve proapoptotik elemanlardan meydana

gelen, apoptoz regülasyonunda kritik pozisyonda ki onkoprotein grubu olan bcl-2 ailesi, en değerli negatif apoptoz inhibitörüdür (Yerlikaya 2009, Altunkaynak ve Özbek 2008). Bir hücrenin apoptoza eğilimini belirleyen durum proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin miktarıdır. Proapoptotik proteinler hakim ise apoptoza yatkınlık artmakta, anti-apoptotik proteinler hakimse yatkınlık azalmaktadır. Proapoptotik yapılar; p53, bad, bax, Bcl-xs, Bid, Bak, Bim, Puma, Noxa'dır. Antiapoptotik yapılar da; Bcl-xL, Bcl-2 ve Mcl-1 dir (Coşkun ve Özgür H. 2011). Bcl-2/Bax oranı apoptozun olup olmayacağında çok kritik göstergedir. Bcl-2 yüksekliği apoptozun inhibisyonunu, Bax yüksekliği apoptozun gerçekleşmesini sağlayacaktır (Ersöz 2007). Proapoptotik proteinlerden p53, tümör baskılayıcı protein olarak tarif edilir (Ersöz 2007- Yerlikaya, 2009). Kaspaz 3, 7, 8, 9 enzimlerinin aktivasyonu ile apoptozu uyararak malign hücre oluşumu engeller (Yerlikaya, 2009). DNA veya hücre zarar gördüğünde apoptozun başlaması için, p 53 tarafından, Bax, Apaf-1, fas gibi bazı genlerin üretimlerinin artırılması, Bcl-2 BclX gibi genlerinde baskılanması gerçekleşir (Ersöz 2007). Kanserde en çok mutasyona uğramış olarak saptanan gen p53 dür. DNA zarar gördüğü durumlarda artmış p53, hücre siklusunu, G1 kontrol noktasında bekleterek DNA tamiri için hücreye zaman tanır. DNA onarılamazsa apoptozla hücre ölümü gerçekleşir (Cabadak 2008). Fakat p53 mutasyonlu hücreler G1 fazında tamir için durmayacağından S fazında hata 2 katına çıkar (Pazarbaşı ve Kasap 2003).

ROT'un aşırı miktarda meydana gelmesini engelleyen ya da zararlı etkilerini ortadan kaldırarak verdikleri zararı azaltan, antioksidanlar olarak tanımlanan hücre içi savunma sistemi vardır (Sarıkaya 2011, Aruoma 1998). Antioksidanlar, ROT ve serbest radikalleri doğrudan ortadan kaldırır veya dolaylı olarak serbest radikalleri ya da ara moleküllerini metabolize ederek organizmaya zarar vermeyecek hale getirir (Reiter 2000). Antioksidanlar, endojen yollarla veya eksojen yollarla elde edilirler. Endojen olanlar enzimatik ve nonenzimatikler olarak ikiye ayrılır. Enzimatik antioksidanlar; süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx), katalaz (CAT), glutatyon-s-transveraz (GST), mitokondrial sitokrom oksidaz sistemidir. Nonenzimatik antioksidanlar; α -tokoferol (E vitamini), β -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin

gibi yapılardır. Ekzojen olarak elde edilen antioksidanlar; allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox C, asetilsistein, mannitol ve adenozin gibi endojen olarak üretilemeyen yapılardır (Soyalp 2011- Gök ve ark 2006). Oksidanların etkileri, dört değişik yolla antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılır.

Bunlardan ilki; temizleme (Scavenging) yoluyla yapılır. Enzimler sayesinde oksidanlar daha zayıf moleküle dönüştürülürler.

İkinci yol; baskılama (Quencher)dir. Vitaminler ile flavonoidler, oksidanlara bir hidrojen verilerek zararsız şekle dönüştürülerek etkilerini ortadan kaldırır.

Üçüncü yol; onarmadır. Zarar görmüş yapıların onarılması ve yok edilmesi ile gerçekleştirilir.

Son yol; zincir koparma yoluyla yapılır. Oksidanları bağlayarak etkilerini önlenen ağır metaller şeklinde ortaya çıkan bu etki Hemoglobin, E vitamini ve seruloplazmin ile gerçekleşir(Young, Woodside 2001, Memişoğulları 2005).

Antioksidanların yetersiz kalması sonucu total antioksidan seviye (TAS) düşmekte, total oksidatif seviye (TOS) artmaktadır. TOS düzeyinin TAS düzeyine oranın yüzde olarak ifadesi oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak bilinir. Oksidatif hasar oluşumu malondildehit (MDA), protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi ürünlerin doku ve vücut sıvısında biyokimyasal analizlerle ölçülmesi ile ortaya konur (Özcan ve ark 2015).

Çeşitli kanserler üzerine yapılan çalışmalarda oksidatif stres hasarı sonucu ortaya çıkan ürünler yüksek bulunmuştur. Nayak ve ark (2005) tarafından yapılan çalışmada kolorektal tümörlü hastalarda oksidatif stresi gösteren MDA düzeylerini kontrol grubuna göre artmış bulmuşlardır. Yine Leung ve ark. (2008) tarafınca yapılan çalışmada cerrahi açıdan inoperable olgularda cerrahi yapılabilecek hastalara göre plazma antioksidan düzeylerinin azaldığı, MDA düzeyinin ise artmış olarak saptamışlardır. Rainis ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan çalışmada kolorektal

tümörlü doku ile sağlam kolon dokusunda MDA ve lipid peroksid düzeylerini ölçüldüğünde, kanserli dokuda düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Srivastava ve arkadaşları (2005) tarafından prostat kanseri gelişimiyle ilgili yapılan bir çalışmada, sağlıklı insanlarda serum MDA düzeyleri prostat kanserli hastalara göre düşük saptanmışken antioksidan enzimlerden GSH ve GPx kontrol grubuna göre hastalarda düşük bulunmuştur. Oksidatif stres sonucu meydana gelen MDA'nın prostat kanseri oluşumunda önemi gösterilmiştir (Srivastava, Mittal 2005). Meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarda TOS ve OSİ değerleri meme kanserli hastalarda yüksek bulunmuş TAS değerleri ise düşük bulunmuştur. OSİ ölçümleri meme kanseri tedavi ve izleminde yararlı bir biomarker olarak kullanılabilmesi ifade edilmiştir. İnfiltratif duktal karsinom tanısı almış meme kanserli hasta serumlarında (Huang et al 1999) yapılan çalışmalarda oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilen MDA parametrelerinin yüksek saptanması, oksidatif stresin meme kanseri patogenezinde rol alabileceğini göstermektedir. Meme Ca tanılı hastaların tümörlü dokularından elde edilen preperatlarda ölçülen MDA seviyesinin artmış olarak saptanması, meme kanserine bağlı olarak doku ve serumda oksidatif stresin artabileceğini göstermiştir(Wang et al 1996).

Meme kanserli hastalarda serum oksidant seviyesinin yüksek olduğu gösterilmesine rağmen klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu gösteren yeterli çalışma yoktur. Literatürde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda TOS, TAS ve OSİ değerlerinin tedavi boyunca değişim seyrini gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır.

3. HİPOTEZ

Hipotezimiz; Meme kanserinde serumda TOS ve OSİ düzeyleri artmakta TAS düzeyi azalmaktadır. Neoadjuvan tedavi öncesi ve Pre-op serumda ölçülen TAS, TOS ve OSİ düzeyleri hastaların klinikopatolojik özellikleriyle korelasyon gösterip prognozu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir.

İkincil hipotezimiz; serumda TOS, TAS ve OSİ düzeyleri neoadjuvan kemoterapiye cevabı yansıtan iyi bir belirteçtir. Neoadjuvan tedavi öncesi serumda TOS ve OSİ düzeyleri düşük, TAS düzeyi yüksek olan hastalarda neoadjuvan tedaviye iyi yanıt vereceklerdir. Kemoterapi sonrası TOS ve OSİ değerlerinin düşük, TAS değerlerinin ise yüksek olması kemoterapiye verilen cevabın iyi olduğunu ve hastanın daha iyi prognoza sahip olacağını gösterecektir. Sonuçlar değerlendirilerek neoadjuvan tedaviyi yönlendirmede belirteç olarak kullanılabilir.

Tedavi öncesi TOS değerleri klinik aksillası negatif hastalarda sentinel lenf nodu pozitifliğini öngörmede yardımcı bir belirteç olabilir.

4. MATERYAL VE METOD

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2015-2016 yılları arasında primer invaziv meme kanseri tanısı alan 45 hasta ve 46 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. 23.10.2015 tarihli 19 nolu etik kurul onay kararından sonra hastalardan ve kontrol grubundan gönüllü onam formu alındı. Genel cerrahi polikliniğine başvuran ve genel cerrahi anabilim dalında ameliyat edilen hastalardan ardışık olarak kan örnekleri alındı. Bu örnekler "Meme kanserinde serum hipoksi indüklenebilir (Inducible) faktör-1 (HIF-1) vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in prognostik değeri ve önemi" adlı çalışmada kullanıldıktan sonra kalan serum örnekleri ve klinikopatolojik parametrelerin verileri tam olan hastalar 09/02/2017 tarihli, 71522473/050.01.04/30 nolu etik kurul onay kararı alınarak çalışmaya dahil edildi.

Kırkbeş meme kanseri hastasının 11'i neoadjuvan kemoterapi almış ve 34'ü almamıştı. Neoadjuvan kemoterapi alması planlanan 11 hastadan kemoterapiden 24 saat öncesi, operasyondan 24 saat öncesi ve postoperatif 1. ayda üzere aç karına sabah saat 08:00'de serum örnekleri alındı. Neoadjuvan kemoterapi almayan 34 hastadan operasyondan 24 saat öncesi ve postoperatif 1. ayda olmak üzere 2 defa serum örnekleri alındı. Kontrol grubu olarak hiçbir akut, kronik, ya da malignite tanısı olmayan yaşları 37 ile 85 arasında olan 46 sağlıklı kadın dahil edildi.

Çalışmanın laboratuvar kısmı Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Hastalara ve kontrol grubuna ait serum örnekleri aç karına sabah saat 08:00'de alınıp santrifüj edildikten sonra uygun şartlarda testlerin çalışma tarihine kadar -80°C muhafaza edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların klinikopatolojik değerlendirmelerinde yaş, boy, kilo, VKİ, çocuk sayısı, parite durumları, vitamin D, CEA, CA 15-3, CA 125, TSH, düzeyleri, pre-operatif evreleme, operasyon şekli (meme koruyucu, mastektomi), aksiller girişim şekli (sentinel lenf nodu biyopsisi, aksiller diseksiyon), sentinel lenf nodu tutulumu, histopatolojik tiplendirme, tümör çapı, grade, ER, PR, c-erb B2, patolojik evre, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, ekstrakapsüler invazyon durumuna bakıldı. VKİ > 30

olanlar obez olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal analizler sonucu ER, PR, ve c-erb B2 reseptörlerine durumuna bakılarak patolojik subtipler belirlendi. Vitamin D seviyesi 20 ng/ml altında olanlar yetersiz, 20-30 ng/ml arasındaki değerler düşük 30 ng/ml üzerinde olan değerler ise normal olarak katagorize edildi. Neoadjuvan, adjuvan kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı değerlendirmeye alındı. Patolojik tanıları invaziv duktal, lobüler ve miks (invaziv duktal ve lobüler) karsinom olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Diğer patolojik tanıları (duktal ve lobuler karsinoma in situ, sarkom, müsinöz Ca) olan meme kanserli hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

4.1. Eliza yöntemi

Kan örnekleri periferel venöz ponksiyonla alındıktan hemen sonra 3000g da 5dk santrifüj edilmiş ve -80°C 'de saklandı. Çalışma için yeterli hasta ve kontrol grupları oluşturulduktan sonra çalışmanın laboratuvar kısmına geçildi. Total Antioxidant Status Assay Kit, Ürün Kodu: RL0017 ve Total Oxidant Status Assay Kit, Ürün Kodu: RL 0024 (Rel Assay Diagnostic Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Turkey) kitleri kullanıldı. Kitlerin çalışma metodolojisindeki benzerlik nedeniyle, kitler aynı günde ve her bir hastaya ait tek epondorf (serum) üzerinden, kitler peşpeşe eş zamanlı olarak kullanıldı. Çalışma gününde, Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS), ve OSI indeks belirteçleri tam otomatik oto analizör ile (Abbott Architect marka C160000) incelendi. Total Antioksidan Kapasite (TAS) ve Total Oksidan Durum (TOS) Ölçümü, Özcan Erel tarafından tanımlanan total antioksidan aktivite metodu kullanılarak yapıldı.

TAS için $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$, TOS için $\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ olarak, ölçüm sonuçları, birimlendirildi.

Oksidatif Stress İndeksi OSI değeri TAS ve TOS değerlerinin % oranı olarak kabul edildi. Öncelikle TAS değerleri mmol/L ' ye cevrildi. OSI değeri Formula yöntemine göre hesaplandı. $\text{OSI (Arbitrary Unit)} = \text{TOS (mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L)} / \text{TAS (mmol Trolox Equiv./L)}$. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

TAS, TOS ve OSI ortalama değerleri, tüm gruplar açısından değerlendirildi. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı, ayrıca değerlendirildi. Sonuçlar, tablo ve grafikler ile gösterildi.

Test aralığı

TAC: 1.20-1.50 mmol/L (1200-1500 μ mol/L)

TOS: 4.00-6.00 μ mol/L (400-600 μ mol/hL)

TTL: 1000 μ mol/L

PON1: 200-400 U/L

OSI: TOS / TAC.

4.2. Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 21.0 programı aracılığı ile değerlendirildi. Sonuçların homojenitesini saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sonuçlar için gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney-U ve Krusker-Wallis testi kullanıldı. Sayısal değerlerin birbirleri arasındaki korelasyonunu saptamak için Spearsman korelasyon testi kullanıldı. TAS, TOS ve OSI değerleri için ROC grafi ile bir eşik değeri (cut-off değeri) belirlendi. Bu eşik değerlerine göre grafik altındaki alan (area under curve-AUC) > 0,6 olan grafikler anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu cut-off değerlerine göre TAS, TOS ve OSI pozitif veya negatif olarak tanımlanmıştır. TAS, TOS ve OSI pozitifliğinin gruplar arasında karşılaştırılması ve klinikopatolojik parametrelerin serum pozitiflikleri ile karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Örnekleme sayısı az olan gruplarda Fisher-exact test kullanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak alınmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olmadığı belirtildi.

5. BULGULAR

Kırkaltı sağlıklı kadın, 45 meme kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $58,06 \pm 11,72$ yıl (37-85 yıl), meme kanserli hastaların yaş ortalaması $54,20 \pm 12,52$ yıl (28-79 yıl) olarak saptanmıştır. Meme kanserli hastaların boy ortalaması $162,15 \text{ cm} \pm 6,65$ (140-175 cm), kilo ortalaması $72,5 \text{ kg} \pm 13,03$ (48-115 kg), D vitamini ortalaması $17,74 \text{ ng/ml} \pm 17,03$ (6-95,20 ng/ml), ortalama çocuksayısı $3 \pm 1,89$ (0-9) olarak saptanmıştır. Meme kanserli hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $27,68 \pm 5,19$ (17,01-42,24) olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Meme kanser tanılı hastaların klinikopatolojik özellikleri

Parametre	Sayı (N)	Yüzde (%)
YAŞ		
<50	16	35,6
>50	29	64,4
OBEZİTE		
Yok	30	66,7
Var	15	33,3
CA 15-3 ng/ml		
Normal	41	91,1
Yüksek	3	6,7
VİT D ng/ml		
Yetersiz (<20 ng/ml)	30	75
Düşük(20-30 ng/ml)	6	15
Normal (>30 ng/ml)	4	10
KLİNİK OLARAK LENF NODU POZİTİFLİĞİ		
Yok	24	53,3
Var	21	46,7
METASTATİK LENF NODU		
1-3	11	78,6
4-7	1	7,1
>7	2	14,3
GRADE		
Grade 1	15	36,6
Grade 2	18	43,9
Grade 3	8	19,5
EVRE		
Evre 1	13	28,9
Evre 2	26	57,8
Evre 3	4	8,9
Evre 4	2	4,4

Tablo 1 (Devamı). Meme kanser tanılı hastaların klinikopatolojik özellikleri

ER		
Yok	10	22,2
Var	35	77,8
PR		
Yok	15	33,3
Var	30	66,7
CERB-B2		
Yok	24	53,3
Var	21	46,7
PATOLOJİ		
İnfiltratif Duktal Karsinom	38	84,4
Mikst	1	2,2
İnfiltratif Lobüler	5	11,1
IDC + DCIS	1	2,2
TSH (µIU/mL)		
Düşük	5	11,9
Normal	36	85,7
Yüksek	1	2,4
BOYUT (cm)		
<2	21	46,7
2-5	22	48,9
>5	2	4,4
AMELİYAT		
Koruyucu Cerrahi	12	26,7
Simple Mastektomi	33	73,3
AXİLLER GİRİŞİM		
SLNB	24	53,3
SLNB + AD	12	26,7
AD	9	20

Hastaların %64,4'ü 50 yaşından büyük idi. D vitamini %66,7 hastada yetersiz düzeyde olduğu saptanmıştır. Klinik olarak 21 hasta (%46,7) nod pozitif idi. Patolojik olarak nod pozitif 14 hastada en fazla saptanan lenf nodu sayısı 1-3 arasında idi. Klinik olarak nod pozitifliği saptanan 24 hastadan 7'si neoadjuvan tedaviye iyi yanıt vererek lenf nodu pozitifliği kaybolmuştur. Patolojik incelemelerde en fazla (%40) grade 2 tümöre rastlandı. Hastalarımızın içinde Evre 1 ve Evre 2 tümörlü hastalar tüm meme kanseri tanısı koyduğumuz hastaların toplam %86,7'sini oluşturuyordu. Hastaların patolojilerinde yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda; %77,8' ER+, %66,7'si PR+ ve %46,7'si Cerb B2+ saptandı. Hastaların %84,4'ünde infiltratif duktal CA patolojik tanısı konuldu. Ortalama tümör boyutu 26mm (en düşük 8mm - en yüksek 100mm) olarak saptandı. Hastaların %26'sına meme koruyucu cerrahi, %72,3'üne mastektomi uygulandı. Klinik olarak aksillası negatif 36 hastaya (%80) SLNB yapıldı. Bu

hastaların %53,3'ünde SLNB negatif, %26,7 de ise SLNB pozitif, sonrasında aksiller diseksiyon yapıldı. Klinik olarak aksillası pozitif 9 hastaya (%20) ise direk aksiller diseksiyon yapıldı. Cerrahi olarak en fazla (%73,3) simple mastektomi yapıldı, aksillaya ise en çok (%53,3) SLNB dışında başka işlem yapılmadı. Hastaların %80'i ötiroid idi. (Tablo 1).

Tablo 2. Sağlıklı kadınların demografik özellikleri

	N	Min	Max	Ortalama±SD
Yaş	46	37	85	58,06±11,72
Boy (cm)	46	135	175	160,45±6,45
Kilo (kg)	46	45	120	78,19±13,72
Kg/m2	46	24,03	45,17	30,35±5,04

Sağlıklı kadınları yaş ortalaması 58,06 ±11,72 yıl (37-85 yıl), boy ortalaması 160,45 cm ± 6,45 (135-175 cm), kilo ortalaması 78,19 kg±13,72 (45-120 kg), vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 30,35± 5,04 (24,03-45,17) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3. Sağlıklı ve Hasta Gruplarda Demografik Özelliklerin Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

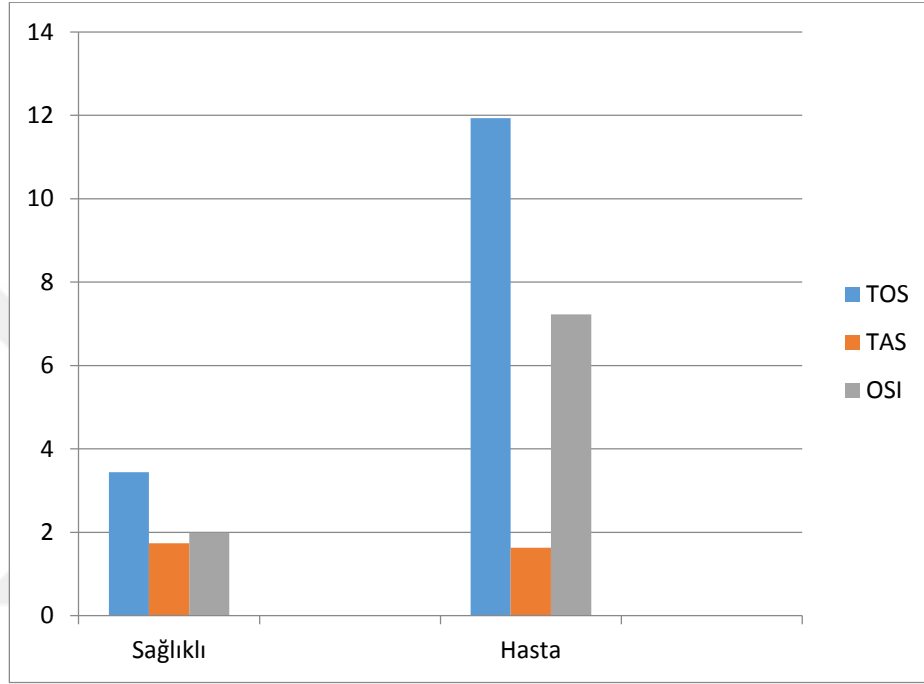
		N	Ortalama ± SD	P
Yaş	KONTROL	46	58,06±11,72	0,132
	HASTA	45	54,2±12,52	
Boy (cm)	KONTROL	46	160,45±6,45	0,219
	HASTA	45	162,15±6,65	
Kilo (kg)	KONTROL	46	78,19±13,72	0,046
	HASTA	45	72,53±13,03	
VKİ (Kg/m2)	KONTROL	46	30,35±5,04	0,014
	HASTA	45	27,68±5,19	

Sağlıklı kadınların yaş ortalaması (58,06±11,72) meme kanserli kadınların yaş ortalamasından (54,2±12,52) 4 yaş daha büyüktü (Tablo 3).

Sağlıklı kadınların VKİ ortalamaları meme kanserli kadınlara göre yüksekti (p=0,014) (Tablo 3). Meme kanserli kadınların %33,3'ü obez iken sağlıklı kadınların %52,2'sinin obez olduğu görüldü.

Tablo 4. Serum Değerlerinin Sağlıklı ve Hasta Gruplarında Ortalamaları ve Standart Sapma Değerleri

		N	Ortalama±SD	P
TOS mIU/L	KONTROL	46	3,44± 1,073	0,000
	HASTA	45	11,93± 19,07	
TAS m/mol/L	KONTROL	46	1,74± 0,23	0,003
	HASTA	45	1,63± 0,26	
OSI	KONTROL	46	1,99± 0,60	0,000
	HASTA	45	7,23± 11,07	



Şekil 1.Sağlıklı ve hasta grubunda serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin grafik ile gösterilmesi

Hasta ve sağlıklı kadınlarda ortalama TOS değerleri karşılaştırıldığında; TOS kontrol grubunda 3,44 μ mIU/L, hasta grubunda ise 11,93 μ mIU/L olarak saptanmıştır. TOS, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0,000**) (Şekil 1) (Tablo 4).

TAS'ın ortalama değeri kontrol grubunda 1,74 μ mIU/L, hasta grubunda ise 1,63 m/mol/L olarak saptanmıştır. TAS, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre düşük bulunmuştur ve bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlıdır (**p=0,003**) (Şekil 1) (Tablo 4).

Meme kanserli hastalarda serum TOS sonuçlarının TAS sonuçlarına oranıyla elde edilen oksidatif indeksi incelendiğinde kontrol grubunda OSİ'nin ortalama değerleri

1,99; hasta grubunda ise 7,23 olarak hesaplanmıştır. OSİ, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre yüksek bulundu. Bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlıdır (**p=0,000**) (Şekil 1) (Tablo 4).

Tablo 5. Meme kanserli hastalarda serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin kendi aralarında korelasyonları

		TOS	TAS	OSİ	Preop TOS	Preop TAS	Preop OSİ	Postop TOS	Postop TAS	Postop OSİ
TOS	R	1,000	-,035	,982	-,436	-,391	-,273	,062	,038	,084
	P		,819	,000	,180	,235	,417	,684	,804	,585
TAS	R	-,035	1,000	-,168	,091	-,136	,118	,087	,328	,016
	P	,819		,270	,790	,689	,729	,570	,028	,916
OSİ	R	,982	-,168	1,000	-,436	-,391	-,273	,050	-,036	,093
	P	,000	,270		,180	,235	,417	,742	,814	,545
Preop TOS	R	-,436	,091	-,436	1,000	,064	,927	-,145	-,082	-,155
	P	,180	,790	,180		,853	,000	,670	,811	,650
Preop TAS	R	-,391	-,136	-,391	,064	1,000	-,218	,191	,573	,045
	P	,235	,689	,235	,853		,519	,574	,066	,894
Preop OSİ	R	-,273	,118	-,273	,927	-,218	1,000	-,364	-,318	-,327
	P	,417	,729	,417	,000	,519		,272	,340	,326
Postop TOS	R	,062	,087	,050	-,145	,191	-,364	1,000	,234	,954
	P	,684	,570	,742	,670	,574	,272		,122	,000
Postop TAS	R	,038	,328	-,036	-,082	,573	-,318	,234	1,000	-,019
	P	,804	,028	,814	,811	,066	,340	,122		,902
Postop OSİ	R	,084	,016	,093	-,155	,045	-,327	,954	-,019	1,000
	P	,585	,916	,545	,650	,894	,326	,000	,902	

Meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası TOS, TAS ve OSİ sonuçları değerlendirildiğinde; hiçbir tedavi almadan ölçülen total antioksidan seviye yüksek olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde ölçülen total antioksidan seviyesi de yüksek bulunmuştur. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,028** R=0,328) (Tablo 5).

Meme kanserli hastalarda ameliyat öncesi total antioksidan seviyesi yüksek olan hastaların ameliyat sonrası da total antioksidan seviyeleri yüksek bulunmuştur (**p=0,066** R=0,573). (Tablo 5)

Tedavi öncesi TAS değeri yükseldikçe tedavi sonrası antioksidant düzeyleri de yükselmektedir. Cerrahi ve neoadjuvan kemoterapi hastalarda total antioksidant seviyelerinin yüksekliğine sebep olmaktadır. Meme kanserli hastalarda cerrahi tedavi ile tümörün eksizyonu antioksidant düzeyinin artışı sağlamaktadır (p=0,066 R=0,573). (Tablo 5)

Sağlıklı bireylerin kendi aralarında TOS, TAS ve OSİ ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bulgulara rastlanmadı.

Tablo 6. Meme kanserli hastalarda TOS, TAS ve OSİ değerlerinin klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılması

		TOS	TAS	OSİ	Preop TOS	Preop TAS	Preop OSİ	Postop TOS	Postop TAS	Postop OSİ
TAS	R	-0,035	1	-0,168	0,091	-0,136	0,118	0,087	0,328	0,016
	p	0,819		0,27	0,79	0,689	0,729	0,57	0,028	0,916
	n	45	45	45	11	11	11	45	45	45
Postop TAS	R	0,038	0,328	-0,036	-0,082	0,573	-0,318	0,234	1	-0,019
	p	0,804	0,028	0,814	0,811	0,066	0,34	0,122		0,902
	n	45	45	45	11	11	11	45	45	45
Kilo	R	0,145	0,303	0,097	0,503	0,394	0,389	0	0,297	-0,042
	p	0,343	0,043	0,528	0,114	0,231	0,237	0,998	0,047	0,784
	n	45	45	45	11	11	11	45	45	45
Kg/m2	R	-0,005	0,273	-0,051	0,733	0,31	0,574	-0,083	0,236	-0,145
	p	0,973	0,069	0,738	0,01	0,354	0,065	0,589	0,119	0,343
	n	45	45	45	11	11	11	45	45	45
Parite	R	0,005	0,09	-0,03	0,803	-0,005	0,808	-0,3	0,18	-0,367
	p	0,973	0,557	0,843	0,003	0,989	0,003	0,046	0,237	0,013
	n	45	45	45	11	11	11	45	45	45
CA125	R	0,127	-0,073	0,183	-0,2	-0,067	-0,067	-0,515	-0,266	-0,408
	p	0,453	0,667	0,278	0,606	0,865	0,865	0,001	0,112	0,012
	n	37	37	37	9	9	9	37	37	37
TSH	R	-0,21	-0,398	-0,139	0	0,5	-0,3	0,05	-0,127	0,064
	p	0,182	0,009	0,38	1	0,117	0,37	0,753	0,423	0,689
	n	42	42	42	11	11	11	42	42	42

Meme kanserli hastalarda TAS, TOS düzeyleri ve saptanan OSİ değerlerinin korelasyonunda; tanı anında TAS düzeyleri yüksek hastaların ameliyat sonrasında ölçülen TAS düzeyleri de yüksek olduğu saptandı. TAS düzeyleri ve postop TAS düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (p=0,028 R=0,328). (Tablo 6)

Kilosu yüksek olan hastaların hem preop TAS düzeyleri ($p=0,043$ $R=0,303$), hem de postop TAS düzeyleri ($p=0,047$ $R=0,297$) anlamlı derecede yüksek saptandı. Kilo ile TAS düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü. (Tablo 6)

VKI ile preop TAS arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,010$ $R=0,733$) (Tablo 6). Hastalarda VKİ arttıkça oksidatif strese artma meydana gelmektedir. Diğer hastalarda obesite ile TOS anlamlı bulunmazken, ve VKİ arttıkça TAS değerinin yüksek bulunmasına rağmen, sadece neoadjuvant KT alan hastalarda kilo ile TOS un anlamlı düzeyde pozitif korelasyon göstermesi, neoadjuvan KT etkisine bağlı olarak TOS değerlerinin artmasından dolayı olabilir.

Gebelik sayısı ile preop TOS ($p=0,003$ $R=0,803$) arasında pozitif yönde güçlü anlamlı korelasyon olduğu görülmesine karşın postop TOS ve OSİ değerlerinde negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,046$ $R=-0,300$; $p=0,013$ $R=-0,367$). (Tablo 6)

CA 125 ile postop TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı negatif korelasyon saptandı. Tedavi alan hastalarda tümör markerı olan ca 125 düştüğü görüldü (sırasıyla $p=0,001$ $R=-0,515$; $p=0,012$ $R=-0,408$). (Tablo 6)

Tiroid fonksiyon testleri ile yapılan değerlendirmede TAS düzeyleri ile TSH düzeylerinin anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($p=0,009$ $R=-0,398$). (Tablo 6) hipertiroidik hastalarda antioksidant düzeyi yüksektir.

TAS, TOS ve OSİ ile yaş, boy, çocuk sayısı, D vitamin düzeyi, CA153-3, CEA, tümör boyutu ve metastatik lenf nodu arasında yapılan korelasyon testinde anlamlı sonuç bulunmadı. (Tablo 6)

VKI arttıkça metastatik lenf nodu sayısı artmıştır ($r=0,302$, $p=0,044$). Parite arttıkça metastatik lenf nodu sayısı da artmıştır ($r=0,0427$, $p=0,003$).

Tablo 7. Meme kanserli hastalarda klinikopatolojik parametrelerin kendi arasında karşılaştırılması

		Yaş	Kilo	Boy	Kg/m2	Parite	Çocuk Sayısı	D Vit Düzeyi	CA125	CA 153	CEA	TSH	Boyut	Metastatik Ln
Yaş	R	1	0,247	-0,2	0,394	0,368	0,38	0,043	-0,3	-0,19	0,144	-0,264	0,057	0,224
	p		0,102	0,14	0,007	0,013	0,01	0,793	0,09	0,209	0,356	0,091	0,709	0,14
	n	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
Kilo	R	0,25	1	0,03	0,842	0,278	0,32	0,158	-0,1	0,046	-0,01	0,008	0,236	0,253
	p	0,1		0,85	0	0,065	0,03	0,331	0,75	0,767	0,95	0,959	0,119	0,093
	n	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
Kg/m2	R	0,39	0,842	-0,4	1	0,259	0,24	0,13	-0,1	-0,05	0,048	-0,008	0,207	0,302
	p	0,01	0	0		0,086	0,11	0,422	0,48	0,733	0,759	0,959	0,173	0,044
	n	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
Parite	R	0,37	0,278	-0,1	0,259	1	0,78	0,072	-0,1	-0,06	0,09	-0,262	-0,07	0,427
	p	0,01	0,065	0,52	0,086		0	0,658	0,48	0,716	0,565	0,093	0,655	0,003
	n	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
Çocuk sayısı	R	0,375	0,32	0,028	0,241	0,775	1	0,072	-0,134	-0,044	0,103	-0,318	0,14	0,41
	P	0,011	0,03	0,853	0,111	0		0,659	0,429	0,778	0,509	0,04	0,358	0,005
	N	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
CEA	R	0,144	-0,10	-0,095	0,048	0,09	0,103	0,154	0,074	-0,001	1	0,454	-0,036	0,03
	P	0,356	0,95	0,543	0,759	0,565	0,509	0,355	0,661	0,995		0,003	0,82	0,849
	N	43	43	43	43	43	43	38	37	43	43	41	43	43
TSH	R	0,264	0,01	0,017	-0,008	-0,262	-0,318	0,288	0,133	-0,032	0,454	1	-0,362	0,01
	P	0,091	0,96	0,913	0,959	0,093	0,04	0,08	0,445	0,845	0,003		0,019	0,948
	N	42	42	42	42	42	42	38	35	41	41	42	42	42
Boyut	R	0,057	0,24	-0,034	0,207	-0,068	0,14	0,111	0,052	0,225	-0,036	-0,362	1	-0,043
	P	0,709	0,12	0,826	0,173	0,655	0,358	0,496	0,762	0,142	0,82	0,019		0,777
	N	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45
Metastatik LN	R	0,224	0,25	-0,251	0,302	0,427	0,41	0,063	0,076	-0,024	0,03	0,01	-0,043	1
	P	0,14	0,09	0,096	0,044	0,003	0,005	0,699	0,653	0,879	0,849	0,948	0,777	
	N	45	45	45	45	45	45	40	37	44	43	42	45	45

Yaş ile VKI, gebelik sayısı ve çocuk sayısı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki vardır (sırasıyla p=0,07 R=0,394; p=0,013 R=0,368; p=0,011 R=0,375). Kilo ile çocuk sayısı arasında (p=0,030 R=0,323) pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki vardır.(Tablo 7). Çocuk sayısı arttıkça kilo oranında artmaktadır.

CEA ile TSH ($p=0,003$ $R=0,454$) arasında çok güçlü pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki vardır. (Tablo 7). CEA değeri yükseldikçe TSH değerleride yükselmektedir.

TSH ile çocuk sayısı, tümör boyutu arasında negatif yönde ($p=0,040$ $R= -0,318$; $p=0,019$ $R= -0,362$) anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu görüldü. (Tablo 7) TSH'ı düşük olanlarda tümör boyutunun daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca çocuk sayısı az olanların tümör boyutları, çocuk sayısı fazla olanlara göre daha büyüktür.

Metastatik lenf nodu ile gebelik ve çocuk sayısı arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir korelasyon bulundu ($p=0,003$ $R=0,427$; $p=0,005$ $R=0,410$). (Tablo

Tablo 8. Klinikopatolojik parametreler ile serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin Karşılaştırılması

Parametre	N	TOS	TAS	OSİ
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
YAŞ				
<50	16	8,4 ±9,97	1,63 ±0,14	5,47 ±7,42
>50	29	13,88 ±22,52	1,64 ±0,30	8,2 ±12,67
P		0,42	0,462	0,308
OBEZİTE				
YOK	30	11,95 ±18,23	1,57 ±0,15	7,99 ±12,52
VAR	15	11,89 ±21,31	1,77 ±0,36	5,71 ±7,56
P		0,81	0,065	0,942
CA 15-3 ng/ml				
NORMAL	41	10,49 ±15,80	1,65 ±0,26	6,25 ±8,53
YÜKSEK	3	34,77 ±46,24	1,55 ±0,12	22,4 ±29,40
P		0,299	0,659	0,299
VİT D				
YETERSİZ	30 (<20 ng/ml)	10,2 ±16,43	1,67 ±0,28	5,74 ±7,42
DÜŞÜK	6 (20-30 ng/ml)	20,21 ±33,85	1,56 ±0,11	12,81 ±21,59
NORMAL	4 (>30 ng/ml)	5,72 ±4,10	1,73 ±0,21	3,18 ±1,94
P		0,819	0,512	0,744
METASTATİK LENF NODU				
YOK	24	10,1 ±12,39	1,6 ±0,22	6,84 ±9,54
VAR	21	14,02 ±24,79	1,67 ±0,29	7,68 ±12,84
P		0,785	0,426	0,802
GRADE				
GRADE 1	15	7,46 ±4,20	1,6 ±0,23	4,75 ±2,84
GRADE 2	18	17,31 ±27,39	1,67 ±0,32	9,82 ±14,88
GRADE 3	8	12,26 ±16,46	1,6 ±0,20	8,52 ±13,05
P		0,788	0,622	0,709
EVRE				
EVRE 1	13	9,41 ±10,67	1,58 ±0,17	6,41 ±8,11
EVRE 2	26	11,17 ±18,56	1,67 ±0,31	6,3 ±9,24
EVRE 3	4	7,82 ±3,27	1,62 ±0,09	4,76 ±1,88
EVRE 4	2	46,35 ±58,77	1,58 ±0,03	29,55 ±37,58
Toplam	45	11,93 ±19,07	1,63 ±0,26	7,23 ±11,07
P		0,067	0,974	0,029
ER				
YOK	10	9,22 ±15,37	1,62 ±0,19	6,44 ±12,06
VAR	35	12,7 ±20,13	1,64 ±0,27	7,46 ±10,95
P		0,189	0,638	0,25

Tablo 8. (Devamı) Klinikopatolojik parametreler ile serum TOS, TAS ve OSİ değerlerinin Karşılaştırılması

Parametre	N	TOS	TAS	OSİ
		Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD
PR				
YOK	15	8,12 ±12,77	1,59 ±0,17	5,59 ±9,95
VAR	30	13,84 ±21,48	1,65 ±0,29	8,05 ±11,67
P		0,036	0,866	0,057
C ERB B2				
YOK	24	8,34 ±10,16	1,6 ±0,23	5,55 ±7,88
VAR	21	16,04 ±25,45	1,67 ±0,28	9,16 ±13,83
P		0,649	0,179	0,57
BOYUT cm				
2<	21	11,23 ±19,57	1,61 ±0,31	6,29 ±8,75
2-5	22	9,37 ±10,66	1,65 ±0,21	6,04 ±8,21
>5	2	47,49 ±57,16	1,63 ±0,09	30,14 ±36,75
P		0,166	0,4	0,207
SUBTİP				
LUMİNAL A	23	6,41 ±3,90	1,61 ±0,23	4,02 ±2,56
LUMİNAL B	13	23,23 ±30,49	1,68 ±0,34	13,19 ±16,48
HER2 +	8	4,36 ±2,32	1,66 ±0,17	2,61 ±1,28
TRİPLE NEGATİF 1		52,58	1,29	40,63
P		0,025	0,222	0,026
LENFATİK İNVAZYON				
YOK	32	7,74 ±9,20	1,61 ±0,21	5,05 ±7,01
VAR	13	22,25 ±30,86	1,68 ±0,36	12,61 ±16,70
P		0,089	0,93	0,075
EKSTRAKAPSÜLER İNVAZYON				
YOK	41	12,31 ±19,93	1,63 ±0,26	7,46 ±11,57
VAR	4	8,04 ±3,60	1,68 ±0,15	4,83 ±2,23
P		0,476	0,406	0,525
VASKÜLER İNVAZYON				
YOK	33	8,77 ±10,83	1,6 ±0,21	5,84 ±8,28
VAR	12	20,61 ±31,64	1,71 ±0,35	11,04 ±16,41
P		0,216	0,568	0,189

Meme kanserli hastaların serum TOS, TAS ve OSİ değerleri klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırıldığında;

TAS ile obezite arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Obez hastaların total antioksidan seviyeleri obez olmayan hastalara göre yüksektir. Çıkan değerler istatistiksel olarak sınırda anlamlı olduğu görüldü (p=0,065). (Tablo 8)

Evre 4 meme kanserli hastaların OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,029). TOS değerleri ise metastatik meme kanseri hastalarda diğer evrelere göre sınırda anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,067). (Tablo 8)

Progesteron reseptör pozitif olan ve negatif hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, progesteron reseptör pozitif hastalarda total oksidatif seviye ($p=0,036$) ve oksidatif stres indeksi ($p=0,057$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (Tablo 8)

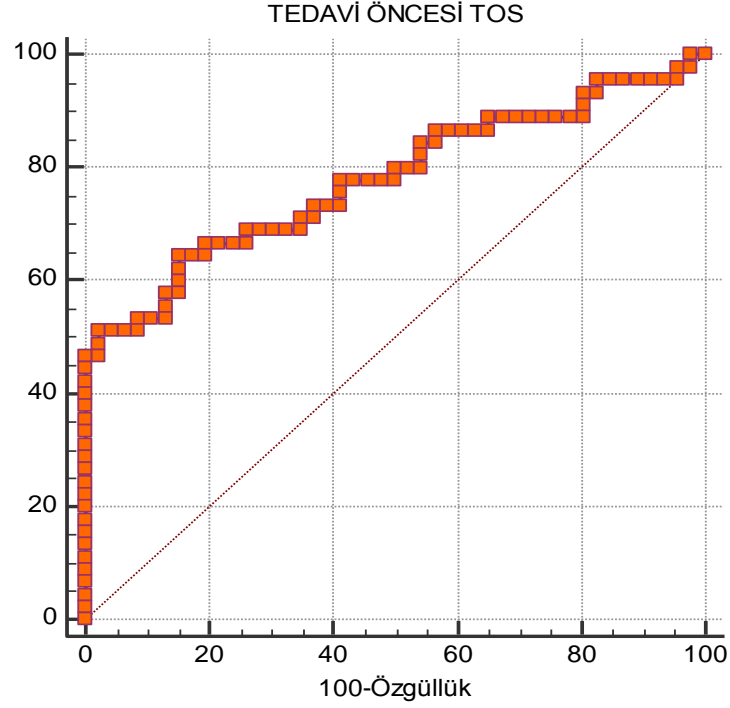
Subtipler arası yapılan karşılaştırmada triple negatif hastalarda TOS ($p=0,025$) ve OSİ ($p=0,026$) değerleri diğer subtiplerden istatistiksel açıdan yüksek oranda anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 8)

Lenfatik invazyon olan ve olmayan hastalar arasında yapılan korelasyonda, invazyon olan hastaların TOS ve OSİ değerleri invazyon saptanmayan hastaların değerlerinden yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlı sonuç çıkmadı ($p=0,0089$). (Tablo 8)

Yaş, CA 15 3, D vitamini, klinik lenf nodu metastazı, östrojen reseptör pozitifliği, CerbB2 reseptör pozitifliği, grade, tümör boyutu, ekstrakapsüler invazyon ve vasküler invazyon ile TOS, TAS ve OSİ arasından yapılan karşılaştırmada herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır. (Tablo 8)

TOS, TAS ve OSİ değerleri için bir eşik değeri saptamak için her üç parametre için ROC eğrisi çizildi. Bu değerlendirmeye göre 1-duyarlılık + 1- özgüllüğün maksimum olduğu değer eşik değeri olarak saptandı.

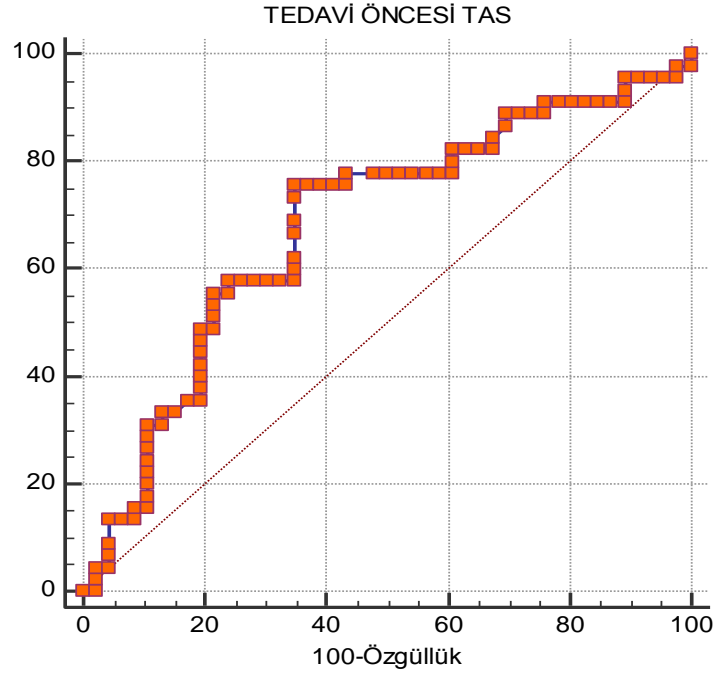
ROC (RECEİVER OPERATING CHARACTERİSTİC) EĞRİSİ İLE PARAMETRELERİN EŞİK DEĞERİNİN HESAPLANMASI



Şekil 2. TOS Eşik Değer Hesaplanması

Eğri altında kalan alan (AUC)	0,777
p	<0,0001
Eşik değer	> 4,319u /mol/l
Duyarlılık	% 64,44
Özgüllük	% 84,78
Youden index J	0,4923

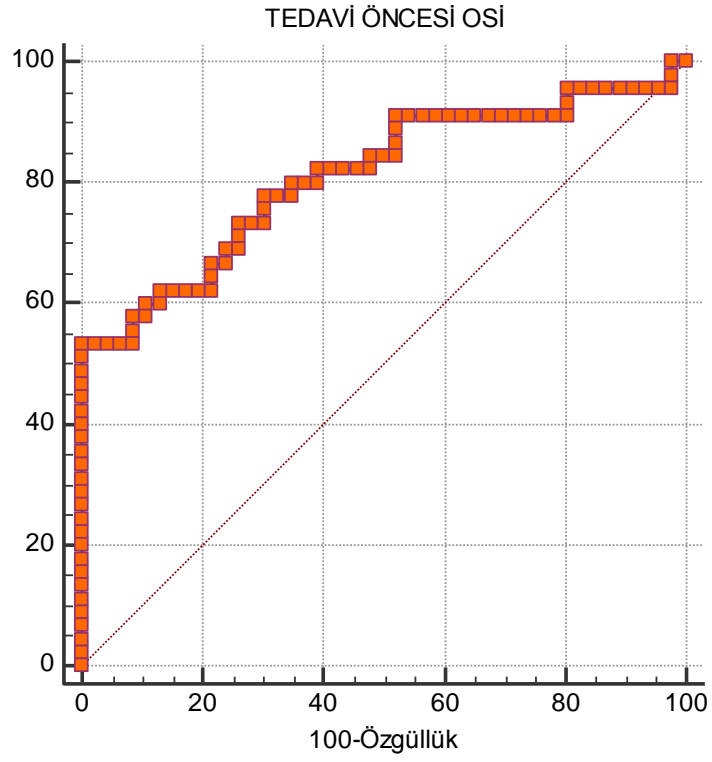
TOS için eşik (cut-off) değeri > 4,319 μ mIU/Ldir. 4,319 μ mIU/L'den büyük değerler pozitif olarak değerlendirildi. Bu değerın duyarlılığı % 64,44; özgüllüğü % 84,78, $p < 0,0001$ idi (Şekil 2).



Şekil 3. TAS Eşik Değer Hesaplanması

Eğri altında kalan alan(AUC)	0,679
p	0,0019
Eşik değer	$\leq 1,676$ m /mol/L
Duyarlılık	75,56
Özgüllük	65,22
Youden index J	0,4077

TAS için eşik (cut-off) değeri $\leq 1,676$ μ mIU/L dir. $1,676$ μ mIU/L'den küçük değerler pozitif olarak değerlendirildi. Bu değerın duyarlılığı % 75,56; özgüllüğü % 65,22, $p=0,0019$ idi (Şekil 3).



Şekil 4.OSİ Eşik Değer Hesaplanması

Eğri altında kalan alan(AUC)	0,810
p	<0,0001
Eşik değer	>3,307 UA
Duyarlılık	53,33
Özgüllük	100,00

OSİ için eşik değeri $>2,46$ olarak alındığında bu testin duyarlılığı %66,7; özgüllüğü ise %76 olarak saptanmıştır (Şekil 4).

Tablo 9. ROC eğrisine göre belirlenen eşik değerleri eşliğinde serum parametrelerinin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

	TOS>4,31		TAS<1,67		OSİ>3,30	
	n	%	N	%	n	%
YAŞ						
<50	9	56,3	12	75	8	50
>50	19	65,5	21	72,4	16	52,2
p	0,539		0,851		0,739	
OBEZİTE						
YOK	17	56,7	24	80	16	53,3
VAR	11	73,3	9	60	8	53,3
p	0,255		0,153		1	
CA 15-3 U/ml						
NORMAL	27	65,9	30	73,2	22	53,7
YÜKSEK	1	33,3	2	66,7	2	66,7
p	0,258		0,807		0,662	
CEA ng/ml						
NORMAL	27	69,2	28	71,8	23	59
YÜKSEK	1	25	3	75	1	25
p	0,077		0,892		0,193	
CA125						
NORMAL	25	73,5	24	706	27	79,4
YÜKSEK	1	25	4	100	2	50
p	0,048		0,206		0,735	
VİT D ng/ml						
YETERSİZ	20	66,7	20	66,7	16	53,3
DÜŞÜK	2	33,3	6	100	2	33,3
NORMAL	1	25	2	50	1	25
p	0,123		0,174		0,427	
BOYUT cm						
<2 cm	12	57,1	16	76,2	10	47,6
2-5 cm	15	68,2	16	72,7	12	54,5
>5 cm	1	50	1	50	2	100
p	0,708		0,723		0,361	

Tablo 9 (Devamı). ROC eğrisine göre belirlenen eşik değerleri eşliğinde serum parametrelerinin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

	TOS>4,31		TAS<1,67		OSİ>3,30	
	n	%	N	%	n	%
METASTATİK LENF NODU						
YOK	14	58,3	19	79,2	12	50
VAR	14	66,7	14	66,7	12	57,1
p	0,565		0,344		0,632	
EVRE						
EVRE 1	8	61,5	10	76,9	7	53,8
EVRE 2	15	57,7	18	69,2	13	50
EVRE 3	4	100	3	75	3	75
EVRE 4	1	50	2	100	1	50
p	0,426		0,791		0,83	
GRADE						
GRADE 1	11	73,3	13	86,7	9	60
GRADE 2	10	55,6	12	66,7	9	50
GRADE 3	6	75	5	62,5	5	62,5
p	0,468		0,326		0,78	
ER						
YOK	4	40	6	60	3	30
VAR	24	68,6	27	77,1	21	60
p	0,1		0,28		0,94	
PR						
YOK	5	33,3	10	66,7	7	46,7
VAR	23	76,7	23	76,7	24	80
p	0,05		0,475		0,57	
CERBB2						
YOK	17	70,8	18	75	13	54,2
VAR	11	52,4	15	71,4	11	52,4
p	0,203		0,787		0,905	
TSH (µIU/mL)						
DÜŞÜK	4	80	0	0	3	60
NORMAL	23	63,9	22	61,1	20	55,6
YÜKSEK	0	0	1	100	0	0
p	0,31		0,024		0,529	

Hastaların klinikopatolojik parametreleri ile belirlenen cut off eşik değerlerine göre kategorize edilmiş TOS, TAS, OSİ değerlerine bakıldığında:

CA125 değeri yüksek olan 1 hastanın (%25) ve CA125 değeri normal sınırlarda olan 25 hastanın (%73,5) TOS değeri yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde CA125

değeri normal sınırlarda olan hastalarda TOS pozitifliği daha fazladır ($p=0,048$) (Tablo 9).

PR değeri pozitif olan 23 hastanın (%76,7) ve PR değeri negatif olan 5 hastanın (%33,3) TOS değeri yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde PR değeri pozitif olan hastalarda TOS pozitifliği daha fazladır ($p=0,05$) (Tablo 9).

TSH değeri yüksek olan 1 hastanın (%100) TAS değeri düşüktür. (Tablo 9)



6. TARTIŞMA

Dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser meme kanseridir. Meme kanseri tanısı alan hastalarda yapılan tedavilerde yaşanan gelişmeler ileri seviyelere ulaşmış olmasına rağmen meme kanseri etiyojisi henüz yeterli düzeyde aydınlatılmamıştır (Feng et al 2012). Meme kanseri tanısı konulan; klinik evrelerine uygun neoadjuvan, cerrahi, adjuvan tedaviler uygulanan hastalarda sağkalım oranları artmıştır (Julie et al 2011).

Meme kanseri tanısı alan hastaların tedavi ve izlem aşamalarında yön verebilecek prognozu ön görebilecek belirteçlerin bir kısmı tespit edildiği gibi halen bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Sağlıklı insanlarda hücrede bazı reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur ve bunlar antioksidan savunma sistemleri sayesinde yok edilerek fizyolojik şartlarda denge halinde tutulur. Bu dengenin bozulması ile oluşan serbest radikaller yok edilemezse, DNA, lipidler ve proteinler oksidatif hasara uğrarlar (Mill et al 2009). Artan reaktif oksijen ürünlerinin oluşturduğu oksidatif stres, mutasyonu ve onkojenik dönüşümü hızlandırarak DNA hasarı oluşturması sonucu kanser gelişimine neden olabilir (Jackson et al 2001). Ortamda bulunan serbest oksijen radikalleri hücre duvarındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna sebep olur. Oksidatif hasarın en ciddi sonuçlarından biri olan hücrede yapı ve bütünlüğün bozulması sonucu kanser ve birçok hastalığın başlangıcı meydana gelmektedir (Kızıl 2007). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin; metabolik hastalıklar (Feng et al 2016), kronik akciğer hastalıkları (Ha et al, 2010), akciğerin kronik hastalıkları (Petruska, et al 1992), serebrovasküler hastalıklar (Tozzi-Ciancarelli et al, 1997), enflamatuvar barsak hastalıkları (Pravda 2005), mesane kanseri (Gecit ve ark, 2012), renal hücreli karsinoma (Pirinççi ve ark 2016) gibi malign ve kronik hastalıkların patogeneğinde, yenidoğanlarda prematür retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventricüler hemoraji, hipoksik iskemik ensefalopati gibi kısa ve uzun dönem hastalıkların oluşumunda (Saugstad 2001, Dick and Ford 2009) rol aldığı ortaya konmuştur. Yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin meydana getirdiği hücrede hasarların meme

kanseri patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir. (Leung et al 2008, Goswami et al 2009, Feng et al 2012, Lim et al 2012)

Kırkbeş meme kanserli, 46 sağlıklı kadın kontrol grubu ile yaptığımız çalışmamızın serum sonuçları değerlendirildiğinde; TOS ve OSİ değerleri meme kanserli hastalarda, sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. TAS, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak düşüktür. Çin’de Feng ve ark. 2012 ve 2016 yıllarında yaptığı çalışmalarda, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre TOS ve OSİ düzeylerini yüksek, TAS düzeylerini düşük saptamışlardır. Leung ve arkadaşları tarafından 2008’de yapılan çalışmada meme kanserli hastalarda, sağlıklı bireylere göre TOS ve OSİ düzeylerini yüksek saptamışlardır. Meme kanserli ve sağlıklı kadınlar ile yapılan başka çalışmalarda da TAS düzeyleri, meme kanserli kadınlarda daha düşük bulunmuştur (Kim ve ark 2003, Şener ve ark 2006, Pande ve ark 2011, Dias ve ark 2016). Meme kanseri patogenezinde, oksidatif stresin antioksidan/oksidan denge ile potansiyel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (Leung et al 2008, Feng et al 2012, Toy 2012). Artmış reaktif oksijen türevleri biyomoleküllerde oksidatif hasara neden olarak hücresel değişikliklere yol açar ve bunun sonucunda tümörögenезis ve neoplastik transformasyon meydana gelir (Feng et al 2012). DNA hasarının artmasının karsinogeneze katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. İyonize edici radyasyon etkisiyle meydana gelen serbest radikaller, DNA’ya hasar oluşturarak hücre mutasyonuna ve ölümüne sebep olurlar. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolaylıkla etkileşir ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan H₂O₂ membranlardan hızlıca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşır. DNA hasarına, hücre fonksiyonel bozukluklarına ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Bu nedenle DNA serbest radikallerden kolay zarar görebilen önemli bir hedeftir (Cochrane 1991, Portakal ve ark 2000). İnfiltratif duktal karsinomlu hastaların serumlarında ve meme dokularında MDA seviyesinin önemli derecede yükseldiğini ve meme kanserine bağlı olarak serum ve dokuda oksidatif stresin arttığını bildirmişlerdir (Huang ve ark 1999, Portakal ve ark 2000, Wang ve ark 1996). Murrell (1991) serbest oksijen radikalleri kimyasal karsinojenlere benzeterek, bunların meme epitelinde hasar, fibroblastik proliferasyon, epitelyal hiperplazi, hücresel atipi ve sonuçta meme

kanserine yol açabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızın sonucuda bu patofizyolojiyi desteklemektedir.

Sağlıklı bireylerin kendi aralarında TOS, TAS ve OSİ ile yapılan karşılaştırmasında anlamlı bulgulara rastlanılmadı.

Çalışmamızda meme kanserli hastaların tedavi öncesi serum TAS değerleri ile ameliyat sonrası TAS değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Tedavi öncesi TAS değeri yüksek iken tedavi sonrası TAS değerleri de yükselmektedir. Serbest oksijen radikallerinin tümör ilerlemesini ve başlayan hücre çoğalmasını hızlandırabileceği, antioksidan enzimlerin tümör başlamasını ve ilerlemesini inhibe edebileceği ihtimali yüksektir (Larner and Rutherford 1978). Meme kanseri başlangıcında karsinojenlere duyarlı antioksidan sistemde kapasite artışının olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastalarda cerrahi ile tümörün rezeksiyonu, tümörün oluşturduğu oksidatif stresin ortadan kalkması, antioksidant seviyelerde yüksekliği sağlamaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda Neoadjuvan öncesi ve tedavi sonrası TOS ve OSİ değerlerinde belirgin bir fark görülmemiştir. Panis ve arkadaşlarının (2012)'de yaptığı çalışmada doksorubisin (DOX) veya paklitaksel (PTX) alan 90 ileri evre meme kanserli hastanın neoadjuvan kemoterapiden sonraki birinci saatte alınan kalarında oksidatif stres seviyesinin, sağlıklı bireyler ile mukayese edildiğinde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum kemoterapinin etkisi altında artmış lipid peroksidasyon ve nitrik oksit düzeylerine bağlanmıştır. Aynı çalışmada TAS değerlerinde düşme tesbit edilmiş olup bu düşüş azalmış katalaz aktivitesi bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan hastaların kanları preop dönemde çalışılmış olup kemoterapinin oksidatif sistem üzerine olan etkisi kaybolmuştur. Buna bağlı oksidatif sistemde değişim gözlenmemiştir.

Meme kanserli hastaların serum TOS değerleri ile obezite arasında pozitif korelasyon bulundu. Obez hastaların TOS'ları normal kilolu hastalara göre yüksek saptandı. Lim ve ark. (2012) yılında yaptıkları çalışmada obezitede plazma total antioksidan

seviyesinde düşme olduğunu göstermiştir. Marseglia ve arkadaşlarının (2015)'te yaptığı çalışmada obez hastalardaki artmış adipoz dokunun proinflamatuvar sitokin(TNF-alfa,IL-1,IL-6) salınımında artışa, ayrıca artmış serbest yağ asitlerinin sindirimi ile enerji substratlarında akümülyasyonuna ve bunun da artmış peroksizomal ve mitokondriyal oksidasyonda artışa ve böylelikle oksijen radikallerinin birikimine ve antioksidatif kaynakların tükenmesine neden olduğuna dikkat çekmiştir. Bu çalışmalar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Metastazı olan "evre 4" meme kanserli hastaların TOS, OSİ değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ancak TAS değerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Feng ve arkadaşlarının 2012 ve 2016 yıllarındaki yaptıkları çalışmalarda, TOS ve OSİ değerlerini ileri evrelerde yüksek bulmuştur. Leung ve arkadaşlarının 2008 yılında, kolorektal kanserli hastaların dokularında yapılan çalışmada ileri evre kolorektal kanserli hastalarda serum MDA seviyelerinin yükselerek oksidatif stres düzeyini arttırdığını, antioksidan düzeyinin ise düştüğünü göstermişlerdir. Metastatik odaklarda çoğalan hücrelerde metabolizmanın yüksek olması nedeniyle mitokondrial enerji üretiminde yüksek olmasını gerektirmektedir. Mitokondrilerde hızla enerji üretimi esnasında ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri oksidatif stresi arttırmaktadır. Bunun yanında metastatik odakta tümör büyümesi esnasında oluşan enflamatuvar sitokinlerde oksidatif strese artışa neden olmaktadır.

Klinik olarak aksillası pozitif hastaların postop TOS değerleri düşük TAS değerleri ise yüksektir (p=0,030). Aksiller metastaz yapmış hastalarda, aksillasının temizlenmesi ile oksidatif streste azalmayı sağlamaktadır. Nod pozitif iken üretilen reaktif oksijen moleküllerine karşı antioksidan sistem yetersiz kalmaktadır. Aksillanın temizlenmesiyle fazlada üretilen reaktif moleküllerin kaynağı ortadan kalmakla TOS seviyesi düşmekte ve antioksidan sistem üzerindeki baskınlığı sona ermektedir. Önceden oluşan reaktif molekülleri nötralize etmek, etkisini ortadan kaldırmak için antioksidan sistem hızlanmaktadır. Böylece TAS düzeyleri artmaktadır.

Çalışmamızda progesteron reseptör pozitif hastalarda TOS düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Madeddu ve arkadaşlarının (2014)'de 216 meme kanserli östrojen reseptör negatif olan hastalarda TOS değeri arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Bizim çalışmamız ile benzerdir.

Subtiplere göre yapılan değerlendirmede triple negatif bir hastada TOS ve OSİ değerleri diğer subtiplerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Triple negatif meme tümörlerin hızlı büyümesi için gerekli enerji hücresel düzeyde mitokondri içerisinde oksijen harcanarak elde edilir. Oksijenin yıkımı esnasında reaktif oksijen türleri meydana gelir. Hızlı büyüme için gerekli hızlı metabolizma esnasında ortaya çıkan reaktif oksijen ürünleri antioksidan sistemi tarafından aynı hızda ortamdan yok edilemez ve böylece artan reaktif oksijen türleri oksidatif stresi meydana getirir. Bunun sonucunda total oksidatif seviye artar, total antioksidan seviye değişmez. Triple negatif tümörlerde hızlı büyüdüğü için bu tümörlerde de TOS düzeyleri yüksektir. Bu sonuç göstermektedir ki serum TOS ve OSİ değeri yüksek hastalarda prognoz kötü seyredebilir. Literatür araştırmasında benzer çalışmaya rastlanılmadı.

CEA ile TSH arasında pozitif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki vardı. TSH ile çocuk sayısı, tümör boyutu arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu görüldü. Saad-hussein ve ark (2011) hipertiroidik hastalar ile yaptıkları çalışmada hipertiroidik hastalarda reaktif oksijen ürünlerinin arttığını bulmuşlardır. Hipertiroidik hastalarda bazal metabolizmanın hızlanması reaktif oksijen moleküllerinin fazla üretimine neden olmaktadır. Bu durumda antioksidan sistem yetersiz kalmakta ve oksidatif stres oluşmaktadır. Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur.

Lenfatik invazyonu olan hastaların TOS ve OSİ değerleri invazyon saptanmayan hastaların değerlerinden yüksek bulundu. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı değilse de hasta sayısının artırılması ile anlamlı sonuçlar çıkabilir. Oksidatif stresin kanser hücrelerinin invazyonu indüklediği yapılan çalışmalarla ortaya konuştur (Ho et al 2011, Liu et al 2012). Tümör dokusunun agresifliği artıkça oksidatif stresi artırıyor diyebiliriz.

Tümör çapı ile TOS, TAS ve OSİ arasında bir ilişki bulunamamıştır. Happs ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları 35 mesane kanserli hastalarda tümör boyutu ile TAS düzeyleri ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Yapılan bu çalışma bizim çalışmamızla uyumludur.

Yaş, CA 15-3, D vitamini, östrojen reseptör pozitifliği, CerbB2 reseptör pozitifliği grade, tümör boyutu, ekstrakapsüler invazyon ve vasküler invazyon ile TOS, TAS ve OSİ arasından herhangi bir anlamlı ilişki bulunmadı.



7. SONUÇ

TOS ve OSİ meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre belirgin düzeyde yüksek bulundu. TAS, meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre düşük düzeyde bulundu.

Tedavi almadan ölçülen TAS'ı yüksek olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde ölçülen TAS'da yüksek bulundu.

Sağlıklı bireylerin kendi aralarında TOS, TAS ve OSİ ile yapılan karşılaştırmada anlamlı bulgulara rastlanmadı.

Obez hastaların TOS değeri obez olmayan hastalara göre yüksek ölçüldü.

Evre 4 meme kanserli hastaların OSİ değerleri yüksek bulundu. TOS değerleri ise evre 4 meme kanseri hastalarda diğer evrelere göre sınırda anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Klinik olarak aksillası pozitif hastaların postop TOS değerleri düşük TAS değerleri ise yüksektir.

Progesteron reseptör pozitif hastalarda TOS ve OSİ yüksek saptandı.

Triple negatif hastalarda TOS ve OSİ değerleri diğer subtiplere göre yüksek olduğu görüldü.

Lenfatik invazyon olan hastaların TOS ve OSİ değerleri sınırda anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,089$ $p=0,075$).

CA125 değeri normal sınırlarda olan hastalarda TOS pozitifliği daha fazla bulundu.

TOS için belirlenen cut-off değerine göre PR değeri pozitif olan hastalarda TOS pozitifliği daha fazla olduğu saptandı ($p=0,05$).

TSH deęeri dūřuk olan hastalarda, TAS pozitiflięi daha fazla olduęu saptandı.

Yaş, CA 15 3, D vitamini, östrojen reseptör pozitifliği, CerbB2 reseptör pozitifliği, grade, tümör boyutu, ekstrakapsüler invazyon ve vasküler invazyon ile TOS, TAS ve OSİ arasından yapılan korelasyon analizinde herhangi bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak; TOS ve OSİ meme kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre daha yüksek, TAS değeri ise daha dūřuk saptanmıştır. Meme kanserli obez hastalarda ve PR+ hastalarda TOS değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı. Evre 4 meme kanserli hastaların OSİ değerleri, Progesteron reseptör pozitif ve triple negatif hastalarda TOS ve OSİ değerleri yüksek olduğu görüldü. TSH değeri dūřuk olan hastalarda TAS pozitifliği daha fazla olduğu saptandı.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada kadınlarda görülen kanserler arasında en sık görülen kanserdir. Türkiye’de kadınlarda rastlanan tüm kanserlerin yaklaşık %25’ini oluşturur. Sistemik bir hastalık olan meme kanserinde, hastaların evrenlenmesi, prognostik faktörlerin tespit edilmesi önemlidir. Aksiller lenf nodu pozitifliği en kuvvetli prognostik faktördür. Klinik olarak aksillası negatif hastalarda ise prognozu öngörebilen başka belirteçleri bulmak için çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; öncelikle meme kanserli hastalarda Total Anti-oksidan Seviye (TAS), Total Oksidatif Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerlerinin sağlıklı kadınların TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile karşılaştırmaktır. İkincil olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası TAS, TOS ve OSİ değerlerinin farklılığını ortaya koymaktır. Üçüncül amacımız; Neoadjuvan kemoterapi öncesi-sonrası ve ameliyat sonrası bu değerlerin serum seviyelerine bakarak kemoterapinin bu biyolojik faktörlerin üzerinde etkinliğini araştırmak, aynı zamanda bu faktörlerin serum seviyelerinin neoadjuvan kemoterapiye cevabı öngörmede belirteç olup olmadıklarını değerlendirmektir. Diğer bir amacımız ise klinik olarak aksillası negatif hastalarda bu belirteçlerin yüksekliğinin sentinel lenf nodu pozitifliğini öngörmede etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı kliniğinde opere olmuş toplam 45 meme kanseri hastasından ve sağlıklı 46 kadından kan örnekleri toplandı. Neoadjuvan Kemoterapi alan 11 hastada kemoterapi öncesi, preoperatif ve operasyon sonrası olmak üzere 3 defa, kemoterapi almayan hastalarda ise operasyon öncesi ve sonrası kan örnekleri alındı. Bu hastaların serumlarında TAS ve TOS değerleri ölçülerek OSİ hesaplandı. Klinikopatolojik parametreler olarak yaş, vücut kitle indeksi (VKI), obezite, CA15-3, D vitamini düzeyi, metastatik lenf nodu varlığı, tümör çapı, histolojik tip, grade, evre, östrojen ve progesteron reseptörü, cErbB2, subtipleri değerlendirmeye alınmıştır. Veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS 21.0 programında değerlendirildi. Sonuçlarımız non homojen dağılımlı olduğundan dolayı; Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis, Spearman’s korelasyon testi, eşik değerinin belirlenmesinde ROC

grafisinden, klinikopatolojik parametrelerin serum pozitiflikleri ile karşılaştırılması için Ki-kare testinden yararlanılmıştır.

BULGULAR: Kırkbeş meme kanseri hastasının serum değerleri kontrol grubuyla ve klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldı. Meme kanserli hastalarda tedavi öncesi serum TOS, OSİ değerleri sağlıklı kadınlara göre daha yüksek, TAS değerleri ise daha düşüktür. Obez hastaların TAS değerleri normal kilolu hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Progesteron reseptör pozitif, lenfatik invazyon olan ve metastatik meme kanserli hastalarda TOS ve OSİ değerleri, reseptörü negatif, lenfatik invazyonu olmayan ve metastazı olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu. Triple negatif hastamızda TOS ve OSİ değerleri diğer tiplere göre daha yüksekti. Yaş, CA 15-3, D vitamini düzeyi, klinik lenf nodu metastazı varlığı, östrojen reseptör pozitifliği, CerbB2 reseptör pozitifliği, grade, tümör boyutu, ekstrakapsüler invazyon ve vasküler invazyon ile TOS, TAS ve OSİ arasından yapılan korelasyon analizinde herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası, operasyon sonrası TOS, OSİ değerlerinde anlamlı bir farklılık olmamıştır. Bununla birlikte neoadjuvan kemoterapi sonrasında ve cerrahi sonrasında TAS değerleri artmıştır.

SONUÇ: Sonuç olarak meme kanserli hastalarda TOS ve OSİ değerleri sağlıklı kadınlara göre daha yüksek, TAS ise daha düşüktür. Evre 4 ve triple negatif tümörlerde TOS ve OSİ değerlerinin yüksek olması, daha agresif tümörlerde oksidatif stresin daha fazla olduğunu göstermektedir. Kemoterapi ile tümörün küçülmesi ve/veya kaybolması ve cerrahi ile tümörün ortadan kaldırılması TAS değerlerinde yükselmesini sağlamaktadır. TOS, TAS ve OSİ değerleri meme kanserli hastalar ile sağlıklı kadınların ayırımında kullanılabilir bir belirteç olabilir. Bu alanda yapılacak yüksek vöümlü çalışmalar ile birlikte meme kanserindeki prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği ortaya konulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, TAS, TOS, OSI, prognostik faktör

SUMMARY

“OXIDATIVE STRESS PROGNOSTIC VALUE AND IMPORTANCE IN BREAST CANCER”

INTRODUCTION AND AIM: Breast cancer is the most common cancer among women in Turkey and in the world. It constitutes approximately 25% of all cancers in women in Turkey. In breast cancer, which is a systemic disease, it is important to determine the staging of the patients, prognostic factors. Axillary lymph node positivity is the strongest prognostic factor. Clinically, studies have been conducted to find other predictors of prognosis in axillary negative patients. The purpose of this study is; Total Antioxidative Status (TAS), Total Oxidative Status (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) in patients with breast cancer with TAS, TOS and OSI levels of healthy women. Secondary is to differentiate TAS, TOS and OSI values before and after treatment. Our tertiary goal; The aim of this study was to investigate the efficacy of chemotherapy on these biological factors by looking at serum levels of these values before and after neoadjuvant chemotherapy and to evaluate whether serum levels of these factors are predictors of neoadjuvant chemotherapy response predicted. Another aim is to investigate the efficacy of these markers in predicting sentinel lymph node positivity in axillary negative patients clinically.

METHOD AND MATERIAL: A total of 45 breast cancer patients and 46 healthy women's blood samples were collected in the clinic of Sakarya University Training and Research Hospital General Surgery Department. Neoadjuvant Blood samples were taken three times before chemotherapy, preoperative and post-operatively in 11 patients receiving chemotherapy, and before and after surgery in patients who did not receive chemotherapy. TAS and TOS values were measured in the sera of these patients and OSI was calculated. Age, body mass index (BMI), obesity, CA15-3, D vitamene level, presence of metastatic lymph node, tumor diameter, histological type, grade, stage, estrogen and progesterone receptor, cerbB2, subtypes were evaluated as clinicopathologic parameters. The data were evaluated on a computer-based IBM SPSS 21.0 program. Because our results are non homogeneous distribution; Mann-

Whitney-U and Kruskal-Wallis used the Spearman's correlation test, the ROC graph for the threshold value, and the Chi-square test for the comparison of clinicopathologic parameters with serum positivity.

FINDINGS: Serum values of forty-five breast cancer patients were compared with control group and clinicopathologic parameters. In patients with breast cancer, serum TOS and OSI values are higher than healthy women and TAS values are lower before treatment. It was seen that TAS values of obese patients were higher than normal weight patients. In patients with progesterone receptor positive, lymphatic invasion and metastatic breast cancer, TOS and OSI values were higher than patients without negative lymph node invasion and without metastasis. In triple negative patients, TOS and OSI values were higher than the other types. No correlation was found in the correlation analysis between age, CA 15-3, D vitamine level, presence of clinical lymph node metastasis, estrogen receptor positivity, C-B2 receptor positivity, grade, tumor size, extracapsular invasion and vascular invasion and TOS, TAS and OSI. There was no significant difference in TOS, OSI values before and after neoadjuvant chemotherapy and after operation. However, TAS levels increased after neoadjuvant chemotherapy and after surgery.

CONCLUSION: As a result, TOS and OSI values are higher in breast cancer patients than healthy women and TAS is lower in breast cancer patients than healthy women. High levels of TOS and OSI in stage 4 and triple negative tumors indicate more oxidative stress in more aggressive tumors. With chemotherapy, tumor shrinks and / or disappears, and surgical removal of the tumor improves TAS values. TOS, TAS and OSI values can be used as a marker for discrimination between healthy women and patients with breast cancer. The high availability of this area will be demonstrated along with its usefulness as a prognostic marker in breast cancer.

Key Words: Breast cancer, TAS, TOS, OSI, prognostic factor

KAYNAKLAR

- Altan N, Dinçel AS, Koca C. (2006). Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31: 51-56.
- Altunkaynak BZ, Özbek E. (2008). Programlanmış Hücre Ölümü: Apoptoz Nedir? *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 6: 93-104.
- Aruoma OI. (1998). Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants in Human Health and Disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 75: 199-212.
- Atmaca E, Aksoy A. (2009). Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20: 79-83.
- Aydemir B, Sarı EK. (2009). Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2: 56-60.
- Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq B, et al. (2007). Ki67 as Prognostic Marker in Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies Involving 12,155 Patients. *Br J Cancer*, 96:1504–13.
- Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Vina JR, Lluch A. (2010). Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Features, Pathogenesis, Treatment and Current Lines of Research. *Cancer Treat Rev*, 36(3): 206–15.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. (2005). Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy with Trastuzumab, Paclitaxel, and Epirubicin Chemotherapy: Results of a Randomized Trial in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*, Feb 28.

- Cabadak H. (2008). Hücre Siklusu ve Kanser. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9: 51-61.
- Chan SW, Nguyen PN, Ayele D, Chevalier S, Aprikian A, Chen JZ. (2011). Mitochondrial DNA Damage is Sensitive to Exogenous H₂O₂ but Independent of Cellular ROS Production in Prostate Cancer Cells. *Mutation Research*, 716: 40-50.
- Cochrane CG. (1991) Cellular injury by oxidants. *Am J Med.* 91, 23-29.
- Coşkun G, Özgür H. (2011). Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20: 145-158.
- Darendeliler E, Ağaoğlu FY. (2003). Meme Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi. Topuz E, Aydınler A, Dinçer M (Ed.). İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*, 13-33.
- Dias JA, Fredrikson GN, Ericson U, Gullberg B, Hedblad B, Engström G, Borgquist S, Nilsson J, Wirfält E. (2016). Low-Grade Inflammation, Oxidative Stress and Risk of Invasive Post-Menopausal Breast Cancer-A Nested Case-Control Study from the Malmö Diet and Cancer Cohort. *PLOS ONE* July 8, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158959>.
- Dick A, Ford R. (2009). Cholinergic and Oxidative Stress Mechanisms in Sudden Infant Death Syndrome. *Acta Paediatr*, 98:1768-1775.
- Elmore S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35: 495-516.

Ersöz M. (2007). İnsan Meme Kanseri (MCF 7) ve Fare Fibroblast (L-929) Hücre Kültürlerinde Poliakrilik Asidin Toksisitesinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Yıldız Teknik Üniversitesi.

Feng JF, Lu L, Dai CM, Wang D, Yang YH, Yang YW, Liu YS. (2016). Analysis of the Diagnostic Efficiency of Serum Oxidative Stress Parameters in Patients With Breast Cancer at Various Clinical Stages. *Clin Biochem*, 49 (9): 692-698.

Feng JF, Lu L, Zeng P, Yang H, Luo J, Yang Y, Wang D. (2012). Serum Total Oxidant/Antioxidant Status and Trace Element Levels in Breast Cancer Patients. *International Journal of Clinical Oncology*, 17(6):575-83.

Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. (1983). Relation of Number of Positive Axillary Nodes to the Prognosis of Patients with Primary Breast Cancer: An NSABP Update. *Cancer*, 52: 1551-7

Gecit I, Aslan M, Gunes M, Pirincci N, Esen R, Demir H, Ceylan K. (2012). Serum Prolidase Activity, Oxidative Stress, and Nitric Oxide Levels in Patients with Bladder Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 138(5): 739–743.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. (1983). Production of a Mouse Monoclonal Antibody Reactive with a Human Nuclear Antigen Associated with Cell Proliferation. *Int J Cancer*, 31:13–20.

Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. (1989). Oestrogen Receptors in Benign Epithelial Lesions and Intraductal Carcinomas of the Breast: An Immunohistological Study. *Histopathology*, 574-84.

Global Health Estimates, World Health Organization (2013).
<http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html> Erişim

Tarihi: 18/03/2017

Goswami S, Philippar U, Sun D, Patsialou A, Avraham J, Wang W, Di Modugno F, Nistico P, Gertler FB, Condeelis JS. (2009). Identification of Invasion Specific Splice Variants of the Cytoskeletal Protein Mena Present in Mammary Tumor Cells During Invasion in Vivo. *Clin Exp Metastasis*, 26:153–159.

Gök V, Kayacıer A, Telli R. (2006). Hayvansal ve Mikrobiyal Kaynaklı Doğal Antioksidanlar. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2: 35-40.

Green S, Chambon P. (1991). The Oestrogen Receptor from Perception to Mechanism. In: Parker MG. Nuclear Hormon Receptors. *London: Academic Press*, 15-38.

Guarneri V, Conte P. (2009). Metastatic Breast Cancer: Therapeutic Options According to Molecular Subtypes and Prior Adjuvant Therapy. *Oncologist*, 14(7):645–56.

Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. (2010). Oxidative Stress and Antioxidants in Hepatic Pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 16(48): 6035-43.

Halliwell B, Aruoma OI. (1991). DNA Damage by Oxygen-Derived Species. Its Mechanism and Measurement in Mammalian Systems. *Federation of European Biochemical Societies*, 281: 9-19.

Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, Nicholson RI, Griffiths K. (1982). A Prognostic Index in Primary Breast Cancer. *British Journal Of Cancer*, 45(3):361-6.)

- Hekimoğlu A. (2010). Likopenin Antikarsinojenik Etki Mekanizmaları. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 25: 57-62.
- Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JPL. (2003). The Role of Reactive Oxygen Species in Homeostasis and Degradation of Cartilage. *OsteoArthritis and Cartilage*, 11: 747-755.
- Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. (2007). Identification of Conserved Gene Expression Features Between Murine Mammary Carcinoma Models and Human Breast Tumors. *Genome Biol*, 8(5): R76.
- Ho BY, Wu YM, Chang KJ. (2011). Pan TM: Dimeric Acid Inhibits SW620 Cell Invasion by Attenuating H₂O₂- Mediated MMP-7 Ekspresyon via JNK/C-Jun and ERK/C-Fos Activation in an AP-1- Dependent Manner. *Int and J Biol Sci*, 7: 869-880.
- Huang Y, Sheu J, Lin T. (1999) Association Between Oxidative Stress and Changes of Trace Elements in Patients with Breast Cancer. *Clin Biochem*, 32: 131-136.
- Hull MT, Seo IS, Battersby JS, et al. (1980). Signet-Ring Cell Carcinoma of the Breast: A Clinicopathologic Study of 24 Cases. *Am J Clin. Pathol*, 73: 31-5.
- Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. (2001). Mitochondrial DNA Damage and Dysfunction Associated with Oxidative Stress in Failing Hearts After Myocardial Infarction. *Circulation Research*, 88: 529-535.
- Jackson AL, Loeb LA. (2001). The Contribution of Endogenous Sources of DNA Damage to the Multiple Mutations in Cancer. *Mutat Res*, 477(1-2):7-21.

- Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, Reiner G, Krisch K, Kolb R, Spana J, Schemper M. (1981). Tumor Histology And Steroid Receptors In Breast Carcinoma. *Oncologic*, 4: 73-8.
- Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. (1990). DNA Index And S Phase Fraction And their combinations as Prognostic Factors in Operable Ductal Breast Carcinoma. *Cancer*, 66: 331-40
- Julie L, Pamela J, Louise J, Sophie L, Valérie T et al. (2011). Quality-of-Life Measurement in Randomized Clinical Trials in Breast Cancer: An Updated Systemic Review (2001-2009). *J Natl Cancer Inst*, 103:1-54.
- Kızıl M. (2007). Benzo(A)piren Verilen Ratlarda E Vitamini ve Selenyum Kan ve Dokularda Lipit Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Enzimler Üzerine Etkileri (tez). Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Kim SY, Kim JV, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Kim YC. (2003). Changes in Lipid Peroxidation and Antioxidant Trace Elements in Serum of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cancer, 47(2), 126-130.
- King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. (1985). Comparison of Immunocytochemical and Steroid Binding Assays for Estrogen Receptors in Human Breast Tumors. *Cancer Research*, 45: 293-9.
- Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. (1986). An Oestrogen Responsive Element Derived from the 5. Region. *Cell*, 46: 1053-61.
- Larner EH, Rutherford CL. (1978) Application of a microchemical technique to the elucidation of enzyme activity profiles within single human mammary tumors. *Cancer*. 41, 1863-1870

- Leung EY, Crozier JE, Talwar D, O'Reilly DS, McKee RF, Horgan PG, et. al. (2008). Vitamin Antioxidants, Lipidperoxidation, Tumour Stage, the Systemic Inflammatory Response and Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Int J Cancer*, 123(10): 2460-4.
- Lim SH, Fan SH, Say YH. (2012). Plasma Total Antioxidant Capacity (TAC) in Obese Malaysian Subjects. *Mal J Nutr*, 18(3): 345-354.
- Liu Z. Li S. Cai Y. Wang A. He Q. Zheng C. Zhao T. Ding X. (2012). Zhou X: Manganese Superoxide Dismutase Induces Migration and Invasion of Tongue Squamous Cell Carcinoma Via H₂O₂-Dependent Snail Signaling Free *Radic Biol Med*, 53: 44-50.
- Madeddu C, Gramignano G, Floris C, Murenu G, Sollai G, Macciò A. (2014). Role of Inflammation and Oxidative Stress in Post-Menopausal Oestrogen-Dependent Breast Cancer. *J Cell Mol Med*, 18(12): 2519–2529. doi: 10.1111/jcmm.12413.
- Malya F. Ü., Sayek İ. (2013). Sayek Temel Cerrahi, 4th ed., *Güneş Tıp Kitabevleri* Ankara, s.1112
- Mansour EG, Rravdin PM, Dressler L. (1994). Prognostic Factors in Early Breast Cancer. *Cancer*, 74:381–400.
- Memişoğulları R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-39.
- Merino MJ, Livolsi JA. (1981). Signet-Ring Carcinoma of the Female Breast: A Clinicopathologic Analysis of 24 Cases. *Cancer*, 48: 1830-7.

- Mill CP, Chester JA, Riese DJ. (2009). EGFR May Couple Moderate Alcohol Consumption to Increased Breast Cancer Risk. *Breast Cancer London*, 31–38.
- Murrell TG. (1991) Epidemiological and biochemical support for a theory on the cause and prevention of breast cancer. *Med Hypotheses* 36, 389-396.
- Nabholtz JM, Reese DM, Lindsay MA, Riva A. (2002). HER2-Positive Breast Cancer: Update on Breast Cancer International Research Group Trials. *Clin Breast Cancer*, Oct;3 Suppl 2: S75-9. (PMID: 12435291).
- Nayak SB, Yashwanth S, Pinto SM, Bhat VR, Mayya SS. (2005). Serum Copper, Ceruloplasmin, Protein Thiols and Thiobarbituric Acid Reactive Substance Status in Liver Cancer Associated with Elevated Levels of Alpha-fetoprotein. *Indian J Physiol Pharmacol*, 49(3): 341-4.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, et al. (2004). Immunohistochemical and Clinical 78 Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10:5367-5374.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. (2015). Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci.*, Jan; 16(1): 378–400.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. (2015). Oxidative Stress and its Impacts on Intracellular Lipids, Proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (3): 331-336. 01.2015.03.0545/2015

- Özel Y. (2006). Ratlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 5. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı.
- Paik S, Byyant J, Park C et al. (1998). Erb B-2 and Response to Doxorubicin in Patients with Axillary Lymph Node-Positive, Hormone Receptor-Negative Breast Cancer. *J Cancer Inst*, 90: 1361-70.
- Paik S, Shak S, Tang G. (2004). A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 351(27): 2817–26.
- Pande D, Negi R, Khanna S, Khanna R, Khanna HR. (2011). Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Relation to Oxidative Damage and Antioxidant Status in Patients with Breast Cancer. 14(3)181-184.
- Panis C, Herrera AC, Victorino VJ, Campos FC, Freitas LF, De Rossi T, Colado Simão AN, Cecchini AL, Cecchini R. (2012). Oxidative Stress and Hematological Profiles of Advanced Breast Cancer Patients Subjected to Paclitaxel or Doxorubicin Chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, May;133(1):89-97. doi: 10.1007/s10549-011-1693-x. Epub 2011 Aug 3.
- Pazarbaşı A, Kasap M. (2003). Kanser Genetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12: 328-340.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. (2000). Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, 406:747–5.
- Petrek JA. (1995). Axillary Dissection: Current Practice and Technique. *Curr Probl Surg*, 32:267–323.

- Petruska, J. M., Mosebrook, D. R., Jakab, G. J., Trush, M. A. (1992). Myeloperoxidase-Enhanced Formation of (+-)-Trans- 7, 8- Dihydroxy-7,8 Dihydrobenzo[A]Pyrene-DNA Adducts in Lung Tissue in Vitro: A Role of Pulmonary Inflammation in the Bioactivation of a Procarcinogen. *Carcinogenesis*, 13:1075–1081
- Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. (1994). Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. III. Vascular Invasion: Relationship with Recurrence and Survival in a Large Study with Long-Term Follow-Up. *Histopathology*, 24:41–7.
- Pirinççi N, Kaba M, Geçit İ, Güneş M, Yüksel MB, Tanık S, Arslan A, Demir H. (2016). Serum Prolidase Activity, Oxidative Stress, and Antioxidant Enzyme Levels in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Toxicol Ind Health*, Feb; 32(2):193-9. doi: 10.1177/0748233713498924.
- Portakal O, Ozkaya O, Inal ME, Bozan M, Sayek I. (2000) Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem*. 33, 279-284.
- Prat A, Perou CM. (2011). Deconstructing the Molecular Portraits of Breast Cancer. *Mol Oncol*, 5(1):5–23.
- Pravda J. (2005). Radical Induction Theory of Ulcerative Colitis. *World J Gastroenterol*, 11(16):2371-84.
- Rainis T, MaorI, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. (2007). Enhanced Oxidative Stress and Leucocyte Activation in Neoplastic Tissues of the Colon. *Dig Dis Sci*, 52(2): 526-30.
- Reiter RJ. (2000). Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals. *Physiology*, 15: 246-250.

- Saad Hussein A, Hamdy H, Aziz HM and Mahdy- Abdullah H (2011). Thyroid fonctions in paints production workers and the mechanism of oxidative-antioxidant status. *Toxicology and industrial health* 27 257-263 (doi: 10.1177/0748233710386904)
- Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. (1989). Prognostic Factors in Breast Cancer. *Semin Surg Oncol*, 5: 99-102.
- Sarıkaya G. (2011). Alüminyum İle Oluşturulan Sıçan İnce Bağırsak Toksisitesi Üzerinde Melatoninin Rolü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi.
- Saugstad OD. (2001). Update On Oxygen radical Disease in Neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 13:147-153
- Sener DE, Goñnenc, A, Akinci M et al. (2007). Lipid Peroxidation and Total Antioxidant Status in Patients with Breast Cancer. *Cell Biochem Funct*, 25:377–382.
- Sener SF, Lee LH. (2000). Staging of Breast Cancer. In: Singletory SE, Robb GL. *Advanced Therapy of Breast Disease. Philadelphia: BC Decker Inc*, 113-9.
- Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al. (1989). Studies of the Her-2/Neu Proto-Oncogene in Human Breast and Ovarian Cancer. *Science*. 244: 707-12.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. (2001). Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against HER2 for Metastatic Breast Cancer that Overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344:783-792. (PMID: 11248153).

- Solakoğlu Z. (2009). Apoptoz Varlığı ya da Yokluğu bir Hastalık Nedeni. *Klinik Gelişim*, 22: 20-25.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisner S, Johnsen H, et al. (2001). Gene Expression Patterns of Breast Carcinomas Distinguish Tumor Subclasses with Clinical Implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(19):10869–74.
- Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Et al. (2003). Breast cancer Classification and Prognosisbased on Gene Expression Profiles from a Population-Based Study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(18):10393–8.
- Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. (2006). Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade to Improve Prognosis. *J Natl Cancer Inst*, 98(4):262–72.
- Soyalp M. (2011). evresel Asbeste Maruz Kalanlarda Oksidatif Stres Ve Kollajen Metabolizmasının Deđerlendirilmesi. Tıp Fakóltesi, Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, şanlıurfa: Harran Üniversitesi.
- Srivastava D, Mittal RD. (2005). Free Radical Injury and Antioxidant Status in Patients with Benign Prostate Hyperplasia and Prostate Cancer. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20(2):162-5.
- Storz P. (2005). Reactive Oxygen Species in Tumor Progression. *Frontiers in Bioscience*, 10: 1881-1896.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri, Ankara 2016.
- Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. (2000). Serbest Radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi*, 1: 52-58.

- Tavanssol F. (1999). Pathology of the Breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: *Appleton & Lange*, 52-3.
- Toy A. (2012). Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Antioksidan Kapasite Eser Elementler ve Lipit Peroksidasyonu (tez). Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Di Massimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. (1997). Oxidative Stress and Platelet Responsiveness in Migraine. *Cephalalgia*, 17: 580- 584.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. (2002). Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2 over Expressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 20:71926.
- Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, Andrade M, Li D. (1996). Lipid Peroxidation-Induced Putative Malondialdehyde-DAN Adducts in Human Breast Tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5: 705-710.
- Waris G, Ahsan H. (2006). Reactive Oxygen Species: Role in the Development of Cancer and Various Chronic Conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 5: 14-22. 68
- World Cancer Research Fund International, Breast Cancer Statistics 2012. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics> Erişim Tarihi: 18/03/2017
- Yerlikaya A, Dokudur H. (2009). Protein Yıkımının Önemi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35: 93-99.

Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. (2010). Ki67 In breast cancer: prognostic and Predictive Potential. *Lancet Oncol*, 11:174–83.

Yokuş B, Çakır DÜ. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1: 7-18.

Young IS, Woodside JV. (2001). Antioxidants in Health and Disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54: 176-186.



ÖZGEÇMİŞ

AdıSoyadı: İsmail ZENGİN
Doğum Yeri/Tarihi: Afyonkarahisar/ 09.09.1981
Medeni Durumu: Evli
Görev Yeri: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yabancı Dil: İngilizce
E-Posta Adresi drebzengin@gmail.com

Tarih	Eğitim
1996-2000	Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi
2000-2007	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

	Akademik Ünvanları
2009-Devam Ediyor	Asistan Doktor

İş Tecrübesi

2007-2009	Suruç 14 Nisan Sağlık Ocağı/ Şanlıurfa
2009-2010	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi
2010-2011	Sapanca Devlet Hastanesi Acil
2011-2013	Sakarya Küpçüler Aile Sağlığı Merkezi
2013-Devam Ediyor	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi