

T.C.
GAZI UNIVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTUSU
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ VAKALARINDA MALONDIALDEHİT (MDA)
TAYINI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz.Aymelek GÖNENC

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Bolkan ŞİMŞEK

ANKARA - 1994

Yüksek lisans dönemi süresince gerek tez konumun belirlemesi, gerek çalışmamın yönlendirilmesi ve gerekse diğer konularda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Hocam Prof.Dr.Bolkan ŞİMŞEK'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında her konuda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve destek olan Sayın Hocam Doç.Dr.Meral TORUN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hasta serumlarının toplanmasında yardımcı olan Demetevler Onkoloji Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı sorumlusu Dr.Biyolog Haluk SARGIN'a, kontrol serumlarının toplanmasında yardımcı olan Refik Saydam Hifzısıhha Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarından Uzm. Biyolog Guler AYDIN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarımın spektrofloreometre ile ilgili bölümünde yardımlarını gördüğüm Prof.Dr.Adnan MENEVSE, Prof.Dr.Sevda MENEVSE ve Arş.Gör.Melahat ULKUER'e teşekkür ederim.

Her konuda değerli yardımlarını gördüğüm arkadaşlarım Arş.Gör.Sevgi YARDIM, Arş.Gör.Yeşim ÖZKAN ve Arş.Gör.Aysun BOZKIR'a en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

Grafik çiziminde yardımcı olan Analitik Kimya Anabilim Dalı Arş.Gör.Cemal ÖREN'e ve şekil çiziminde yardımını gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Arş.Gör.Tijen ÖNKOL'a teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteklerini ve anlayışlarını gördüğüm eşim Bahadır GÖNENC'e ve tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez dönemin süresince yardımlarını esirgemeyen diğer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında büyük özveri ile çalışan Sayın Nurten AYGAN'a teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No

I. GİRİŞ VE AMAC	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. MEME KANSERİ	3
II.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	3
II.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular	6
II.1.3. Tanı ve Tedavi	9
II.1.4. Meme Kanseri Türleri	11
II.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	15
II.2. SERBEST RADİKALLER	36
II.2.1. Serbest Radikal Hasarına Karşı Hücresel Savunma	40
II.2.2. Lipit Peroksidasyonu	46
II.2.3. Lipit Peroksidasyonunun Ölçümü	51
II.2.4. Lipit Peroksidasyonu ile Kansere İlişkisi	57
III. MATERYAL VE YÖNTEM	63
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	63
III.2. KULLANILAN ARAC VE GEREÇLER	63
III.3. KULLANILAN CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ	63
III.4. KULLANILAN HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AİT ÖZELLİKLER	64
III.4.1. Hasta Grubu	64
III.4.2. Kontrol Grubu	64
III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER	64

III.5.1. Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini Yöntemi	64
III.5.1.1. Standart Grafiginin Cizilmesi...	66
III.5.1.2. Serumda MDA Miktar Tayininin Yapılışı	69
III.5.2. Serum MDA Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği	70
III.5.3. Yöntemin Doğruluğu ve Verim Hesabı	70
III.5.4. Serum MDA Tayin Yöntemindeki Çalışma Standart Konsantrasyonları için Saptanabilirlik	71
III.5.5. Serum MDA Tayin Yönteminde Kullanılan Eksitasyon ve Emisyon Dalga Boylarının Seçimindeki Doğruluğun Gösterilmesi	74
III.5.6. Kolesterol Miktar Tayini	78
III.5.7. Trigliserit Miktar Tayini	78
III.5.8. Urik Asit Miktar Tayini	79
III.5.9. Albumin Miktar Tayini	80
IV. BULGULAR	81
V. TARTIŞMA VE SONUC	106
VI. ÖZET	123
VII. SUMMARY	125
KAYNAKLAR	127
ÖZGEÇMİŞ	136

I. G I R I S V E A M A C

Kanser, normal dokuların gelişmesini aşan, normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini meydana getiren uyarının yokolması durumunda bile aşırı seyrinde devam eden bir doku kitlesi olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda mortaliteye neden olan kanserlerin başında meme kanseri gelmektedir. Meme kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 22'sini teşkil eden ve 18 kadında bir görülen kanser türüdür¹. Erken tanı prognozu doğrudan etkilediği için asemptomatik kadınlarda meme tümörlerinin tanınması çok önemlidir. Meme kanserinde gelişme süresi çok uzun olduğundan, bir çok vakada ilk malign hücrenin ortaya çıkmasından 1 cm çapında bir hacme ulaşmasına kadar 7-8 senelik bir zamanın ve 30 bölünmenin gerekli olduğu hesaplanmıştır². Yapılan çalışmalarda erken dönemde teşhisi konan ve tedaviye başlanan hastalarda kısa sürede tedavi sonuçlarının alındığı ve hastalığın fazla yayılmadan ölüme geçildiği kaydedilmektedir^{3,4}.

Serbest radikaller endojen olarak normal metabolik reaksiyonlarla veya ekzojen olarak sigara dumanı, hava kirlenmeleri ve indirekt olarak radyasyona maruziyet, bazı solventler, ilaç ve pestisitlerin metabolizması sonucu üretilebilmektedirler⁵. Oldukça reaktif moleküller olan serbest radikaller, hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitleri ile veya DNA'daki nükleotitler ve proteinlerdeki kritik sülfhidril bağları ile reaksiyona girerek doku hasarına neden ola-

bilmektedirler. Doku hasarının derecesi serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır⁶. Lipit peroksidasyonu, hücre membranının fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipit hidroperoksitlerini oluşturduğu kompleks bir yoldur. Yağ asitlerinin ve membran lipitlerinin peroksidasyonunun ölçümü için çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bu metotlardan biri de tiyobarbitürik asit testi olup, bu test peroksidize lipit sistemindeki serbest malondialdehit (MDA) miktarını ölçmektedir⁷. Araştırmacılar malondialdehit tayin etmek suretiyle lipit peroksit düzeylerindeki değişikliği belirlemenin, kanseri erken teşhis etmede önemli bir gösterge olabileceğini bildirmektedir^{8,9}.

Bu çalışmada meme kanserli vakalarda, serum malondialdehit tayinleri üzerinden lipit peroksidasyonunun ne şekilde bir değişiklik göstereceğini belirlemek suretiyle, bu parametrenin teşhisteki göstergelik geçerliliğini teyit etmeyi amaçladık.

II.G E N E L B İ L G İ L E R

II.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %22'sini teşkil eden ve 18 kadında bir (%5.5) görülen bir kanser türüdür¹. Kadınlarda en çok mortaliteye neden olan kanserlerin başında meme kanseri gelir. Yakın zamana kadar mortaliteye ilk neden olarak meme kanseri gösterilmekteydi, ancak kadınlarda akciğer kanseri sıklığındaki artış meme kanseri mortalitesini birinci sıradan düşürmüştür¹⁰.

Özellikle meme kanseri konusunda tedavi olanaklarının ve koruyucu çalışmaların yüksek düzeyde olmasına rağmen yıllık mortalite oranları sabit kalmaya devam etmektedir. Bu durum kadınların ortalama yaşam sürelerinin artmasına bağlı olarak riskin de artması şeklinde yorumlanmaktadır^{3,10,11}.

II.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri nedeniyle meydana gelen ölüm oranları dünyanın çeşitli ülkelerinde başka başka olup, gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek bulunmaktadır. Üstelik aynı ülkede gelir düzeyi yüksek gruba dahil olan kadınlardaki ölüm oranı, gelir düzeyi düşük olan kadınlara göre daha fazladır. Gelir düzeyi yüksek olan kadınlar arasında 20 yaşından önce doğum yapanların çok az olduğu ve

yine bu kadınlar arasında ikiden fazla çocuğa sahip olan birey sayısının çok düşük olduğu da bildirilmektedir^{11.12.13}.

Meme kanseri erkeklerde nadir olarak görülür, bu insidans kadınlardaki oranın %1'i kadardır¹⁴.

Bütün kanserler gibi meme kanserinin de etiyolojisi günümüze kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Risk faktörü olarak genetik, hormonal, çevresel, sosyoekonomik ve fizyolojik faktörler sorumlu tutulmuştur.

Meme kanseri 20 yaşın altındaki kadınlarda çok seyrek görülür. 25 yaşından sonra artmaya başlar. Menopoza giriş devresi olan 45-55 yaşları arasında artış oranında bir duraklama görülür ve 55 yaşından sonra insidans hızla yükselir^{10.15}.

Meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerindeki kadınlarda en yüksek, Güney Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde orta seviyede, Afrika ve Asya ülkelerinde en düşük olarak belirtilmiştir¹³.

Genetik faktörün etkili bir biçimde rol oynadığı hastalıklardan biri de meme kanseridir. Olumlu aile anemnezine sıklıkla rastlanır. Bir meme kanserli kadının anne veya yakınlarından birinin veya bir kaçının meme kanseri geçirmiş olduğu tespit edilebilir. Ayrıca meme kanserine yakalanmış bir kadının kızlarında hastalığın ortaya çıkma ihtimali diğer kadınlara oranla beş kat daha fazladır^{16.17}. Bir memesi kanser nedeni ile tedavi edilmiş kadınların diğer memelerin-

de yeni bir kanser ortaya çıkma olasılığı birinci kanser çıkma riskinden beş kat daha fazladır^{2.16}. Ayrıca 50 yaşın altında olup kendisinde daha önceden meme kanseri tespit edilen bir kadında ikinci kez meme kanseri çıkma olasılığı her yıl % 0.7 civarında artabilmektedir¹¹. Annelerinde menopoza önce bilateral meme kanseri olan kadınlar en yüksek risk taşıyan grubu oluşturmaktadır. Bu kadınların % 50'si meme kanseri olma riski taşımaktadır^{2.3}.

Menarş yaşı 12'den küçük olanlar ve menopoza yaşı 50'den büyük olanlar risk altında bulunmaktadır. Menarştan menopoza kadar devam eden yaşamın cinsel olgunluk süresinde menstruasyon siklusu sırasındaki östrojen yükselmelerine aşırı maruziyetin, meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir^{10.14.18}. Aynı sebepten dolayı ilk doğum yaşının geç olması, nulliparite, geç evlilik ve evlenmeme durumu da riski arttırıcı faktörlerden kabul edilmektedir^{10.19}.

İlk doğum yaşı 30'dan büyük olanlarda risk artar. Nullipar kadınlarda multipar kadınlara göre risk daha fazladır¹³.

Endometriyum veya over kanseri olanlarda meme kanseri riski, meme kanseri olanlarda endometriyum veya over kanseri riski bir kat daha fazladır^{17.19}.

Obesite, adipoz dokudaki östrojen sentezini arttırdığı düşünüldüğü için risk faktörü olarak ele alınmaktadır²⁰.

Memede benign hastalıkların bulunuşu da bir risk faktörüdür. Kistik hastalıklı kadınlarda meme kanseri görölme sıklığı, genel kadın popölasyonuna göre iki kat daha fazladır. Bu nedenle daha önceden tespit edilmiş benign meme hastalığının (BMH) dikkate alınması gerekmektedir^{21.22.23}.

Diyetle alınan yağın miktarı ve cinsi meme kanseri riskini arttırmaktadır. Gelişmekte olan Ülkelerde ve doğu Ülkelerinde batı Ülkelerine göre daha düşük meme kanseri oranlarının görölmesi, Ülkede kişi başına düşen yağ tüketimi ve bu tüketimin yaş ile ilişkisine bağlanmaktadır²⁴⁻²⁷.

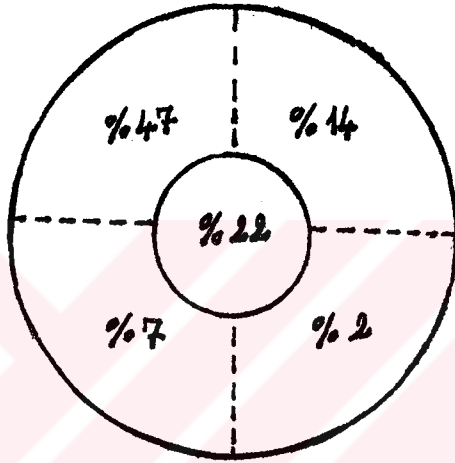
Meme kanseri gelişmesinde virusların rolü olabileceği bildirilmiştir. Deney hayvanlarında meme kanseri ajanı olarak bir virus (Meme tümör virusu-MTV) saptanmıştır. Ancak bu virusun etkisi genetik yatkınlık ve endokrin faktörlere bağlıdır. Kadınlarda virus geçişi gösterilememiştir^{1.14}.

Radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini önemli ölçüde arttırabilmektedir^{2.13.16}.

II.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Meme kanserinin başlangıcı sinsidir. Hastaların % 80'inde ilk klinik bulgu bir kitledir. Çoğu kez ağrısız ya da hafif ağrılı olan kitle hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Çapı 1 cm dolayındaki bu tümörü hasta kendi bulabilir. Çapı 1 cm'den küçük olanlar ise daha nadir olarak mamografik taramalar sırasında ortaya çıkabilmektedir. Genel-

likle kenarları düzensiz, hareketi sınırlı ve serttir. Memede ağrıdan başka cilt değişikliği, meme başında akıntı, retraksiyon veya erozyonun varlığı tanı için önemli ipuçları olabilir. Meme kanseri sol memeyi sağ memeye oranla daha sık tutar. Hastaların %4-10'unda iki taraflı tümör gelişir. Tümör, vakaların %47'sinde üst-dış, %14'ünde üst-iç, %7'sinde alt-dış, % 2'sinde alt-iç kadranda, % 22'sinde de subareolar bölgede yer alır(Sekil 1)¹.



Sekil 1: Meme kanserinin kadranslara göre dağılımı

Ele gelen kitlenin kanser olabileceğini düşündüren tek ve en değerli bulgu olan deri rekraksiyonu, hastaların % 80'inde oluşabilir. Retraksiyonu görebilmek için tümürlü bölge iki parmak arasında gevşetildiğinde, derideki belirgin çöküntüler ortaya çıkar. Bu çöküntüler kanser nedeni ile Cooper ligamanlarının kışalmasından ileri gelir. Zamanla tümör büyümeye ve çevresindeki dokulara doğru yayılmaya başlar. Subareolar bölgede yer alan kanserlerde meme başı içeri çekilir. Memenin üst-dış ve üst-iç kadranslarının

kanserlerinde meme başı kitleye doğru çekilebilir. Tümör hücreleri Cooper ligamanlarındaki lenf damarlarında ilerleyen derinin yüzeysel lenf damarlarına ulaşır. Bu damarları tıkamaları sonucunda lenfödem meydana getirirler. Deride ödem, kızarıklık, nodül veya ülserasyon, göğüs duvarına yapışıklık, belirgin aksillar ve supraklaviküler lenf bezleri hastalığın ilerlemiş olduğunu gösterir^{3.14.19}.

Meme kanseri metastazlarını daha çok lenfatik yayılma ile yaparlar. Lenf bezleri yayılan kanser hücreleri için bir süzgeç görevi yapar. Aksilla lenf bezlerinden kaçabilen tümör hücreleri supraklaviküler lenf bezlerine gider. Buradan da venöz dolaşıma katılır. Tümör hücreleri 2. ve 3. kosta aralığında bulunan iç meme lenf bezlerine de yayılabilir. Böylece mediyasten lenf bezleri hastalığa dahil olabilmektedir. Lenf bezi metastazı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki vardır. Aksilla lenf bezlerinde metastaz yoksa beş yıllık yaşam süresi % 80'in üzerindedir. Oysa metastaz olanlarda aynı süreye erişme şansı % 40'a düşmektedir. Supraklaviküler lenf bezi metastazı olanlarda ise beş yıllık yaşam süresi %10'u geçmez^{1.2}. Kan yolu ile metastazlar hastalığın geç devrelerinde görülür. Tümör hücrelerinin genel kan dolaşımına katılmaları ya doğrudan kan damarları içine girmeleri ya da bölgesel ve uzak lenf bezleri grubunu aşip duktus torasikusa dökülmeleri ile olur. Kan dolaşımındaki kanser hücreleri yerleşme yönünden sıklık sırası ile akciğer, kemikler (lomber vertebralar,

pelvis kemikleri, femur, dorsal vertebralar, humerus), karaciğer, böbreküstü bezleri, beyin ve overler gibi organları tutar (Tablo I)²⁸.

Tablo I: Meme kanserinin metastaz yaptığı yerler ve metastaz sıklığı

Metastaz yeri	%
Akciğer	41.2
Kemik	26.7
Karaciğer	16.8
Beyin	9.2
Abdominal	6.1

II.1.3. Tanı ve Tedavi

Meme başı ve deri retraksiyonu, hasta taraftaki meme başının önden bakıldığında daha yüksekte görülmesi (Forgue belirtisi), göğüs duvarına yapışan tümörün kol itilmeye çalışıldığında memenin oynamasına engel olması (Tillaux belirtisi) ve lenfödem gibi belirtiler gösteren meme kanserini tanımak kolaydır. Ancak önemli olan, belirtiler ortaya çıkmadan kanseri teşhis etmektir. Çünkü tedavideki başarı erken teşhise bağlıdır. Kesin tanı ise biyopsi ile konabilir. Bu amaçla genel veya lokal anestezi altında biyopsi alınır ve tedavi biyopsi sonucuna göre konur. Tanı konulduktan sonra tedaviyi planlamak amacıyla, hastalığın klinik evresini belirlemek çok büyük bir önem taşır¹. Günümüzde en sık kullanılan klinik evreleme Enternasyonal Kanser Savaş Birliği'nin (I.U.A.C.) sistemidir¹⁶.

- T- Primer tümör
T₀- Memede görülebilir bir tümör yoktur.
T₁- Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den küçüktür. Deri sağlamdır. Tümör Paget tipi ise lezyon sınırlıdır.
T₂- Tümör 2 cm'den büyüktür. Deride çekilme yapmıştır veya meme başı retraksiyonu vardır. Pektoral kaslara veya göğüs duvarına infiltrasyon yoktur.
T₃- Tümörün büyüklüğü ne olursa olsun, deri infiltrasyonu, ülserasyon, deride portakal kabuğuna benzer bir görünüm, deri ödemi, pektoral kaslara veya göğüs duvarına infiltrasyon olur.
N- Bölgesel lenf bezleri.
N₀- Palpe edilebilen homolateral aksiller lenf bezi yoktur.
N₁- Koltukaltı lenf bezlerinin palpe edilebilmesi, ancak etrafa yapışık olmaması.
N₂- Palpe edilebilen lenf bezlerinin birbirine ya da etrafındaki dokulara yapışık olması.
M- Uzak metastaz.
M₀- Uzak metastazın olmaması.
M₁- Klinik ve radyografik olarak uzak metastazların varlığı.

Meme kanseri dört evreden oluşur:

Evre I - T₁N₀M₀:T₂N₀M₀

Evre II - T₁N₁M₀:T₂N₁M₀

Evre III - T₃N₀M₀:T₃N₁M₀
T₃N₂M₀:T₁N₂M₀
T₂N₂M₀ ve T₂ veya T₃'ün N₂ ve M₀ ile olan bütün biçimleri.

Evre IV - M₁'in bulunduğu bütün biçimler.

Tedavi yönteminin seçiminde hastalığın yayılma derecesi, hastanın genel durumu ve uygulanan tedavi biçiminden sonra metastazların ortaya çıkması gözönüne alınır. En etkili tedavi olan cerrahi tedavisinde başarılı olmak için hastalığın, ameliyatla çıkarılması mümkün olan dokulardan daha ileriye yayılmamış olması gereklidir. Ameliyatı kabul etmeyen erken dönem meme kanserlilere ve cerrahi tedavi görmüş olan meme kanserlilere radyoterapi tedavisi uygulanabilmektedir. Meme kanserinin tedavisi için çeşitli

endokrin bezlerin çalışmalarını ortadan kaldırmak veya dışarıdan ek hormon vermek suretiyle uygulanan hormonoterapi diğer bir tedavi yöntemini oluşturur. Hormonoterapi genellikle cerrahi tedavisi ve radyoterapiden sonra destekleyici bir öneme sahiptir. Uygulanacak hormon tedavisinde hastanın premenopoz veya postmenopoz döneminde bulunmasının büyük önemi vardır. Menapoza girmemiş kadınlarda ilk adım overlerin çıkarılmasıdır¹⁹.

Her çeşit radikal ya da palyatif tedavi aracının denenerek sonuç alınmadığı vakalar ile genel durumun cerrahi girişimlere izin vermediği hastalar kemoterapi için aday sayılır. Kemoterapi uygulanan hastalar:

- Hızlı büyüyen tümörlü hastalar,
- Lenfatik akciğer metastazları ve yaygın karaciğer tutulması olan hastalar,
- Tümörün primer ve sekonder olarak, hormonal tedaviye direnc gösterdiği hastalardır.

Meme kanserinin tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçların başlıcaları Metotraksat, 5-Florourasil, Nitrojen mustard ve Etilenenimin'dir²⁰.

II.1.4. Meme Kanseri Türleri

Meme kanserlerinin % 95'i duktal epitelden, % 5'i acinar epitelden çıkar^{10.14}. Tümörün genel özelliklerini, büyümenin kanallar içinde olup olmaması, yaptıkları bağ

dokusu ve mûsinin miktarı, hücre tipleri ve infiltrasyon yetenekleri belirler. Bu nedenle tümörün bütün özelliklerini içine alacak bir sınıflandırma yapmak imkan dışıdır. Ayrıca aynı kökenli meme kanserlerinin morfolojik özellikleri birbirinden farklı olabilir. Meme kanserlerinde hakim olan hücre tipine dayanarak histolojik yapısını kaynak alan çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Foote ve Stewart'ın yaptığı sınıflandırmaya göre meme kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırılır¹:

A. Paget Hastalığı

Intraduktal bir kanser sözkonusudur, fakat tümör derindedir. Meme başı epitelinde yüzeysel erozyon ve ülserasyon bulunur. Kaşınma, yanma belirtileri bulunduğu için yanlışlıkla meme başı ekzaması teşhisi konur. Lezyonlu deriden alınan kesitlerde epidermiste berrak, hidropik, özgün "Paget" hücreleri görülür. Meme başı, areola epidermisi ve etrafındaki deriye yavaş bir yayılım gösterir. Daha sonraki dönemde tümör hızla yayılarak genel bir meme kanseri oluşturur^{14.16}.

B. Meme Kanallarının Kanserleri

1. İnfiltratif Olmayanlar:

Kanallar içerisinde büyüyen bu tümörler bazal membranı aşamazlar. Intraduktal papillomlar ve duktal epitel hiperplazilerinin habisleşmesi ile oluşurlar^{1.14}.

2. Infiltratif Olanlar:

a) Papiller Kanser: Meme kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturur. Başlangıçta kanallar içinde büyüyerek bütün bir meme segmentinin kanal sistemine yayılır. Daha sonra meme dokusunu işgal ederek, sınırları belirli olan bir veya daha çok sayıda kistik kitleler meydana getirir. İlk belirti meme başındaki kanamadır^{1.19}.

b) Komeda Kanser: Bu tip, meme kanserlerinin %5'ini oluşturur. Klinik olarak palpe edilebilen bir kitle ya da duktal bazal membranları ve alttaki meme dokusunu invaze etmeden büyüme eğilimi gösteren duktal epitelin proliferasyonunun yol açtığı meme içerisindeki ip gibi kordonlar şeklinde kendini gösterir¹⁰.

c) Skiröz Kanser: Meme kanserlerinin %78'ini oluşturur. Klinik olarak yalancı sınırlı, çapı seyrek olarak 3-4 cm'nin üzerinde ve taş gibi serttir. Sert olmasından ötürü skiröz kanser adı verilmiştir. Histolojik olarak lezyon, yoğun fibröz stroma ve bunun içinde yayılma gösteren yuvalar veya kordonlar oluşturmuş tümör hücrelerinden meydana gelmiştir^{10.14}.

d) Medüller Kanser: Meme kanserlerinin %5'ini oluşturur. Kapsüllü olmaları, meme dokusu içinde kolaylıkla hareket etmeleri ve menopozdan önce görülmeleri nedeniyle fibroadenomlara ve kistlere çok benzer. Lenf yollarını geç tutar ve vakaların %40'ında koltukaltı lenf bezlerinde metastaz yapar¹⁴.

e) Kolloid Kanser: Meme kanserlerinin %2'ini temsil eder. Hücre içi ve dışı mukus yapımı ile karakterizedir. Bu lezyonlar oldukça büyük, jelatin kıvamında, gri-mavi kitlelerdir. Klinik görünümleri ve prognozları yönünden medüller kanserlere çok benzerler^{1.14}.

C. Meme Lobüllerinin Kanserleri

1. İnfiltratif Olmayanlar:

Meme kanserlerinin %5'i asinoslardan köken alır. Üst-dış kadranda ve areolaya yakın kısımlarda görülür. Başlangıçta lobül içerisinde sınırlı kalır ve belirli bir kitle meydana getirmez, zamanla hasta lobül genişler. Yavaş büyüyen kanserlerdir^{10.14.19}.

2. İnfiltratif Olanlar:

Kötü sınırlı ve genellikle lastik silgi kıvamındadır. Meme kanserlerinin %5-10'unu oluştururlar. Seyrek rastlanmalarına rağmen iki taraflı olma sıklığının fazla olmasından ötürü bu kanserler önemli kabul edilirler^{14.19}.

D. Seyrek Görülen Kanserler

1. İnfilamatuvar Kanserler:

Meme kanserlerinin % 4'unu oluştururlar. Bazı olgularda, meme kanseriyle birlikte veya kanser oluşumundan bir süre sonra memede iltihap belirtileri ortaya çıkabilir. İltihap belirtilerine lenfatiklerin kanser hücreleriyle tıkanması ve konjesyon neden olur. Kanser hücreleri lenfatik boşluklarda ve venalarda çoğalarak meme içine hızla yayılırlar. Prognozları kötüdür¹⁴.

2. Epidermoid Kanserler:

Çok seyrek görülür. Metaplazi ile skuamöz epitele dönüşen kanal epitelinden çıkar¹.

3. Adenoid Kistik Kanserler:

Son derece az görülür ve metastaz özelliği yoktur¹.

II.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Malign tümörlerin çoğunda olduğu gibi meme kanserinin de etiyolojisi iyi anlaşılamamıştır. Bununla birlikte tümörün gelişmesinde az veya çok rolü olan sayısız faktör belirlenmiştir. Meme kanseri için risk faktörleri kişiye ait ve çevresel orjinli olarak sınıflandırılabilir^{12,30,31}. Kişiye ait risk faktörleri yaş, ırk, kuatelet indeksi, ilk doğum yaşı, bebek emzirme süresi, menarş yaşı, menopozal durum, menopoz yaşı, ailede meme kanseri anamnezinin bulunması, benign meme hastalığının varlığı, medeni durum, doğum yapma ve doğum sayısıdır. Çevresel risk faktörleri ise dış kaynaklı etkileri içeren diyet, sosyoekonomik düzey, meslek, yaşanılan bölge, yaşanılan kesimin köy veya şehir olması, alkol ve sigara kullanımı ile stres gibi faktörlerdir.

Meme kanseri için bazı risk faktörleri Tablo II'de gösterilmiştir¹³.

1. Menarş (ilk menstruasyon) yaşı: Doğumdan pubertenin başlangıcına kadar inaktif durumda olan overler pubertede endokrin etkinlik kazanırlar. Bu etkinlik 1-2 yıl

düşük düzeyde olup vücudun kadınınkine uyacak bir profil almasına yardım eder. Daha sonra ise östrojen salgılanması sıklık bir nitelik kazanır. Siklusun sonunda menstruasyon denilen endometriyum dökülmesi ve uterus kanaması olur³².

Tablo II. Meme Kanseri Risk Faktörleri

FAKTÖR	YÜKSEK RİSK	DÜŞÜK RİSK
Medeni durum	Bekar	Evli
Menarş yaşı	Erken	Geç
İlk tam gebelik yaşı	30 ve yukarısı	20 ve altı
Postmenopozal kadının vücut yapısı	Obez	Zayıf
İrk	Beyaz	Siyah
Menopoz yaşı	Geç	Erken
Ooforektomi	-	+
Premenopozal bilateral meme kanserinin aile anamnezi	+	-
Bir memede kanser anamnezi	+	-
Fibrokistik hastalık anamnezi	+	-
Over veya endometriyumda primer kanser anamnezi	+	-
Doğum yeri	Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa	Asya, Afrika
Yaşanılan kesim	Şehir	Köy
Sosyoekonomik düzey	Yüksek	Daha düşük
Göğüsün radyasyona maruziyeti	Önemli derecede	Çok az

Menarş yaşının erken olması meme kanseri için relatif bir risk faktörü olarak görölmektedir^{12.13.21.30}. Menarş yaşı ile ilk tam gebelik arasındaki süre arttıkça, endojen östrojenlere maruziyet süresi arttığından dolayı, risk artar^{10.18}. Menarş yaşı 12'den küçük olanlar, 12 yaşından büyük olanlar ile karşılaştırıldığında daha fazla risk altındadırlar^{19.33.34}.

2. Menopozal durum:Kadınlarda menopoz öncesinde ve gebelik dışında vücuttaki ana östrojen hormonu östrodiooldür. Bu madde kısmen östron'a dönüşür. Bunlardan oluşan üçüncü östrojenik hormon olan östriol'un östrojenik etkinliği en azdır. Bu üç östrojen hormonunun büyük kısmı overlerde sentez edilirler.

Premenopozal dönemde vücutta oluşan östronun %75'i overlerden, %25'i over dışı kaynaklardan (plasenta, adrenal korteksi, testisler ve başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular) gelir. Postmenopozal kadınlarda ise östrojenlerin ana kaynağı adrenal korteksinden salgılanan androstenedion-dan oluşan östrondur³².

Postmenopozal kadınlarda bazı seks hormonlarının plazma düzeyleri (ng/dL) premenopozal değerleri ile karşılaştırmalı olarak Tablo III'te gösterilmiştir³².

Tablo III: Menopozal duruma göre kadınlardaki bazı seks hormonlarının plazma düzeyleri (ng/mL)

	Premenopozal*	Postmenopozal*
Östrodiol	5 ± 0.5	1.3 ± 0.1
Östron	8 ± 1.0	2.9 ± 0.2
Progesteron	47 ± 3.0	17 ± 2.0
Testosteron	32 ± 2.0	25 ± 3.0
Androstenedion	150 ± 10.0	60 ± 1.0

* $\bar{X} \pm SH$

Premenopozal durum ile postmenopozal durum karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu gözlenir^{2,12,13,21}.

3. Menopoz Yaşı: Kadınlarda yaşlanmaya bağlı olarak overlerden siklik hormon salgısının belirgin şekilde azalması ve menstrüel siklus ile menstrüel kanamanın irreversibl şekilde durması menopoz olarak adlandırılır. Menopoz yaşı arttıkça meme kanseri riskinde de artış olmaktadır^{3,4,12,13,21}. 50 yaşından sonra menopoza giren kadınlarla 50 yaşından önce menopoza girenler karşılaştırıldığında riskte %30 oranında azalma gözlenmiştir. Aynı koruyucu etkiye 45 yaşından önce bilateral ooforektomi sonucu erken menopoza giren kadınlar da sahiptir¹².

4. Yaş: Kişiye ait bütün faktörler içerisinde en önemli olanıdır^{2,12,15}. Menopozal süre içerisinde yaşa bağlı olarak meme kanseri insidansındaki eğim değişiklikleri, 10-

15 yıl öncesindeki hormonal değişikliklerden dolayı, 40-50 yaşları arasında sabit kalmaktadır. Daha sonra yaş arttıkça meme kanseri riski de artmaktadır. Menopozal süre içerisinde yaşa bağlı olarak insidanstaki eğim değişiklikleri 10-15 yıl öncesindeki çocuk doğumu gibi üreme değişikliklerinden etkilenir. Doğurganlık süresinde kadındaki hormonal değişikliklerin gizli etkisi ve menstrüasyonu sonlandırmak için yapılan cerrahi müdahaleler 40 yaşlarında veya daha sonrasında etki etmektedir. Meme kanseri 20 yaşın altında çok seyrek görülür^{1.2.15}.

5. Kuatelet indeksi (kg/m^2): Batı Ülkelerinde obezite çok yaygındır. 25-30 kuatelet indeksine sahip olan obez kadın, obesitenin hiperlipidemi, hipertansiyon ve Diabetes Mellitus ile ilişkisinden dolayı, %10'dan daha fazla mortaliteye sahiptir. Meme kanserli obez kadınlarda büyük bir ihtimalle metastaz gelişir ve obez olmayan kadınlara göre daha kısa ömürlüdürler²⁰.

Meme kanseri riski boyun her 5 cm artışı ile %10, vücudun her 10 kg artışı ile % 8 ve sistolik kan basıncının her 10 mm Hg artışı için % 3 artış gösterir³⁵. Premenopozal kadınlarda meme kanseri ile boy arasındaki ilişki daha belirgindir³⁶. Premenopozal kadınlarda risk kuatelet indeksi arttıkça azalır. Halbuki postmenopozal kadınlarda kuatelet indeksi 30'un altında ise kuatelet indeksi arttıkça risk de artar. Kuatelet indeksi 30 veya daha yüksek olduğunda veya kuatelet indeksi arttıkça riskin arttığını gösteren bir ka-

nıt yoktur^{25.35.36}. Obez kadınların adipoz dokusunda androstenedionun östrona dönüşümünün artmış oranından ve obezlerde obez olmayanlardan daha düşük seks hormon bağlı globulin seviyelerinden dolayı, obesite ile meme kanseri riskindeki artış arasında bir ilişki bulunmaktadır¹⁴.

6. İlk Doğum Yaşı ve Doğum Sayısı: Gecikmiş ilk çocuk doğumu meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir. Gecikmiş ilk çocuk doğumu hem kontrasepsiyon hem de kısırlık nedeniyle olabilmektedir³⁰.

İlk doğum yaşı 20'nin altında olanlarda risk düşük, 30'dan yukarısında ise risk yüksektir^{21.31}. Nullipar kadınlarda risk doğum yapanlara göre daha fazladır^{2.10.14}. 30 yaş ve daha üstünde doğum sayısı arttıkça meme kanseri riski azalır^{12.13}. İki çocuktan daha fazla doğum yapmış kadınlarda hiç doğum yapmamış kadınlara göre risk daha düşük bulunmuştur^{4.16.21.37}. Doğurgan kadınlarda meme kanseri riski, birden fazla gebelik over siklusunu keserek östrojen etkisinde kalma süresini azalttığı için düşüktür¹⁴.

7. Cinsiyet: Meme, kadınlarda kanserin en sık geliştiği yerdir, erkeklerde ise nadir bir tümör yeridir. Kadınlarda meme kanseri herhangi bir erişkin yaşta görülebilir, ama en çok 40-60 yaşları arasında görülür. Erkeklerde ortalama olarak 56 yaşları civarında rastlanır. Meme kanserlerinin %1'inden daha azını erkek meme kanserleri oluşturur. Erkeklerde meme dokusunun çok az olması nedeniyle tümör,

Üstteki deri ve alttaki toraks duvarını hızla infiltre eder. Bu yüzden prognoz kadın memesinde olduğundan daha kötüdür^{1,2,10,19}.

8. Medeni Durum: Büyük bir olasılıkla uzun bir Üreme yaşamı boyunca dengelenmemiş Östrojen aktivitesi hiç evlenmeyenlerde, geç evlenenlerde veya evlenip de çocuk yapmayan kadınlarda meme kanseri riskini artırmaktadır^{13,14,30}. Rahibelerde meme kanseri insidansı en fazladır².

9. Irk: Meme kanseri insidansı beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek bulunmuştur^{12,13}. Hastalık sarı ırkta göze batacak derecede az bulunmasına rağmen bunun nedeni açıklanamamıştır¹.

10. Ailede Meme Kanseri Anamnezinin Bulunması: Deneyisel ve klinik araştırmalar kadar epidemiyolojik araştırmalar da, kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin bazı özelliklere sahip gruplarda daha yüksek olduğunu göstermektedir. Meme kanserinde özellikle aile anamnezinin önemli olduğu görülmektedir. Riskin büyüklüğü, meme kanseri olan yakın akrabaların sayısı ve akrabalarda kanserin ortaya çıktığı yaş ile orantılıdır. Annesinde, büyükannesinde, teyzesinde, kızkardeşinde meme kanseri olan bir kadında meme kanseri riski popülasyona göre bir misli daha fazladır^{3,16}. Tek yumurta ikizlerinde aynı zamanda ve aynı memede kanser başlangıcı olabilir. En yüksek risk annelerinde menopoz öncesi bilateral meme kanseri olan kadınlardadır, bu kadın-

lar ortalamanın dokuz kat üstünde bir riske sahiptir^{2.3.16}. Ayrıca meme kanserine yakalanmış bir kadının kızlarında hastalığın ortaya çıkma ihtimali diğer kadınlara oranla beş kat daha fazladır^{16.17}. Bir memesi, kanser nedeni ile tedavi edilmiş kadınların diğer memesinde yeni bir kanserin ortaya çıkma olasılığı, birinci kanser çıkma riskinden beş kat daha fazladır^{2.16}. Premenopozal dönemde ailesinde meme kanseri saptanan kadınlar diğer kadınlara göre üç kat daha fazla risk altındadır. Herediter faktörün ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Anneden çocuğa geçen özel bir genin varlığından söz edilmiş, fakat gösterilememiştir. Anne ile aynı yapıya sahip bir kızda aynı şartlarda hastalık daha kolay oluşur. Anneye ait meme kanseri anamnezi bulunan kadınlarda hastalığın riski menopoza öncesinde % 84, menopoza sonrasında iki katı olmaktadır³⁰.

11. Benign Bir Hastalığın Varlığı: Memede benign lezyonların bulunması bir risk faktörü olarak kabul edilir. Klinik ve istatistiksel çalışmalar kistik hastalığın kolaylaştırıcı bir faktör olduğunu göstermiştir.

Kadınların dörtte biri yaşamlarının bir döneminde meme hastalığı nedeniyle doktora başvurmuştur. Meme ile ilgili semptom ve belirtilerle başvuran hastaların ancak %20'sinden biraz fazlasında kanser vardır. % 60'ında fibrokistik hastalığın bir çeşidi, % 10'unda fibroadenoma kalan %10'unda da diğer benign meme hastalıkları ve enfeksiyonları bulunur²².

Benign meme hastalığına (BMH) sahip kadınlarda kanser olma riskinin genel kadın toplumuna göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Meme kanseri ve kistik hastalıkta ortak hormonal bir etki olabileceği, bununla birlikte kistik hastalığın kansere neden kabul edilemeyeceği belirtilmektedir²³. Ancak atipik epitelyal hiperplazi, diffüze papillomatosis ve diğer proliferatif lezyonlar genellikle daha düşük risk faktörleri olarak kabul edilmektedir^{22,23}. BMH'nin histolojik tiplerinin bir hasta-kontrol çalışmasıyla belirlenen kadınlardaki % değeri Tablo IV'de belirtilmiştir.

Tablo IV: Benign meme hastalığının histolojik tipleri ve % değerleri

BMH tipi	% Hasta	% Kontrol
Apokrin metaplazi		
Papiller	38.8	33.3
Papiller olmayan	14.8	11.5
Kalsifikasyon	23.6	17.6
Kistler	69.3	62.8
Duktal ekstazi	68.4	64.4
Yağ nekrozları	2.5	0.4
Fibroadenoma	24.5	21.8
Hemoraji	4.2	2.3
Hiperplazi		
A tipi	29.3	26.4
A tipi olmayan	15.9	10.0
Preduktal mastit	34.9	29.9
Sklerozan adenozis	16.9	7.7

BMH, Amerika'daki kadınların yaklaşık olarak yarısında klinik olarak saptanabilen memedeki palpe edilebilir yumrudur. BMH'lı ile BMH olmayan kadınlar karşılaştırıldığında biyopsi ile BMH teyit edilen kadınların daha yüksek meme kanseri riskine sahip olduğu gözlenmiştir. Artan şiddetine göre BMH tipleri dört grupta toplanır:

- 1) Ara veya terminal kanalların hiç birinde hiperplazi veya atipi olmayan BMH.
- 2) Hem ara hem de terminal kanallarda epitelyal hiperplazi bulunan, çok az olan veya hiç olmayan atipili BMH.
- 3) Ara ve terminal kanallarda hiperplazi ve az miktarda atipi görülen BMH.
- 4) Ara ve terminal kanallarda hiperplazi ve belirgin atipi bulunan BMH.

Meme kanseri için en fazla risk altındaki kadın, kanallarda hiperplazi ile az veya çok atipi bulunan meme hastalıklı kadındır. Bu kadın için meme kanseri riski BMH'siz kadına göre 2.6 kat daha fazladır. BMH'nin artan şiddetine göre meme kanseri riski artar. Yalnız fibroadenoma, artmış risk ile bağımsız olarak ilişkilidir ve hem fibroadenomlu hem de atipik epitelyal hiperplazili kadın en yüksek riske sahip olabilir²³. 15 yıl veya daha uzun bir süre önce teşhis konulmuş BMH'nin varlığı bir risk faktörüdür²¹.

12. Bebek Emzirme Süresi: Prolaktin hormonunun insanda en önemli fonksiyonu, gebelik sırasında meme bezlerinin laktasyon için hazırlanması ve postpartum dönemde laktasyonun sürdürülmesidir. Doğumdan sonra plasentanın çıkmasıyla östrojen ve progesteron düzeyleri hızlı bir şekilde düşer; bu ise prolaktin salgılanmasında hızlı bir artışa neden olur. Prolaktinin aşırı salgılanması ön hipofizdeki gonadotrof hücrelerde FSH ve LH yapımını ve salgı-

lanmasını inhibe eder. Bu yüzden hiperprolaktinemi durumlarında kadınlarda amenore gelişir. Aynı nedenle doğumdan sonra emzirme kontraseptif etki yapabilir³². Bebek emzirmenin meme kanseri riski üzerindeki koruyucu etkisi hakkındaki görüşler çelişkilidir. Total emzirme süresinin genç kadınlarda meme kanserinin gelişmesine karşı koruyucu olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Bunların büyük kısmı bebek emzirmenin koruyucu etkisini emziren kadınlarda uzamış laktasyonel amenoreye bağlamışlardır. Aynı sayıda doğum yapmış kadınlardan çocuğunu yeterli süre emzirenlerde, meme kanseri insidansının daha düşük olduğu görülür^{1.34}. Bebek emzirmenin koruyucu etkisini destekleyen bir çalışma ise, bu etkinin laktasyonun meme kanserini arttırıcı bir faktör olan östrojeni baskılaması sebebi ile olmadığı şeklindedir. Çünkü laktasyonel amenore meme kanseri ile ilişkili bulunamamıştır³⁸. Laktasyonun meme kanseri riskini arttırdığı yolunda da iddialar bulunmaktadır^{16.39.40}.

13. Over veya Endometriyumda Primer Kanser Anamnezinin Varlığı: Kanser riskini arttıran diğer bir faktördür^{10.19}.

14.Diyet: Meme kanserini etkileyen önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir^{41.42}. Hayvan deneylerinde diyetle alınan yağın miktarını ve/veya tipini değiştirme, memeli tümörlerinin büyümesine ve gelişmesine önemli ölçüde etki eder²⁵. Deneysel çalışmalar ve epidemiyolojik sonuçlar

fazla yağlı diyetin meme, kolon, pankreas gibi yerlerde kanser riskini arttırdığını göstermiştir²⁴. İnsanlarda diyet ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran uluslararası çalışmalar, Ülkeler arasında önemli farklılıklar bulmuştur. Örneğin meme ve kolon kanserleri dünyanın çeşitli Ülkelerinde Amerika'ya göre 1/50 oranında daha düşüktür⁴³. Kadınlarda meme kanseri mortalitesinin ulusal değeri ile kişi başına düşen total yağ tüketimi arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Çoğu gelişmekte olan Ülkelerde ve Doğu Ülkelerinde Amerika ve Kuzey Avrupa'ya göre daha düşük meme kanseri insidansı görülmektedir^{26.44}. Meme kanseri ile diyet arasındaki ilişkileri ortaya koymada karşılaşılan temel problem, Ülkelerde kanser insidansını etkileyen diyetle ilgili faktörlerin dışındaki bazı faktörlerin de bu ilişki kapsamına girmesidir. Ekonomik yönden gelişmiş bir kaç Ülke dışındaki diğer Ülkelerde düşük insidans gelişmemiş ekonomi ile ilişkilidir. Bu sebeple ekonomik gelişme ile ilgili herhangi bir değişken meme kanseri insidansı ile de ilişkili olacaktır. Meme kanserlerinin başlatıcıları olan dimetilbenzantrasen (DMBA) ve nitrozometilüre (NMU) gibi kimyasal maddeler kullanılarak indüklenen tümör gelişimine, diyet ile alınan aşırı yağlı diyetin etkisi araştırılmıştır ve aşırı yağlı diyetin memeli tümör büyümesini arttırdığı bulunmuştur⁴⁵. N-nitrozometilüre ile indüklenen meme kanserli dişi sıçanların esansiyel yağ asitlerini içeren bazal diyetine diyet yağının tipini ve konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle deneysel yağ ilave edildiğinde diyetteki yağ artışının meme kanserini

arttırdığı görülmüştür. Kanserin artışı yağın tipi ile ilişkili bulunmuştur. Total oleik ve linoleik asit alımının meme tümörü insidansı ile pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır⁴⁷. Dimetilbenzantrazen ile induklenen meme kanserli sıçanlara gittikçe artan konsantrasyonlarda ^{linoleat} linoleat verildiğinde kanserojenik etki artmıştır. Poliansatüre yağ asitleri satüre yağ asitlerine göre kanseri daha fazla arttırıcı bir etkiye sahiptir^{24.48.49}. Poliansatüre yağ asitlerinin meme kanseri gelişimine, n-6 yağ asitlerinden türeyen biyolojik olarak aktif olan eikozanoidlerin aracılık edip etmediği çelişkilidir^{24.49}.

Sağlıklı veya benign adipoz doku tümörü olan lipomali meme dokusu ile karşılaştırılan meme kanserli dokunun, satüre yağ asidi içeriğinin azalmış olduğu ansatüre yağ asitlerinin özellikle arakidonik asidin belirgin olarak artmış olduğu bir çalışmada, kanserin başlamasında veya ilerlemesinde ansatüre yağ asitlerinin reaktif metabolitlerinin oluşumuna bağlı olarak meme kanseri gelişmesinde rol oynayabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ayrıca hormonlar hem direkt olarak serumdan hem de meme bezlerinden trigliseritleri hidroliz eden lipoproteinlipazı aktivite etmek suretiyle tümör regülasyonu için yağ asitlerini temin edebilir⁴⁶.

Kanser hücre membranlarının yağ asidi kompozisyonu hücrelere farklı yağlar verildiği zaman önemli ölçüde değişmektedir. Böyle bir değişiklik, çeşitli yağ asitlerinin

eklenmesi durumunda veya doymamışlığın farklı derecelerinde aşırı yağlı diyetle beslenen hayvanlarda tümör büyümesi şeklinde olmaktadır. Membranların belirli olan fiziksel ve fonksiyonel özellikleri poliansatüre yağ asidi içeriği artırıldığı zaman değişir. Bu özellik ise doksorubisinle tedaviye karşı hücre hassasiyetini arttırmamasından dolayı, membran lipidlerinin diyetle alınan yağlarla özelliklerini değiştirmek suretiyle antineoplastik tedavinin etkinliğini arttırmada kullanılabileği ileri sürülmektedir⁵⁰.

İnsan meme kanseri hücrelerinin farelere subkutan olarak transplante edilip farelerin mısır yağı, tereyağı, sığır yağı ve balık yağı diyetiyle beslediği bir çalışmada meme kanseri hacmindeki artış, en fazla mısır yağıyla, orta derecede sığır yağı ve tereyağıyla, en az ise balık yağıyla beslenen farelerde olmuştur. Bu kanserin gelişmesinde balık yağının inhibisyon etkisi dikkati çekmiştir. Bu inhibisyon ise lipid peroksidasyon ürünlerinin artmış birikimi nedeniyle olmaktadır. Tümörlü dokuda lipid peroksidasyon ürünlerinin birimi tam olarak bilinmemektedir. Hücresel makromoleküller ile peroksidasyon ürünleri arasındaki biyokimyasal etkileşmelerin, hücre çoğalmasını azaltmamasına rağmen direkt olarak hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir⁵¹.

18 karbonlu ve 3 çift bağ olan gama linoleik asit (C18:3 n-6: 6,9,12-cis-oktadekatrienoik asit), normal hücrelerde az veya hiç advers etki göstermeyen konsantrasyonlarda kanser hücrelerine toksiktir. Hücre ölümünün lipid

peroksidasyonu nedeni ile olabileceği, yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir. Ancak lipid peroksidasyon ürünlerinin tüm hücrelere veya kanser hücrelerine toksik olup olmadığı aydınlatılamamıştır⁵². Bunun karşısında olan bir çalışma ise n-6 doymamış yağ asidi serilerinin (linolenik asit γ -linolenik asit, dihomogamalinolenik asit, arakidonik asit ve dokozapentaenoik asit) tümörün gelişmesini ve metastazı arttırabildiklerini, buna rağmen n-3 doymamış yağ asidi serilerinin (α -linolenik asit, eikozatetraenolik asit, eikozapentaenoik asit, dokozaheksaenoik asit) tümör gelişimini engelledikleri bildirilmiştir⁵³. Diğer bir çalışma ile gamalinolenik asit, arakidonik asit ve eikozapentaenoik asidin in vitro olarak tümör hücrelerini seçici bir şekilde öldürdüğü gösterilmiştir. Normal hücrelerle karşılaştırılan tümör hücrelerinin eter lipid fraksiyonu fazla bulunmuştur. Lipid peroksidasyonu için yağ asidinin kaynağı ve serbest radikal oluşumu, normal hücrelere göre tümör hücrelerinde fosfolipaz A₂ aktivitesinin artmasından dolayı eter lipid fraksiyonu olabilmektedir⁵⁴.

Diyetle alınan yağın kanserin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir. Kanserde diyetle alınan yağın potansiyel mekanizmasının, protein-kinaz C'nin aktivasyonunu düzenlemek suretiyle olduğu sanılmaktadır⁵⁵.

Bazı araştırmalar diyetle alınan yağın azaltılmasını, meme kanseri yardımcı faktörlerinden plazmadaki östro-

jenlerin azaltılması olarak görmektedir^{25,46}. Halbuki yaşa göre farklılık gösteren ve bu nedenle kontrol edilemeyen östrojen uyarımının direkt olarak meme kanserine bağlanmaması gereklidir⁵⁶.

İkisi satüre (palmitik ve stearik asit), Uçu ansatüre (oleik, linoleik ve arakidonik asit) beş yağ asidi ile özel bir diyetle tabi tutulan meme kanserli hastaların ve kontrollerin eritrosit membranları araştırıldığında premenopozal kadınlarda linoleik asit düzeylerinde, postmenopozal kadınlarda arakidonik asit düzeylerinde artışla meme kanseri riskinde azalma bulunmuştur. Buradan diyetteki yüksek ansatüre yağ içeriğinin meme kanserine karşı koruyucu olabileceği sonucu çıkarılmaktadır⁴². Ancak poliansatüre yağ asitlerinin meme kanseri hücrelerinde in vitro olarak sitotoksik etkisi olduğu da belirtilmektedir⁵⁷.

Vejeteryanlar genellikle yağ bakımından az, lif bakımından yüksek diyetle beslenirler. Lifli yiyeceklerin tüketilmesindeki artışın mamografi yüksek riskini azalttığı bulunmuştur. Diyet, hepatik sirkülasyondaki östrojenlere etki etmek suretiyle onların daha düşük düzeylerine neden olabilmektedir⁵⁸.

Kanserli insanlarda bir çok ölüm, araştırma tekniklerinin ilerlemesine rağmen metastaz nedeniyle. Metastaz kompleks, çok basamaklı ve ilerleyicidir. Diyetin metastaz üzerine etkisini hedef alan bir çalışmada transplante

olabilen fare meme tümör hücre dizisi kullanılmıştır. Farelerin meme yağ tabakasına meme tümör hücrelerinin enjeksiyonu ile %12 linoleik asit içeren diyetin % 8'den daha az linoleik asit içeren diyetle göre daha fazla metastatik akciğer nodülleri oluşturduğu gözlenmiştir⁵⁹.

15. Oral Kontraseptif Kullanımı: Meme kanserinin etiyolojisinde oral kontraseptiflerin olası rolü, çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile araştırılmıştır.

Oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir hasta-kontrol çalışmasında, yemi meme kanseri teşhisi konulmuş 16-64 yaşları arasındaki hastalar ile kontrol kadınlar geçmişte oral kontraseptif kullanımı açısından incelendiğinde, 45 yaşın üzerindeki kadınlarda bir ilişki bulunamamasına rağmen 45 yaşın altındaki kadınlarda ilk tam gebelik öncesinde oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça riskin de arttığı saptanmıştır¹⁸.

Meme kanseri riski ile oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişkinin incelendiği, 36 yaşın altındaki bireylerden oluşan bir grup çalışmasında kullanım süresi arttıkça riskin de arttığı bulunmuştur. İlk tam süreli gebelik öncesi ve sonrasında ise risk açısından belirgin bir farklılık bulunamamıştır. Östrojen içeriği fazla olan preparatlar, östrojen içeriği daha az olan kombine preparatlar ve yalnızca progesteron içeren preparatlar karşılaştırıldığında, en

fazla risk, yüksek dozda östrojen içeren preparatlarda bulunmuştur. Düşük östrojenli kombine preparatlarda riskin daha düşük olduğu tespit edilirken, progesteron ilaçlarının 12 aydan daha uzun süre kullanılması meme kanserine karşı koruyucu olabileceği görülmüştür³⁴

Oral kontraseptif kullanımının meme kanseri ile ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada 60 yaşın altındaki kadınlarda ise kontraseptif kullanım süresi arttıkça riskin azaldığı gözlenmiştir⁶¹.

16. Alkol Tüketimi: Fazla miktarda alkol alınması ile bazı kanserler arasında ilişki bulunmaktadır². Alkol tüketiminin meme kanseri riski üzerindeki etkisi için çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen bu konuda bir fikir birliği sağlanamamıştır^{62.63}. Sarap, bira, cin, viski veya diğer alkollü içeceklerin kullanılması meme kanseri riski üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmaların⁶⁴ yanı sıra orta derecede alkol kullananlarda hiç kullanmayanlarda göre riskin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır^{62.65}. Riskin fazla sarap içenlerde veya birden fazla alkol türü kullananlarda yüksek olduğu belirtilmiştir.

17. Sigara: Sigara dumanının nitrojen oksit, organik peroksit ve hidroperoksit gibi bazı reaktif oksidize ajanların yanı sıra polisiklik aromatik hidrokarbonları içerdiği bulunmuştur. Sigara dumanı, katran fazı ve gaz fazı olmak üzere iki farklı serbest radikal fazına sahiptir. Az

miktarda oksijen ve karbon merkezli radikallerin bulunduğu gaz fazındaki radikaller, katran fazındaki radikallere göre daha reaktiftir^{66,67}.

Sigara ile meme kanseri arasındaki ikiliyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, biri hastane grubu diğeri tarama grubu olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Tarama grubu çalışmasında sigara meme kanseri için risk faktörü olarak görülmüştür⁶⁸.

Lipit peroksidasyonunun önemli bir metaboliti olan MDA LDL'yi değiştirebilmektedir. Değişen LDL makrofajlar tarafından hızla tutulabilmektedir. Aterosklerotik plakta bulunan LDL'nin MDA tarafından değiştirilen LDL'ye benzer bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde gözlenen artmış serum MDA düzeyleri, sigara dumanı ile lipit peroksidasyonunun indüklendiğini ve artmış MDA sonucu olarak iskemik kalp hastalığı oluştuğunu ileri sürmektedir⁶³.

18. Plazma Lipitleri: Malignant düzensizliklerin ilerlemesinde vuku bulan değişiklikler kanser hastalarını izleyen araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, meme kanserinde, serumdaki kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları ile bu hastalık arasında bir ilişki bulunabileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta normal serum kolesterol ve trigliserit düzeylerine sahip olan bireylerde hastalık ilerledikçe kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış görülmüştür. Adipositlerde lipoprotein-

lipaz aktivitesini inhibe ettiği bilinen tümör nekroz faktörünün ilerlemiş kanserde serum lipoproteinlerindeki artışın nedeni olabileceği bildirilmektedir⁶⁹.

Mamografik displazili premenopozal kadınlarla karşılaştırılan sağlıklı premenopozal kadınların kolesterol düzeyleri arasında önemli bir farklılık bulunamamasına rağmen, displazili kadınlarda HDL-kolesterol düzeylerinin daha yüksek, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur⁷⁰.

HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total lipit, fosfolipit, trigliserit, kolesterol ve esterleşmiş yağ asitlerini kapsayan serum komponentlerinin tayin edildiği bir çalışmada HDL-kolesterol, fosfolipit ve kolesterol düzeyleri kanser hastalarında belirgin olarak azalmıştır⁷¹.

Premenopozal ve postmenopozal benign ve malign meme hastalıklı kadınların lipit konsantrasyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. Plazma lipitleri, fosfolipit, trigliserit, kolesterol ve serbest yağ asitlerinin ameliyat öncesi meme kanserli hastalardan alınan kanda kontrollere göre yüksek değerlerde bulunduğu bir çalışmada HDL-kolesterol düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur⁴⁰.

75 yaşın altındaki İsveçli kadınlarda, serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri ile meme kanseri riskinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında 50 yaşından küçük bireylerin oluşturduğu grupta LDL-kolesterol düzeyindeki

artışa bağlı olarak meme kanseri riskinde de artış gözlenmiştir. Serum kolesterol veya LDL-kolesterol ile meme kanseri riski arasında total materyal bakımından bir ilişki gözlenememiştir³⁵.

51 yaşın altındaki meme kanserli kadınların kolesterol düzeylerinin kontrollere göre düşük bulunduğu bir çalışmada total kolesterol ölçümünde önemli, bir komponent LDL-kolesterolün endojen östrojenler tarafından düşürülebildiği ve düşük kolesterol düzeylerinin over aktivitesine bağlanabileceği bildirilmiştir. Kolesterolün diğer bir komponenti olan HDL-kolesterolün ise ise endojen östrojenlerle artış gösterebildiği bulunmuştur⁷².

II.2. SERBEST RADIKALLER

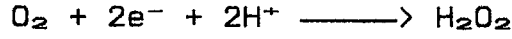
Serbest radikaller, dış orbitallerinde paylaşılmamış elektron içeren, reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir^{73,74,75}. Serbest radikaller hem metabolizmanın doğal ürünleri olarak kendiliğinden hem de fagositoz esnasında amaçlı bir şekilde devamlı olarak üretilirler. Aerobik hücrelerde serbest radikal biyokimyasında en önemli reaktanlar oksijen ve onun türevleri (süperoksit ve hidroksil radikalleri), hidrojen peroksit ve geçiş metalleridir^{76,77,78}.

Hücre veya dokudan oksijen radikallerinin ve/veya hidrojen peroksit oluşumunun, yüksek konsantrasyonlarda O₂'e veya adriyamin, alloksan, parakuat gibi kimyasal maddelere maruziyet ya da fagositlerin önemli ölçüde aktivasyonu gibi nedenlerle artması "oksidatif stres" olarak tanımlanır⁷⁹.

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenin radikal türevleridir. Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar paylaşılmadığında, ayrı ayrı orbitallerde bulunduklarında ve spinleri aynı yönde olduğu zaman en düşük enerji seviyesine sahiptirler. Tek bir elektronun transferiyle oksijenin redüksiyonu süperoksit serbest radikal anyonunu oluşturur^{73,78,79,80}.



İki elektron ile oksijenin redüksiyonu hidrojen peroksiti oluşturur:

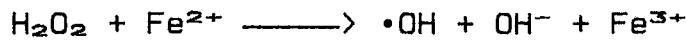


Hidrojen peroksit biyolojik sistemlerde sıklıkla süperoksitten üretilir. İki tane süperoksit molekülü birbiri ile etkileşerek hidrojen peroksit ve oksijeni oluştur^{78,79}.

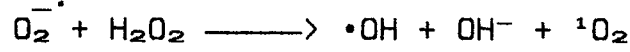


Serbest radikal reaktanların radikal olmayan maddeleri üretmesi dismutasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu reaksiyon ya kendiliğinden (yavaş olarak) oluşabilecektir veya süperoksit dismutaz enzimiyle kataliz edilebilecektir. Hidrojen peroksit serbest radikal değildir, ancak oksijen radikali üretimine giren ve radikal olmayan bu oksijen türevi de reaktif oksijen türleri sınıfına dahil edilmektedir^{73,79,81}.

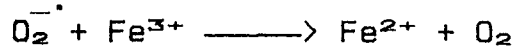
Hidrojen peroksit serbest radikal biyokimyasında önemli bir komponenttir. Çünkü özellikle geçiş metal iyonlarının varlığında kolaylıkla yıkılabilir. Hidrojen peroksit çok reaktiftir ve oksijen serbest radikal hasarı yapan hidroksil radikalini oluşturur.



Yukarıdaki reaksiyon demir ile kataliz edilen Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılır. Kataliz edilemeyen Haber-Weiss reaksiyonunda süperoksit direkt olarak hidrojen peroksitle reaksiyona girer⁸¹.

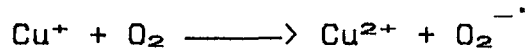


Reaktanların düşük sabit durum konsantrasyonları olduğundan dolayı biyolojik sistemlerde kendiliğinden reaksiyon muhtemelen az olmaktadır. Demir veya bakır katalizli reaksiyonun hem hidrojen peroksit kaynağı (dismutasyon reaksiyonu ile) hem de geçiş metal iyonlarının redüktanı olarak süperoksit anyonuna bağlı olduğu gözönünde bulundurulabilir.



Fe^{2+} ve Cu^+ iyonları hidrojen peroksitle birlikte, onların oksitlenmiş formları olan Fe^{3+} ve Cu^{2+} iyonlarından, çok daha fazla aktiftir⁸².

İndükte geçiş metallerinin otooksidasyonu süperoksiti oluşturabilir.

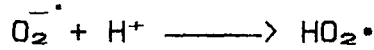


Geçiş metal iyonları ile oksijenin bu reaksiyonlarının reversibl redoks reaksiyonları olduğu düşünülebilir ve serbest radikal reaksiyonlarının ilerlemesinde çok önemlidirler^{74,82}.

Süperoksit radikali bir oksitleyici gibi davranarak bir elektron daha alabilir, böylece peroksi anyonu (O_2^{2-})

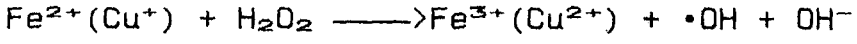
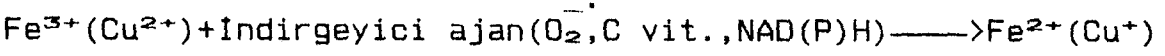
oluşur. Oluşan peroksi anyonu ortamdan iki proton alarak hidrojen peroksit oluşturabilir.

Süperoksit radikalleri çeşitli fiziksel etkenlerle veya kimyasal maddelerle (β , γ ve X ışınları v.b.), organizmada bazı otooksidasyon tepkimeleriyle (hidrokinonlar, katekolaminler, indirgenmiş boyalar v.b.) çeşitli enzimatik tepkimelerle (ksantinoksidaz, dihidroorotat dehidrogenaz v.b.) mitokondri elektron transport sistemi ile (1/3'i NADH dehidrogenaz, 2/3'si koenzim Q-sitokrom b bölgesinde oluşan ubikinonun otooksidasyonu) ve fagositoz sırasında fagositozu gerçekleştiren nötrofil, eozinofil ve makrofajlar tarafından üretilirler. Süperoksit radikalleri serbest radikaller olmalarına rağmen özellikle hasar oluşturan türler değildirler. Düşük pH değerlerinde süperoksit ortadan bir proton alarak daha reaktif olan perhidroksi radikalini ($\text{HO}_2^\bullet$) oluşturabilir, ancak fizyolojik pH'da protonlanmış formda %1'den daha az bulunur^{73,79,80}.



Oksijen radikalleri içinde en reaktif olanı ve en toksik etkili olanı hidroksil radikalıdır ($\bullet\text{OH}$). Hidroksil radikali üretildiği yerlerde difüzyon kontrollü oranlarda hemen her molekül ile tepkimeye girebilir ve radikal reaksiyonlarını başlatır. Hidroksil radikalının yüksek reaktivitesinden dolayı istenmeyen toksik etkilerinin yanısıra üretilmeleri normal biyolojik fonksiyon için de gereklidir. Fagosi-

pek çok enzimatik katalizin zorunlu bir parçası olarak üretilir ve kataliz olayına doğrudan katılır^{7,80,82}.



Singlet oksijen diğer bir radikal olmayan yapıdır. Oksijenin paylaşılmamış dış elektronları ayrı veya aynı orbitali işgal edebilirler. Delta formunda iki elektron aynı orbitaldedir ve zıt spinlidir, diğer orbital boştur. Sigma formunda iki elektron ayrı orbitallerdedir ve yine zıt spinlidir. Oksijenin uyarılmış bu iki formuna singlet oksijen denir^{75,76}.

Hidrojen peroksit gerçekte çok reaktif değildir. Ancak oksidatif stresdeki önemi, bazı metal iyonlarının (demir, bakır gibi geçiş metalleri) varlığında çok reaktif türevler oluşturmaya dayanır. Radikal reaksiyonlarda geçiş metalleri zayıf reaktif radikalleri çok daha reaktif hale çevirebilir^{73,74,82}.

II.2.1. Serbest Radikal Hasarına Karşı Hücrel Savunma

Oksijen türevlerine karşı savunma sağlayan küçük moleküller ve enzim sistemleri serbest radikallerin düşük sabit durum konsantrasyonlarında kalmalarını sağlar^{5,6,76,77,83,84}.

Bir grup molekül, membranda, lipofilik karakterdeki serbest radikalleri daha az toksik forma indirger.

Vitamin E (α - tokoferol):

Bu molekül zincir kırıcı antioksidan olarak bilinir. Çünkü lipid peroksi radikallerini durdurur ve böylece lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırır^{5,7,83,84}.



Tokoferoksil radikali normal şartlarda stabildir ve lipid peroksidasyonunu başlatmak için yeteri kadar reaktif değildir.

α -tokoferol singlet oksijeni hem bastırır hem de onunla reaksiyona girer ve böylece bu radikallere karşı membranı korur. Tokoferoller, çoğu moleküller gibi, difüzyon kontrollü oranlarda hidroksil radikali ile de reaksiyona girer^{75,85}.

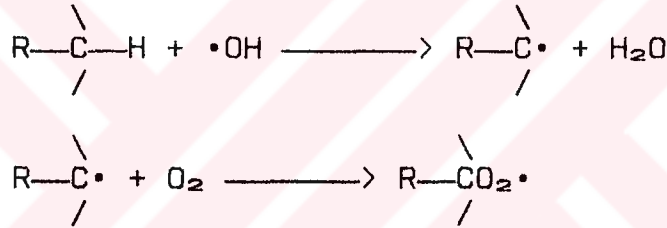
Vitamin C (Askorbik asit):

Suda çözünabilir bir moleküldür. Askorbik asit serbest radikal temizleyicisi olarak hem plazmada hem de hücre içinde önemli bir antioksidandır. Tokoferoksil radikalinin askorbik asit tarafından tekrar tokoferole dönüşümü in vitro olarak gösterilmesine rağmen, α -tokoferol için askorbik asitin kurtarıcı etkisi henüz in vivo olarak kanıtlanamamıştır^{7,76,82,83}.

Urik Asit:

Bilindiği gibi insan dokuları Urat oksidaz enzimini içermediği için pürin metabolizmasının son ürünü olarak Urik asit birikir ve kan plazmasında 0.25-0.45 mM konsantrasyonlarda bulunur. Urik asitin singlet oksijeni, peroksi ve hidroksi radikallerini güçlü bir şekilde temizlediği in vivo olarak desteklenmiştir^{57,83}.

Hidroksil radikali ile Urik asidin reaksiyonu karbon merkezli radikalleri oluşturur. Karbon merkezli radikaller ise oksijen ile reaksiyona girerek Urat peroksi radikallerini verir.



Urat türevli radikaller hidroksil radikalinden daha az reaktif olmalarına rağmen tamamen zararsız değildir. Bunlar, bira mayasındaki alkol dehidrogenazı ve insan α -antiproteinazını inaktif yapabilirler⁷.

Urik asit, hemoglobini peroksit oksidasyonundan ve eritrositleri lipid peroksidasyonundan korur⁸⁶.

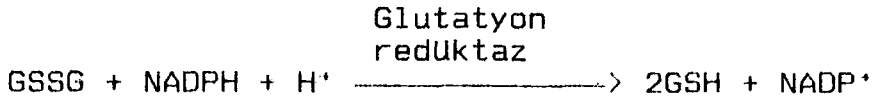
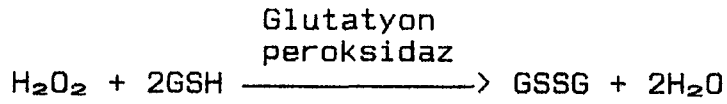
Albumin:

Küçük moleküllü ve yüksek çözünürlükteki bir protein olan albumin insan plazmasında 40 mg/mL konsantrasyon-

larındadır. Osmotik basıncın regülasyonunda; yağ asitleri, safra pigmentleri ve bazı ilaçların transportunda görev alır⁸⁷. Fizyolojik konsantrasyonlardan daha düşük konsantrasyonlarda albumin, bakırla oluşan lipid peroksidasyonunu ve eritrosit membranlarının hemolizini belirgin bir şekilde inhibe etme yeteneğindedir. Ayrıca albumin, bakır iyonları ve hidrojen peroksit sistemlerinden serbest hidroksil radikallerinin oluşmasını da inhibe eder. Albumine bağlanan bakır iyonlarının bazıları, reaksiyona daha az karşılık verdiğinden dolayı, hidrojen peroksit, süperoksit ve askorbatla hidroksil radikalleri oluşturabilir. Bununla birlikte oluşan bu radikaller albumin molekülüne atak yaparlar ve serbest olarak solüsyona bırakılmazlar^{7,85,87}.

Glutatyon:

Sitoplazmik temizleyici olan glutatyon (GSH) hidrojen peroksidi lipid peroksitleri, disüfitleri, askorbatı ve serbest radikalleri indirgeyebilir. Glutatyon peroksidazlar peroksit redüksiyonunu kataliz eden ve selenyum içeren enzimlerdir. Glutatyonun peroksitlerle ve disüfitlerle reaksiyonundan glutatyon disüfit (GSSG) meydana gelir. Glutatyon redüktaz kofaktör olarak NADPH'ı kullanarak disüfitleri redükler. GSH glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan bir tripeptittir ve aktif bir sülfhidril grubuna sahiptir. Glutatyon -SH grubuna sahip olan hemoglobin, katalaz ve hücre zarındaki lipoproteinler gibi proteinleri koruyucu olarak görev yapar.



Singlet oksijenin delta formu boş bir dış orbital içerdiğinden güçlü bir nükleofil gibi davranarak yüksek elektron yoğunluğu içeren moleküllerle etkileşir. β -karoten, bilirubin, histidin, metiyonin ve bazı kimyasal maddeler singlet oksijeni temizleyerek singlet oksijen bağımlı reaksiyonları inhibe ederler. Bu moleküller reaksiyon sırasında oksitlenmezler ve tüketilmezler. Singlet oksijenin eksitasyon enerjisi bu moleküllere transfer olur ve bu etkiye quenching (bastırıcı) etki denir^{7,75,76}.

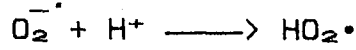
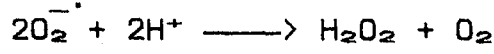
Singlet oksijen başka moleküllerle kimyasal olarak da etkileşebilir⁷.

Enzimatik Radikal Temizleyiciler:

Katalaz ve peroksidazlar hidrojen peroksitin sabit durum konsantrasyonunu düşürmeye yardım ettikleri için serbest radikal temizleyicisi olarak kabul edilirler. Böylece hidrojen peroksitin sitotoksik gücü büyük ölçüde intrasellüler katalaz ve peroksidaz aktivitelerinin ve hidrojen peroksiti hidroksil radikale indirgeyebilen geçiş metallerinin bir fonksiyonu olmaktadır^{75,76}.

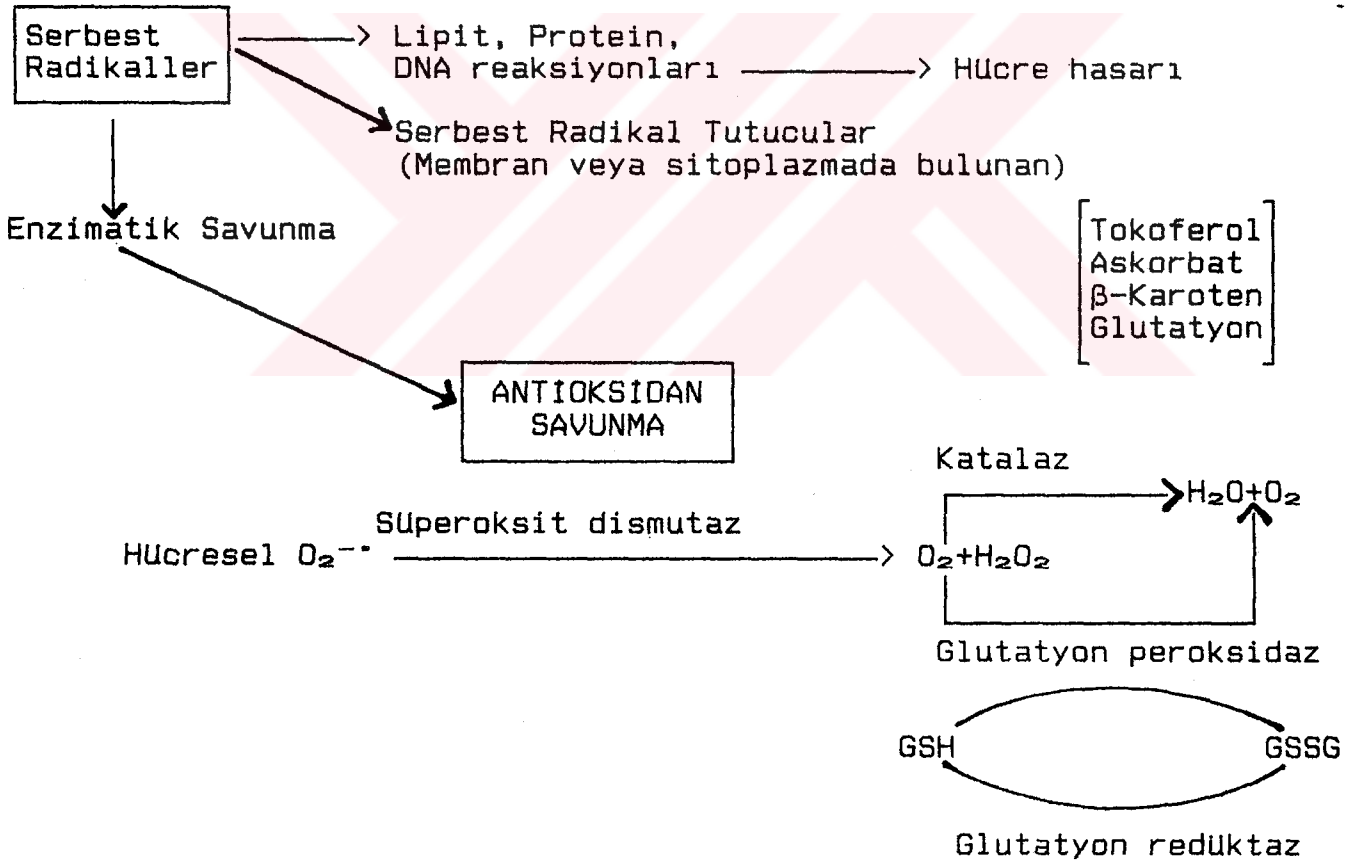
Süperoksit dismutazlar, süperoksit radikalini

hidrojen perokside dönüştüren dismutasyon reaksiyonunda etkili olan metalloprotein yapısındaki enzimlerdir. Memeli hücrelerinde Cu-Zn ve Mn içeren iki izozomi belirlenmiştir^{5,80,81}.



iki basamağın toplamı $HO_2^{\cdot} + O_2^{\cdot-} + H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$

Antioksidan savunma mekanizmasında rol alan ve enzimler ve küçük moleküller Şekil 2'de gösterilmiştir⁷⁶.



Şekil 2. Antioksidan mekanizmasında rol alan enzimler ve küçük moleküller

II.2.2. Lipit Peroksidasyonu

Serbest radikal reaksiyonları için plazma membranı kritik bir yerdir. Biyolojik membranların en önemli bileşenleri lipit ve proteinlerdir. Protein içeriği, membran fonksiyonunun artmasıyla birlikte artış gösterir. Membran lipitleri hem suya karşı az bir afinitesi olan ve birlikte bulunmayı seven hidrokarbon bölgelerinden hem de suyu seven polar kısımlardan oluşur. Hayvan hücre membranlarındaki lipitler gliserolden oluşan fosfolipitlerdir. Fakat bazı membranlar, özellikle plazma membranları, sfingolipitlerin önemli bir miktarını ve hidrofobik kolesterol molekülünü taşır. Membran lipitlerinin yağ asidi yan zincirleri dallanmamış karbon zincirlerine sahiptir ve çoğunlukla 14-24 arasında değişen karbon atomları içerir ve çifte bağlar cis-konfigürasyonundadır. Karbon zincirindeki çifte bağ karbon atomlarına bağlı grupların rotasyonunu önler.

Yağ asidi molekülünde çifte bağ sayısı arttıkça erime noktası düşer. Örneğin stearik asit oda ısısında katı olmasına rağmen linoleik asit sıvıdır. Çifte bağ içermeyen, bir tane veya iki tane çifte bağlı yağ asitleri poliansatüre yağ asitlerine göre oksidatif atığa karşı daha dayanıklıdır; poliansatüre yağ asidi yan zincirleri pek çok membran fosfolipit moleküllerinde bulunur.

Lipit tabakası tüm hücre yapısının temelini oluştururken, proteinler bu tabakanın farklı kısımlarında araya

girmiş olarak bulunmaktadır. Lipit tabakasının her iki yarısında protein ve lipit molekülleri çabucak yayılabilir. Bununla birlikte tabakanın her iki yarısı arasında lipit moleküllerinin değişimi nadirdir. Membran akıcılığı pek çok membran lipitlerinde ansatüre ve poliansatüre yağ asidi yan zincirlerinin varlığı nedeniyledir. Membran içindeki erime noktası daha düşük olan bu yağ asidi yan zincirleri membran kimyasal yapısını ve viskozitesini oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin hasarı membran akıcılığını azaltır. Membran akıcılığının, biyolojik membranların fonksiyonu için zorunlu olduğu bilinmektedir⁷.

Ekstrasellüler olarak açığa çıkan serbest radikaller hücrenin diğer kompartmanları ile reaksiyona girebilmek için ya önce plazma membranını geçmelidir, ya da toksik reaksiyonlarını membranda başlatmalıdır. Hidrojen peroksit membranları su kadar kolay geçebilir, süperoksit radikali de membranları geçebilir ve transmembran anyon kanalları ile hücre içine ulaşır. Lipit radikallerinin hidrofobik yapıları nedeni ile reaksiyonların büyük çoğunluğu membrana bağlı moleküller ile meydana gelecektir. Membran yağ asitlerinin peroksidasyonundan sonra ortamda kısa zincirli yağ asitlerinin varlığı, membran permeabilitesini ve mikroviskoziteyi ciddi boyutlarda etkileyebilir.

Lipit peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit (MDA), membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon transportu, enzim aktivi-

tesi ve hücre yüzeyi determinantlarının agregasyon durumu gibi intrinsek membran özelliklerine sahip olduğu için DNA'nın nitrojen bazları ile de reaksiyona girebilir. Bu özellikleri ile MDA mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinojeniktir. Sitotoksikite, büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır^{73,76,88,89,90}.

Lipit peroksidasyonu hücre membranının fosfolipitlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipit hidroperoksitlerini oluşturduğu kompleks bir yoldur^{91,92}.

Lipit peroksidasyon reaksiyon serisi; başlangıç, türeme ve sonlanma olarak üç farklı adımla karakterize edilir (Şekil 3)⁹³. Ansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu serbest radikallerle başlatılır. Radyasyon, UV ve X ışınları, demir ve bakır gibi katalitik metaller veya hemoglobin gibi metal kompleksleriyle oluşturulan hidroksil gibi radikallerin atak yapması sonucunda yağ asidi serbest radikali oluşur. Serbest radikal etkisiyle yağ asidin zincirinden bir H atomunun uzaklaştırılması sonucu, zincir radikal niteliğini kazanmaktadır. Böylece oluşan lipit radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Özellikle molekül içi çift bağ aktarılmasıyla dien konjugatları ve daha sonra moleküler oksijenin atak yapmasıyla lipit peroksit radikali oluşur. Bu radikal başka bir yağ asidi molekülüne atak yaparak hem yeni bir yağ asidi serbest radi-

kalini hem de açığa çıkan H atomunu alarak lipit hidroperoksidi oluşturur. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek yürümektedir. Hidroksil veya diğer radikallerin çok küçük miktarları yağ asitlerinin büyük miktarlarının peroksidasyonuna sebep olabilir^{75,76,93,94,95}.

Lipit hidroperoksitler çok kararsız yapılardır ve kendiliğinden zincir bölünmesi ile aldehit, keton alkan, alken, karboksilik asit ve polimerizasyon ürünlerinin çok kompleks bir karışımını oluştururlar (Tablo V)⁹⁴.

Tablo V. Lipit peroksidasyon ürünleri

1. Zincir bölünmesi ve yeniden oluşan oksidasyon ürünleri

n-alkaneller, 2-alkaneller, 2,4-alkadienaller, alkatrienaller, -hidroksialdehitler, hidroperoksi-aldehitler, 4-hidroksialkenaller, 4-hidroperoksi-alkaneller, malondialdehit, -dikarboniller, satüre ve ansatüre ketonlar, alkanlar ve alkenler.

2. Tekrar düzenleme ve ardışık ürünler

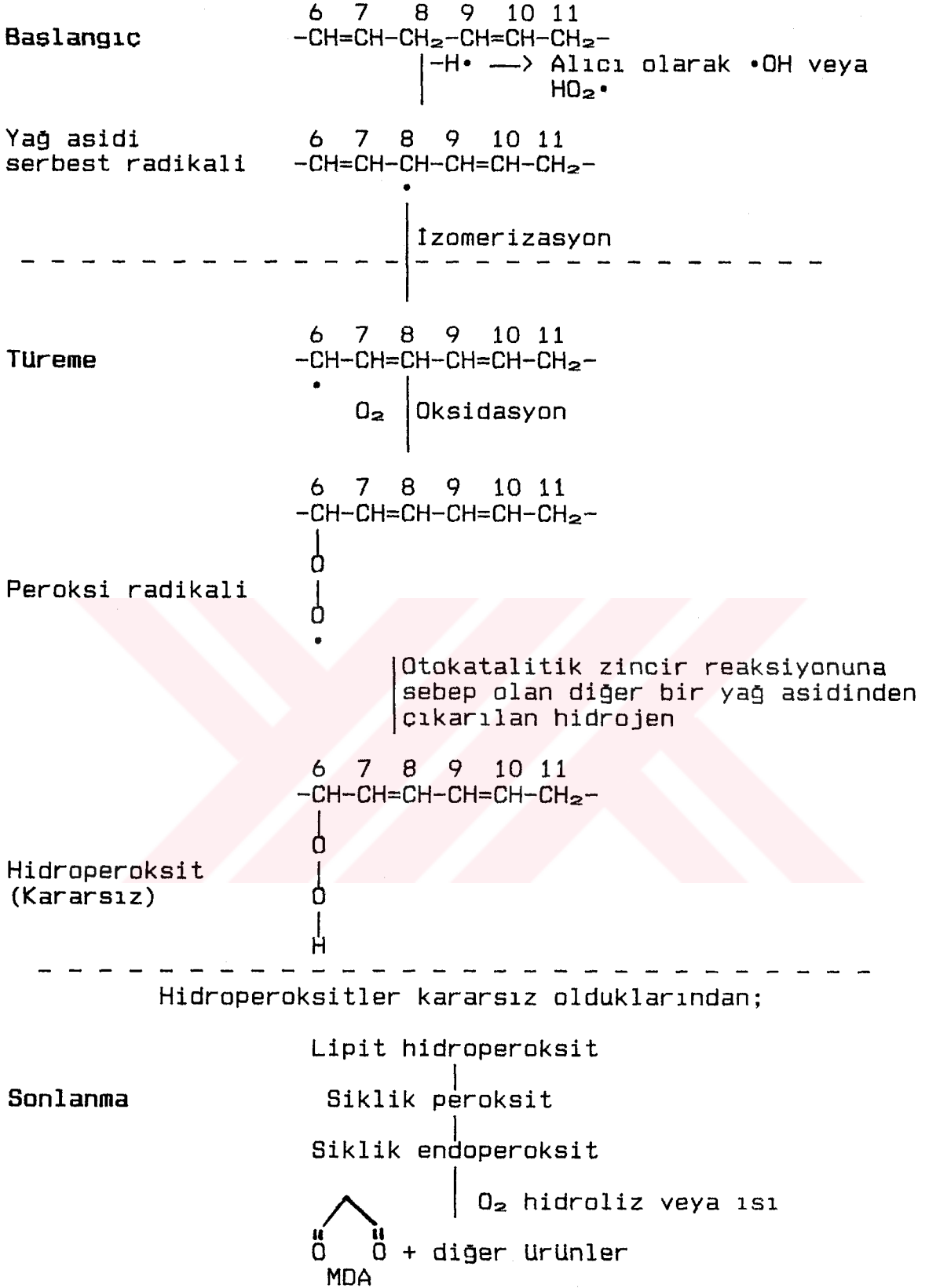
hidroksi asitler, keto asitler, keto-hidroksi asitler, epoksihidroksi asitler, kolneleik asit, dihidroksi asitler, keto-dihidroksi asitler, trihidroksi asitler.

3. İlave peroksidasyon ürünleri

sikloendoperoksitler (PGG₂) ve analog bileşikleri

4. Di - ve polimerizasyon ürünleri

eter-peroksi veya C-C köprüleriyle bağlı di- ve polimerler.



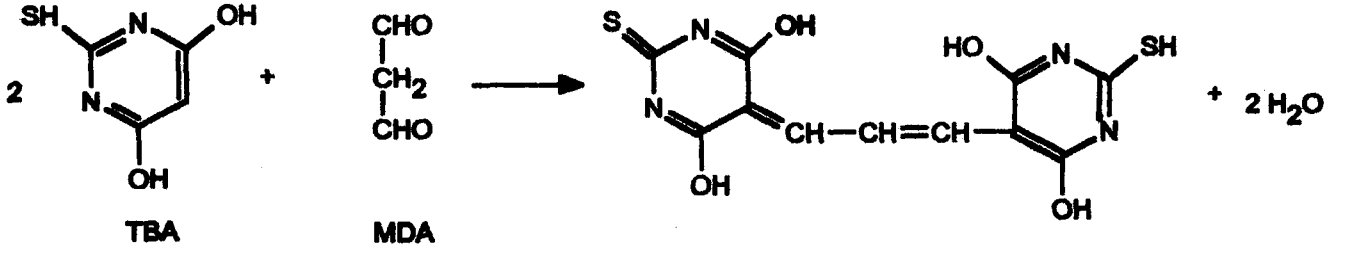
Sekil 3. Poliansatüre asitlerin peroksidasyon mekanizması

II.2.3. Lipit Peroksidasyonunun Ölçümü

Yağ asitlerinin ve membran lipitlerinin peroksidasyonunun ölçümü için çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Bu metodlar, 1) Klasik tiyobarbitürik asit (TBA) reaksiyonu, 2) Konjuge dienlerin UV absorpsiyonunun tayini, 3) Lipit peroksidasyon ürünlerinin fluoresan özelliğinin analizi, 4) Etan ve pentan oluşumunun ölçülmesi, 5) Işık emisyonu, 6) Oksijen tutma yeteneğinin ölçülmesi, 7) Membran fosfolipitlerinde poliansatüre yağ asitleri kaybının ölçülmesi, 8) Lipit hidroperoksitlerinin tayini, 9) Alkenaller gibi spesifik aldehitlerin ölçülmesini kapsar. Bu metodların hepsi lipit peroksidasyonunun farklı basamaklarında oluşan ürünleri esas olarak almaktadır. Her deney farklı bir maddeyi ölçer. Hangi metod seçilirse seçilsin, ne ölçüleceği ve lipit peroksidasyonu ile nasıl bir ilişkisi olduğu açık olarak düşünülmelidir ve eğer mümkünse iki veya daha fazla deney metodu kullanılmalıdır (Tablo VI)^{7.74.96.}

Tiyobarbitürik Asit Testi

TBA testi yağ asitlerinin, membranların ve besinsel ürünlerin peroksidasyonunun ölçülmesinde kullanılan en eski ve sık metotlardan biridir^{7.73.74.93.} Kullanmak için en basit metottur. Örnek düşük pH'da TBA ile ısıtıldığında oluşan pembe renkli ürünün 553 nm'de fluoresansı ölçülür (Şekil 4)^{97.98.}



Sekil 4: Tiyobarbitürik asit ile malondialdehitin reaksiyonu

TBA testinin sadece serbest MDA'yı saptadığı bazen vurgulanmaktadır. Ancak, çoğu peroksidize lipit sisteminde oluşan serbest MDA miktarı çok düşüktür ve renkli bir ürün vermesi için yetersizdir. 1958 yılında peroksidize balık yağında yapılan çalışmalarda, MDA'nın %98'inin TBA deneyinin asit ile ısıtma aşamasında lipit peroksitlerin yıkılmasıyla olduğu gözlenmiştir⁷³.

Serumdaki lipit peroksitlerin ölçülebilmesi için lipit peroksitlerin TBA ile reaksiyona giren diğer maddelerden ayrılması gerekir. Fosfotungustik asit-sülfürik asit sistemi ile, TBA'le reaksiyona girdiğinde aynı ürünü oluşturan suda çözünen maddeler uzaklaştırılır. Siyalik asitin TBA ile reaksiyonunun asetik asit solüsyonunda gerçekleşmediği bulunmuştur. Bilirubinin de TBA ile reaksiyona girdiği belirlenmiştir, fakat TBA ile lipit peroksitlerin reaksiyon ürününün fluoresansından farklı bir ürün fluoresansı vardır⁷⁹.

MDA, uç veya daha fazla çifte bağlı poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonundan dolayı, hayvansal kaynaklı yiyeceklerde yüksek konsantrasyonlarda görülür. Ayrıca MDA in vivo olarak hem enzimatik olmayan yolla lipid peroksidasyon ürünü olarak hem de enzimatik yolla prostaglandin metabolizmasında siklooksijenaz reaksiyon ürünü olarak oluşur (Şekil 5)^{53,51}.

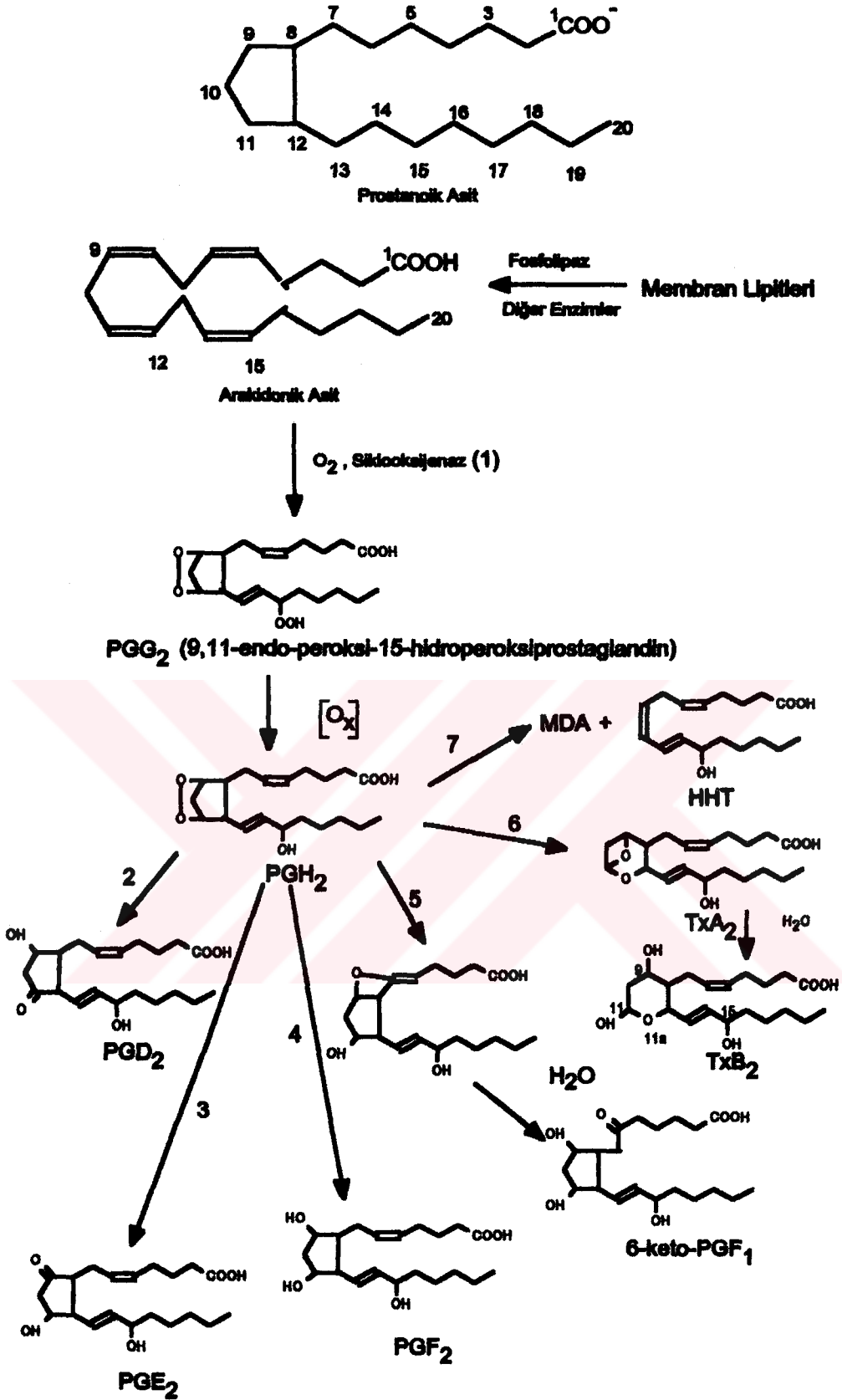
MDA mitokondrial aldehit dehidrogenazın etkisiyle sıçan karaciğer mitokondrilerinde hızla okside edilir. Oluşan malonik asit ise karbondioksit ve asetata dekarboksile olur. Radyoaktif (^{14}C) MDA oral olarak sıçanlara verildiğinde %60-70'inin $^{14}\text{CO}_2$ şeklinde atıldığı gözlemlenmiştir. %9-17'si ise idrarda bulunmuştur^{51,59}.

Tablo VI: Lipit peroksidasyonunun tayini ve ölçümü için kullanılan metotlar

Metod	Ölçülen madde	Mekanzima
GLC veya HPLC ile yağ asitlerinin analizi	Ansatlüre yağ asidi kaybı	Farklı metal kompleksleriyle stimüle edilen lipit peroksidasyonunun saptanması için çok kullanışlıdır. Hidroliz edilen yağ asitleri HPLC ile veya uçucu ürünlere dönüştürülerek GLC ile ölçülebilir.
iyot açığa çıkarma	Lipit peroksit	Lipit peroksitler tiyosülfat ile titrasyon için iyodürü iyota yükseltir. Özellikle yiyecek endüstrisinde yağlardaki peroksitlerin ölçümü için kullanılır.
Oksijen elektrotu	Peroksit yıkılma reaksiyonları esnasında karbon merkezli radikallerin oksijeni tutması	Çözünmemiş oksijen konsantrasyonu ölçülür. Peroksidasyon, peroksi radikallerinin oluşumu için oksijenin tutulmasını gerektirdiğinden; sonraki yıkılma reaksiyonlarında oksijen tutulma oranının ölçülmesi peroksidasyonun ilerlemesinde kullanışlı bir göstergedir.
Peroksitlerin hem yıkımı	Lipit peroksitler	Proteinlerin hem kısmı, reaktif ara ürünlerin oluşumu ile lipit peroksitleri ayırabilir. Oluşan bu radikaller izoluminal ile uygun şartlar altında ısı üretmek üzere reaksiyona girebilir. Pikomol düzeyinde peroksitler saptanabilir.
Glutasyon peroksidaz (GSPaz)	Lipit peroksitler	GSPaz hidrojen peroksit ve hidroperoksitler reaksiyona girerken GSH'ü GSSG'a oksitler. Aşırı GSPaz, GSH ve glutasyon redüktaz varlığında NADPH tüketimi sistemin peroksit içeriği ile ilişkili olabilir.
Siklooksijenaz	Lipit peroksitler	Siklooksijenaz aktivitesinin stimülasyonu biyolojik sıvılarda peroksitlerin eser miktarlarının ölçülmesinde kullanılabilir. Enzim aktivitesi O ₂ tutulması ile ölçülür.
GC-kütle spektrometre	Lipit peroksitler ve aldehitler	Peroksidasyon ürünleri ekstrakte edilir ve alkollere redüklenir. GC ile ayrılır ve kütle spektrometresi ile tanımlanır.
Spin tuzağı	Ara radikaller	Spin tuzakları radikalleri ara zincir reaksiyonlarında iken durdurur.

Tablo VI'nın devamı

Metod	Ölçülen madde	Mekanzima
Hidrokarbon gazları	Etan ve pentan	Lipit peroksidlerin yıkılması esnasında oluşan gazların GC ile ölçülmesidir. Bu gazların oluşması peroksidlerin yıkılması için gerekli olan geçiş metal iyonlarının varlığına bağlıdır.
Işık emisyonu	Uyarılmış karboniller, singlet oksijen	Peroksi radikallerinin reaksiyonları uyarılmış karbonilleri ve singlet oksijeni üretebilir. Bu türler temel durumları azaldığı için ışıyı dışarı verirler.
Fluoresans	Aldehitler	MDA gibi aldehitler amino grupları ile reaksiyona girerek asidik pH'da Schiff bazlarını oluştururlar. Amino grubu içeren yapılar olmadığı zaman MDA ve diğer aldehitler polimerleşirler. Bu ürünler fluoresans özelliğe sahiptirler.
TBA testi	TBA ile reaksiyona giren maddeler	Test materyali düşük pH'da TBA ile ısıtıldığında oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de absorbansının, 553 nm'de fluoresansının ölçülmesidir.
GC-HPLC antibadi	Sitotoksik aldehitler	4-hidroksinonenal gibi hidroksialkenaller sitotoksik olan lipit peroksidasyon ürünleridir. HPLC ve GC ile ölçülebilir. Antibadi tekniği lipit peroksidasyon ürünleri ile değiştirilen proteinleri saptar.
Dien konjugasyonu	Dien konjugasyonlu yapılar	Ansature yağ asitlerinin oksidasyonu konjuge dien yapılarının oluşumuyla beraberdir. 230-235 nm'de UV ışığını absorplar. LDL gibi lipitler için kullanışlıdır. Yalnız biyolojik doku ve sıvılarda kullanılması için ekstraksiyon ve ayırma teknikleri gereklidir.



Sekil 5. Prostaglandin sentezinde MDA'nın yan ürün olarak oluşması.

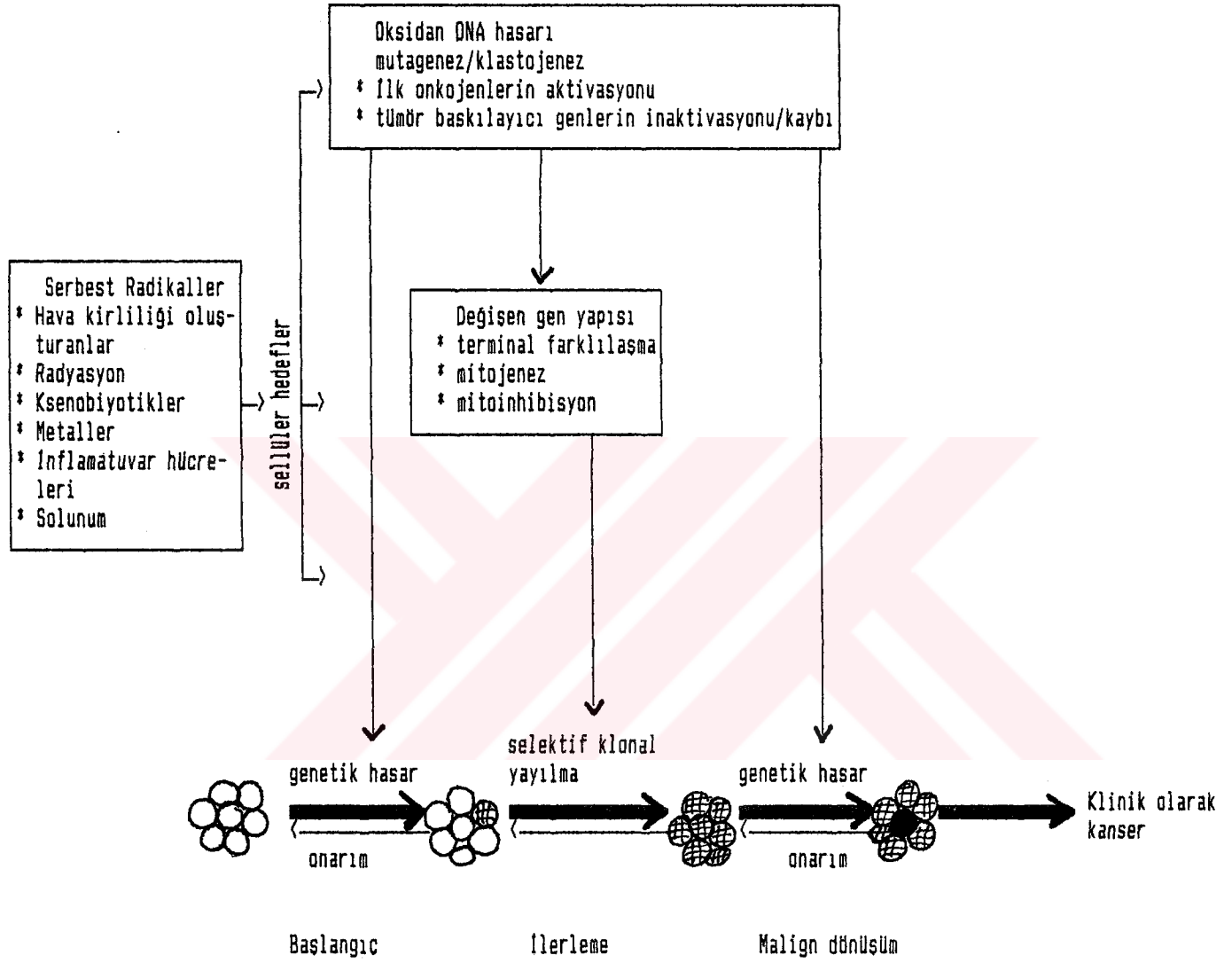
II.2.4. Lipit Peroksidasyonu ile Kanser İlişkisi

Kanser, insanlarda ve hayvanlarda çok basamaklı bir hastalık prosesidir. Bu proseste normal dokulardan kanser oluşturabilecek tek bir hücre gelişebilir ve bu durum tüm organizmanın yıkımı ile sonuçlanır. Kanserlerin gelişmesinde meydana gelen bütün moleküler ve sellüler değişikliklerin kompleks serilerine endojen ve çevresel uyarıların çeşitliği eşlik edebilir. Aktif oksijen türlerinin ve diğer serbest radikallerin mutajenik olduğu uzun bir süreden beri bilinmektedir. Ayrıca bu ajanlar son zamanlarda mutasyondan neoplaziye doğru önderlik eden diğer fenotipik ve genotopik değişikliklerin mediyatörü olarak değerlendirilmektedir. Serbest radikal üretimi tüm solunum yapan organizmalarda daima vardır ve karsinojenlere maruziyet veya stres koşulları altında pek çok hastalık durumunda artar. Bu sebeple serbest radikaller insanlarda genel olarak kanser gelişimine katılabilirler.

Deneyssel olarak kanser oluşumu en az üç ara basamaktan ibaret bir yol izler (Şekil 6)¹⁰⁰. Başlangıç basamağında tek somatik bir hücre öldürücü olmayan, kalıtsal olabilen bir mutasyona uğrar. Büyümeyi ve farklılaşmayı kontrol eden sellüler kısımdaki mutasyon, başlangıçtaki genetik değişikliği oluşturur. Bu başlamış mutasyon ikinci aşama olan ilerleme basamağı için artan bir avantaj sağlayabilir. Hücrenin normal kopyalarına zıt olarak, mutasyona uğramış hücre dışarı ile ilgili veya intrasellüler uyarılara

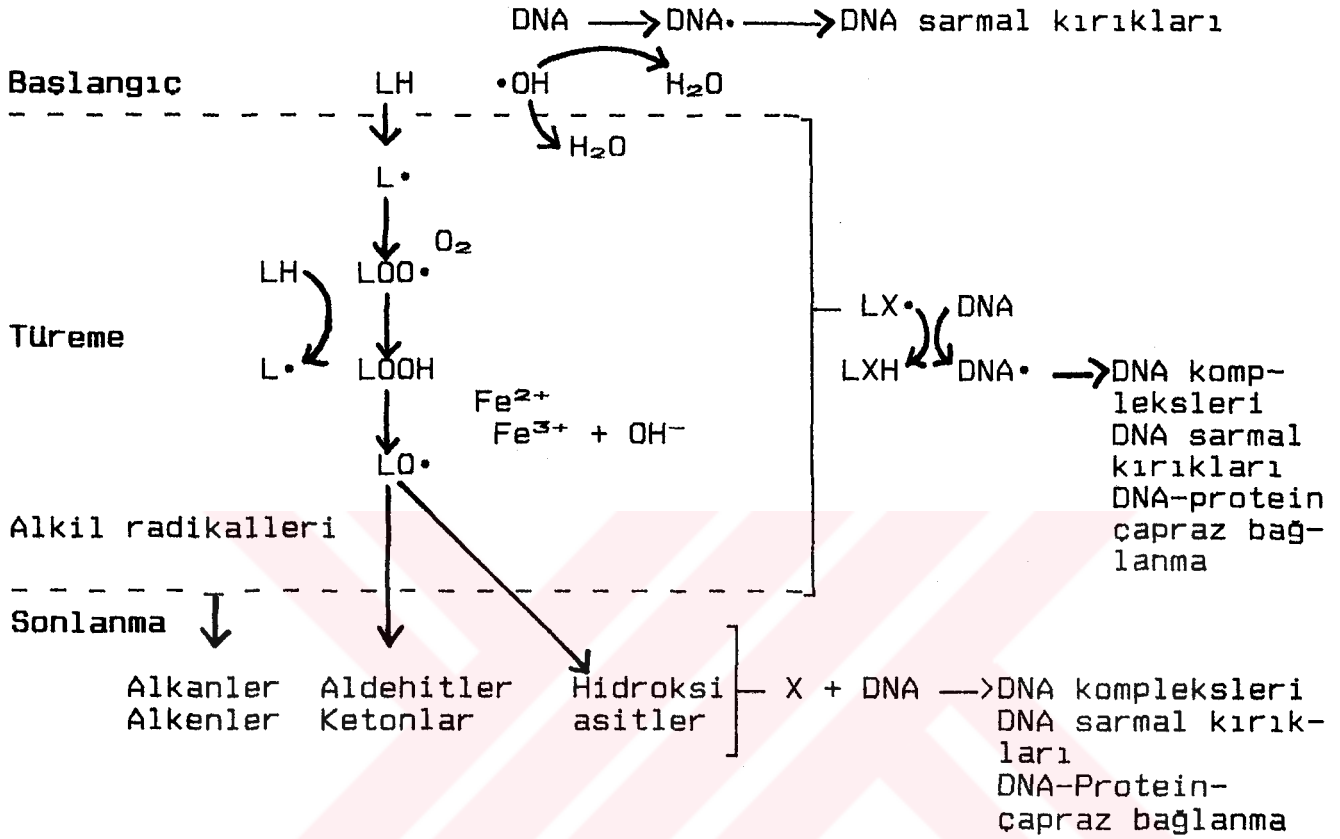
cevap verirken hücre kontrol mekanizmasından kaçabilir. Bu hücrede değişmiş yanıt örneklerini uyandıracak kanser oluşturunca bir maddeye maruziyet, normal popülasyondan farklı olarak büyümeyi uyarır. Yayılma için sinyal ya mutasyona uğrayan hücrelerin direkt stimülasyonu ile ya da komşu normal hücrelere tümör oluşturunca etkilerin indirekt sonucu olarak sağlanabilir. Tümör oluşumu üçüncü basamakta (malign dönüşümde) kansere dönüşebilen benign büyümeleri meydana getirebilir. Başlangıca benzer şekildeki dönüşüm, sellüler büyümenin düzensizliği ve kontrol edilemeyen ilerleme nedeni ile genetik değişmeyi gerektirir.

Oksidatif stres pek çok sellüler etkilere sahiptir. Sürekli stres sitotoksikite ve mutajenitenin sebebi olabilir ve gen yapısındaki değişiklikleri uyarır. Oksidantlarla indüklenen mutasyonlar kanseri başlatabilir; genetik materyaldeki oksidatif değişim, benign yapının malign neoplazmlara dönüşmesinde görev alabilir. Oksidantlarla gen örneklerinin değiştirilmesi tümörün ilerlemesi safhasında mutasyona uğramış hücrenin stimülasyonuna neden olabilir. Ayrıca normal popülasyonda oksidan ile uyarılmış toksisite, tümörün gelişmesi sırasında daha dirençli mutasyona uğramış hücrenin klonal olarak yayılmasını kolaylaştırabilir^{100.101.102.}



Şekil 6: Çok basamaklı kanserde oksidanların rolü

Lipit peroksidasyonunun çeşitli basamaklarında DNA hasarı oluşabilmektedir. Lipit peroksidasyon ürünleri ile DNA hasarının oluşumu ile ilgili olası yollar Şekil 7'de gösterilmiştir⁹⁴.



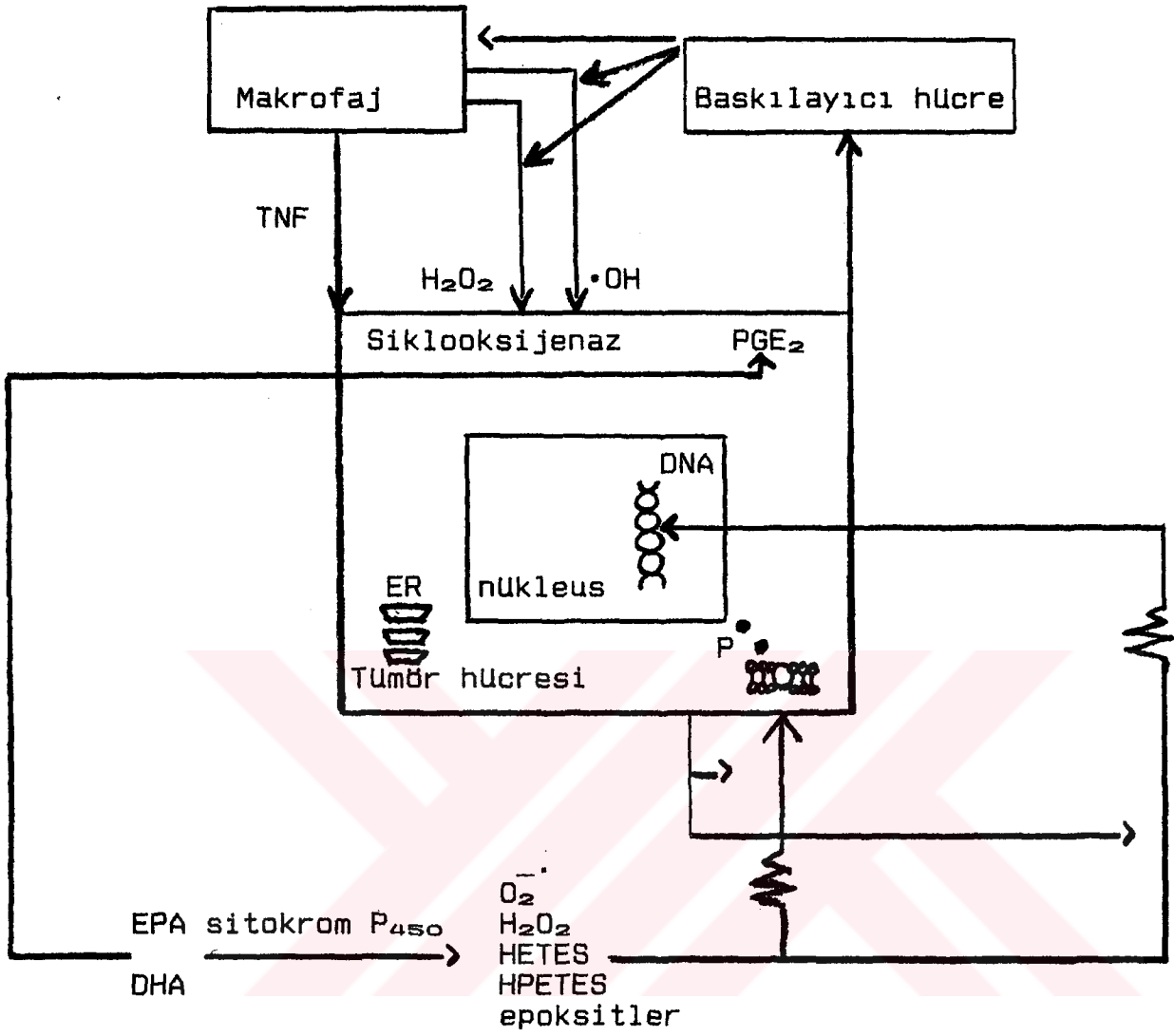
Şekil 7. Lipit peroksidasyon ürünleri ile DNA arasındaki etkileşimin olası yolları

İlk olasılık, lipit peroksidasyonunun başlangıç reaksiyonları için kaçınılmaz olan oksijen radikalleri ile DNA arasındaki etkileşimdir. İkinci olarak, lipit peroksidasyonunun türeme basamağında oluşan lipit radikalleri ile DNA arasındaki etkileşimdir. Her iki durumda da, hem başlangıç hem de türeme basamaklarında, DNA lipit peroksidasyonunu bastırdığı için bir radikal temizleyicisi/antioksidan gibi etki eder.

Uçuncu major mekanizma, lipit peroksidasyonunda radikal olmayan ürünlerin DNA ile etkileşimidir. Bu reaksiyonlar nükleobazların modifikasyonuna ve DNA'daki bazı yapısal bozukluklara rehberlik eder. Bu hasar, endojen mekanizmalarla onarılmazsa hücrenin metabolik aktivitesine ve tüm fonksiyonlarına zarar verir. Hücrenin aşırı bölünmesi ile DNA aktivitesinin bozukluğu ortaya çıkar.

Lipit radikalleri muhtemelen membran yapısı ile etkileşerek orada stabil son ürünler oluşana kadar lipit peroksidasyonunun türeme reaksiyonlarına katılacaklardır. Bu yüzden DNA'nın primer hedef olması muhtemel görünmemektedir. Halbuki nükleer membran kromotin bağlantı yerlerinin, lipit serbest radikalleri ile DNA arasında direkt reaksiyon bölgeleri olabileceği düşünülmektedir⁹⁴.

Eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozahekzaenoik asit (DHA) gibi N-3 grubu uzun zincirli yağ asitleri, serbest radikallerin ve hidroksieikozatetraenoik asit (HETES), hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETES), epoksitler gibi radikal oksidatif toksik ürünlerin salınması için sitokrom P₄₅₀'yi harekete geçirebilir (Şekil 8)⁹³. Bu ürünler zincir kırılmasına ve sarmal içi çapraz bağlanmalara neden olacak şekilde DNA ile reaksiyona girebilir. EPA ve DHA tümör hücrelerinde ve makrofajlarda prostaglandin E₂ (PGE₂) ve prostasiklin I₂ (PGI₂) sentezini ve salınmasını inhibe eder. PGE₂, baskılayıcı hücreleri uyarırken radikal yapımını, tümör nekroz faktörünü (TNF) ve myelopoiezisi inhibe eder⁹³.



Şekil 8. EPA ve DHA'ın tümör hücresine etkileri

III. M A T E R Y A L V E Y Ö N T E M

III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP)	% 97	(Sigma)
Sülfürik Asit	% 95-98	(Merck)
Fosfotungustik Asit-hidrat		(Merck)
Glasiyel Asetik Asit	% 100	(Merck)
2-Tiyobarbitürik Asit (TBA)		(Merck)
1-Butanol		(Merck)

III.2. KULLANILAN ARAC VE GERECLER

Santrifüj tüpü (kapaklı)	10 cc
Balonjoje	100 cc
Pipet	1 mL, 2 mL, 5 mL
Otomatik mikropipet	(0-50 µl) (Transferpette)
Santrifüj	(Hettich Eba III)
Spektrofluorometre	(JASCO FP-550)
Dereceli mezür	
Etüv	(Heraus)
Hassas terazi	(Bosch S 2000)
Magnetik karıştırıcı	(NUve)

III.3. KULLANILAN CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ

Kullanılan cam malzemeler deterjanlı sudan geçirildikten sonra potasyum dikromat temizleme solüsyonu ile muamele edilmiştir. Daha sonra distile sudan geçirilerek etüvde kuruması sağlanmıştır.

III.4. KULLANILAN HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AIT ÖZELLİKLER

III.4.1. Hasta Grubu

Kan örnekleri Demetevler Onkoloji Hastanesinde meme kanseri teşhisi konulmuş 59 kadın hastadan temin edilmiştir. Grubu oluşturan her hasta birey için ayrı anket formu düzenlenmiştir. Hastalardan sağlanan kan örneklerinden serumlar elde edilmiştir. Tüpler ağızları parafilm ile kapatılarak, tayin yapılana kadar -20°C 'de saklanmıştır.

III.4.2. Kontrol Grubu

59 sağlıklı kadından oluşmaktadır. Kontrol ve hasta grubuna ait özellikler Tablo VII'de belirtilmiştir.

III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

III.5.1. Malondialdehit (MDA) Miktar Tayini Yöntemi

Serumda MDA miktar tayini K.Yagi yöntemi kullanılarak yapılmıştır¹⁰³.

Yöntemin Prensipleri: Sulfürik asit-fosfotungstik asit sistemi ile lipid peroksitleri çöktürülür. TBA belirteci (%0.67 TBA'in sudaki çözümü ile eşit hacimdeki glasiyel asetik asidin karışımı) ilave edilerek 95°C su banyosunda 60 dakika bekletilir. Soğutulduktan sonra 1-butanol ile ekstrakte edilir. Pembe renkli butanol tabakasının 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda floresans şiddeti okunur. Formülde MDA konsantrasyon değerine ulaşılır.

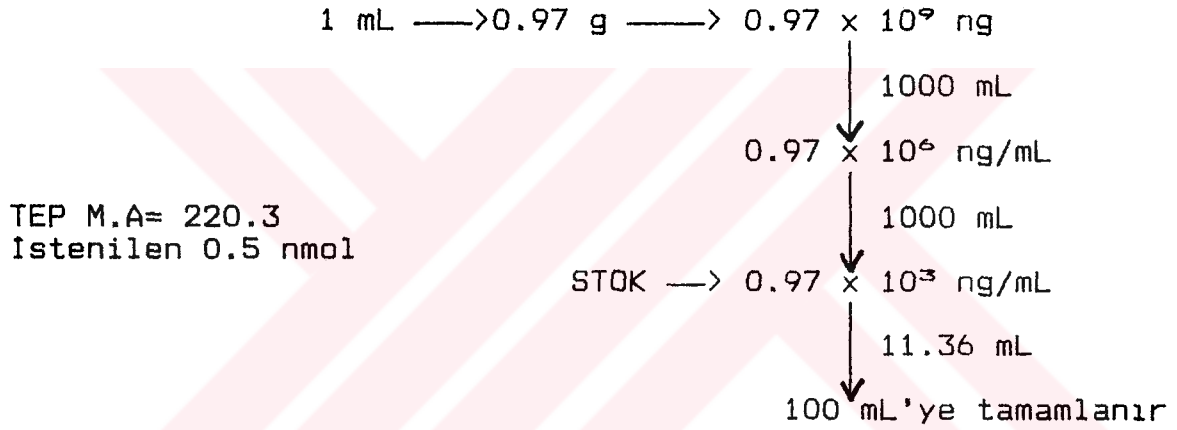
Tablo VII: Olguların Özellikleri

SAYI		HASTA (n)	KONTROL (n)
YAS		48.27 ± 10.71	46.86 ± 7.47
MENAPOZ	Premenapoz	24	38
	Postmenapoz	35	21
QUATELET INDEKSİ (kg/m ²)		25.66± 4.10	25.47 ± 3.43
ILK DOGUM YASI	≤ 24	44	29
	25-29	11	20
	30+	1	6
	(-)	3	4
BEBEK EMZİRME SURESI	< 1-2 ay	14	18
	6 ay	14	22
	> 1 yıl	21	12
	(-)	10	7
KALITSAL KANSER HİKAYESİ	1.Derece	22	--
	Diğer akrabalar	37	--
METASTAZ VARLIĞI (%)		29	--
KEMOTERAPİ	Kullanan	32	--
	Kullanmayan	27	--
SIGARA İÇME ALIŞKANLIĞI	Sigara içmeyen (NS)	49	26
	Sigarayı bırakan (Ex.S)	9	12
	Sigara içen (CS)	1	21
ALKOL ALIŞKANLIĞI	Kullanan	--	3
	Kullanmayan	59	56
DIYET	Yeşil sebze, meyva	14	42
	Etli yiyecekler	9	14
	Hamurlu gıdalar	36	3
YAĞ	Sıvı yağ	38	44
	Margarin	16	10
	Tereyağ	5	5

III.5.1.1. Standart Grafiğinin Cizilmesi

MDA Stok Standardı: 1,1,3,3-tetraetoksipropan % 97 konsantrasyonundadır. Stok standart çözeltisi 4°C'de buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Stok standart çözeltisi hazırlamak için önce %97'lik TEP çözeltisinden 1 mL alındı ve kalibre edilmiş 1 L'lik balon jojede 1000 mL'ye seyreltildi. Daha sonra bu stok çözeltiden yine 1 mL alınarak tekrar 1 L'lik balon jojede 1000 mL'ye seyreltildi.



TBA belirteci (v/v): Eşit hacimdeki % 0.67 TBA'ın sudaki çözeltisi ile glasiyel asetik asitten oluşur. Çabuk bozulduğu için deneyden hemen önce hazırlanmalıdır.

Kalibrasyon grafiğinin hazırlanabilmesi amacıyla stok standart çözeltisinden Tablo VIII'deki miktarlarda alınıp distile su ile 100'er mL'ye tamamlanmıştır.

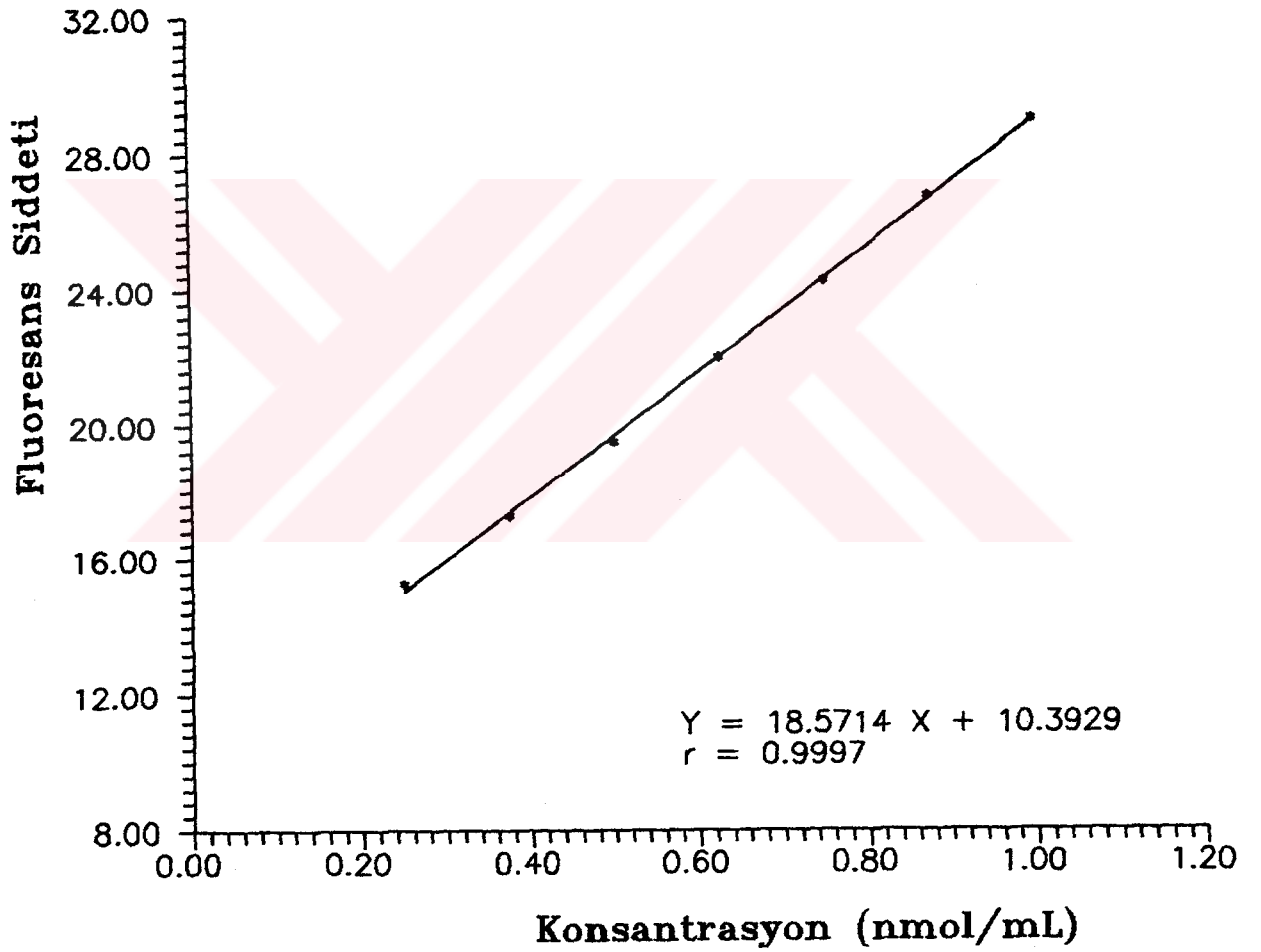
Tablo VIII: Çalışma standartlarının hazırlanması

Stok Standart MDA çözeltisi (mL)	Distile Su	MDA konsantrasyon (nmol/mL)
5.68	94.32	0.250
8.52	91.48	0.375
11.36	88.64	0.500
14.20	85.80	0.625
17.03	82.97	0.750
19.87	80.13	0.875
22.71	77.29	1.000

Stok standart çözeltisinden hazırlanmış olan çalışma standart çözeltilerinden 1'er mL alınır. Üzerlerine 1'er mL TBA belirteci ve 4'er mL distile su ilave edilir. Reaksiyon karışımı 95°C'de 60 dakika süre ile su banyosunda bırakılır. Su banyosundan alındıktan sonra musluk suyu altında soğutulur ve üzerlerine 5'er mL 1-butanol ilave edilir. Karışım iyice çalkalanır. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra 1-butanol tabakası başka bir tüpe alınır. 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda çalışma standartlarının floresans şiddetleri okunur. Standart deneyi 8 defa tekrarlanmıştır ve son olarak Tablo IX'daki değerler elde edilerek kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Şekil 9).

Tablo IX: Çalışma standartları için okunan fluoeresans siddetleri

Fluoresans Şiddeti	Konsantrasyon (nmol/mL)
15.25	0.250
17.25	0.375
19.50	0.500
22.00	0.625
24.25	0.750
26.75	0.875
29.00	1.000



Sekil 9: Kalibrasyon grafiği

III.5.1.2. Serumda MDA Miktar Tayininin Yapılışı

Kör olarak 1-butanol kullanılır. Çalışma standardı olarak ise 0.5 nmol değerine karşılık gelen standart III hazırlanır.

Numune için 20 µL serum otomatik mikropipet ile alınır, üzerine 4 mL N/12 sülfürik asit ilave edilerek karıştırılır. Bu karışıma 0.5 mL % 10'luk fosfotungustik asit ilave edilir ve tekrar karıştırılır. Oda sıcaklığında 5 dakika bekletildikten sonra karışım 10 dakika 3000 rpm'de santrifüj edilir. Süpernatant atılır. Sediment 2 mL N/12 sülfürik asit ile karıştırılır ve 0.3 mL %10'luk fosfotungustik asit de ilave edilerek tekrar karıştırılır. Karışım 10 dakika 3000 rpm'de ikinci kez santrifüj edilir. Sediment üzerine 1 mL TBA belirteci ve 4 mL distile su ilave edilir. 95°C'lik su banyosunda 60 dakika bekletilir. Soğutulduktan sonra üzerine 5 mL 1-butanol eklenir. 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilir. Butanol tabakası alınarak floresans şiddeti okunur.

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki formülle yerleştirilmek suretiyle serumdaki lipid peroksit düzeyleri bulunur.

$$\text{Serum Lp} = 0.5 \times \frac{f}{F} \times \frac{1.0}{0.02} = \frac{f}{F} \times 25 \text{ (nmol/mL serum)}$$

F : Standart çözelti için floresans şiddeti (0.5 nmol tetraetoksi propan ile TBA'nin reaksiyona girmesiyle elde edilen standart çözeltinin floresans şiddeti)

f : Serum için floresans şiddeti

Lp: Malondialdehit olarak gösterilen lipid peroksit düzeyi

III.5.2. Serum MDA Tayin Yönteminin Tekrarlanabilirliği

Kullanılan yöntemin uygulanabilirliğini denemek amacıyla üç ayrı serum örneği ardarda üç gün çalışıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo X'da verilmiştir.

Tablo X: Serum MDA düzeylerinin tekrarlanabilirliği

	Serum A	Serum B	Serum C
1.gün	4.17 3.85	4.81 4.81	5.45 5.77
2.gün	4.17 4.17	5.13 4.81	5.77 6.09
3.gün	3.85 3.53	4.81 4.49	5.45 5.45
Ortalama	3.96	4.81	5.66
Standart sapma	0.26	0.20	0.26
Varyasyon katsayısı (CV)	6.57	4.16	4.59

III.5.3. Yöntemin Doğruluğu ve Verim Hesabı

Kullanılan yöntemin doğruluğunu ve verimli bir yöntem olduğunu kanıtlamak amacıyla ardarda iki gün aynı seruma hem standart 3 hem de standart 7 ilavesiyle okunan değerlerden konsantrasyonlar elde edildi. Daha sonra % verim hesabı yapıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo XI'de verilmiştir.

Tablo XI: Serum MDA düzeylerinin doğruluğu ve verim hesabı

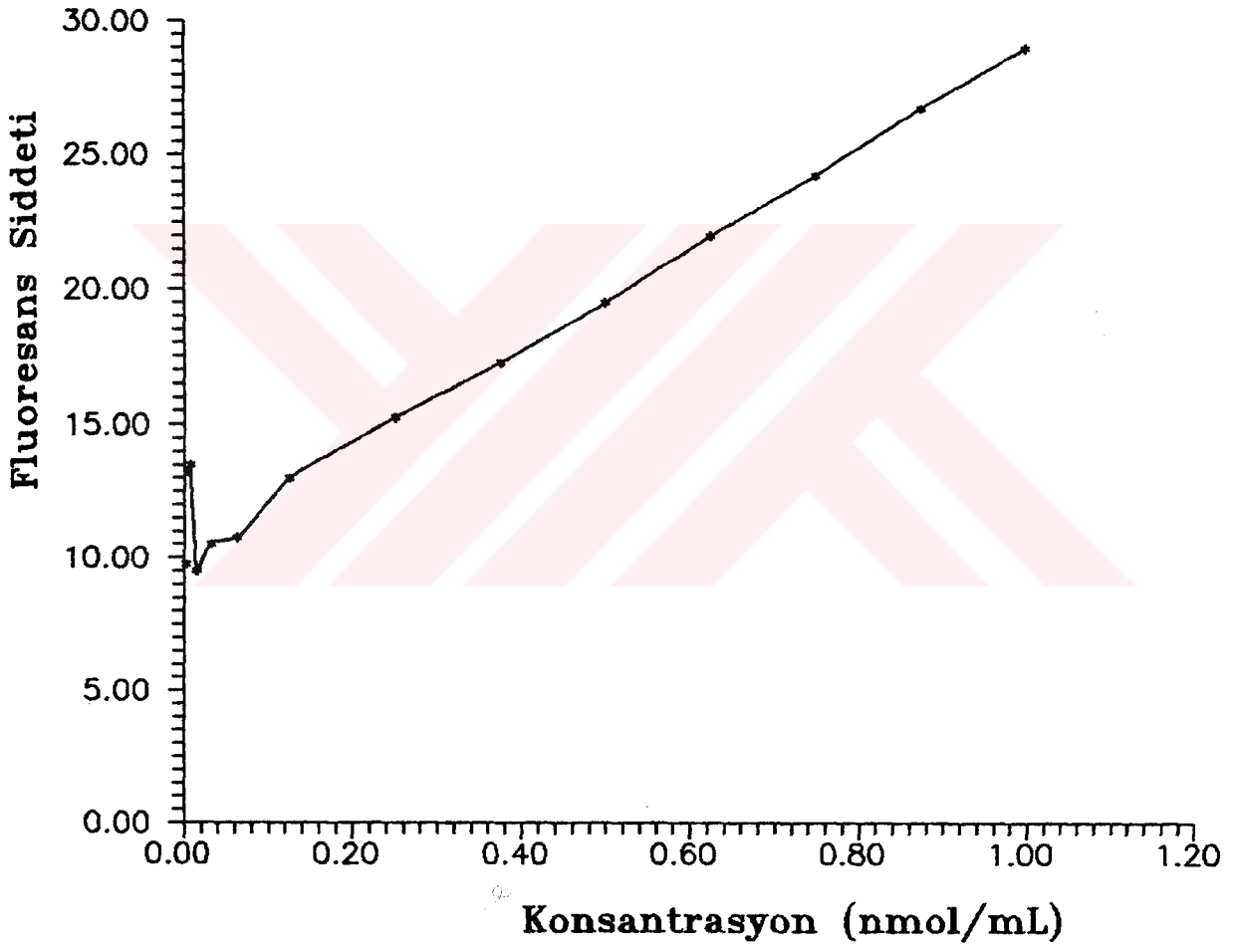
	Serum MDA (nmol/mL)	İlave edilen MDA (nmol/mL)	Öçölülen MDA (nmol/mL)	Verim (%)
I. Analiz günü	5.77	25.00	25.96	84.37
	5.77	37.18	36.86	85.82
	5.13	25.00	25.00	82.97
	5.13	37.18	35.90	84.85
	6.73	25.00	25.64	80.81
	6.73	37.18	36.86	83.94
II. Analiz günü	5.77	25.00	25.00	81.25
	5.77	37.18	36.54	85.10
	5.13	25.00	25.32	84.04
	5.13	37.18	34.62	81.82
	6.73	25.00	25.96	81.82
	6.73	37.18	35.26	80.30

III.5.4. Serum MDA Tayin Yöntemindeki Çalışma Standart Konsantrasyonları için Saptanabilirlik

Kalibrasyon grafiği oluşturmak üzere alınan çalışma standart konsantrasyonları için alt sınırın doğrusallık taşıyıp taşımadığını görmek amacıyla yapıldı. Tablo XII'de görülen değerlerden kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Bu grafikten alınabilecek minimum konsantrasyonun 0.23 nmol/mL olduğu görülmüştür (Şekil 10).

Tablo XII: Saptanabilirlik için kullanılan standart konsantrasyonları ve okunan fluoresans şiddetleri

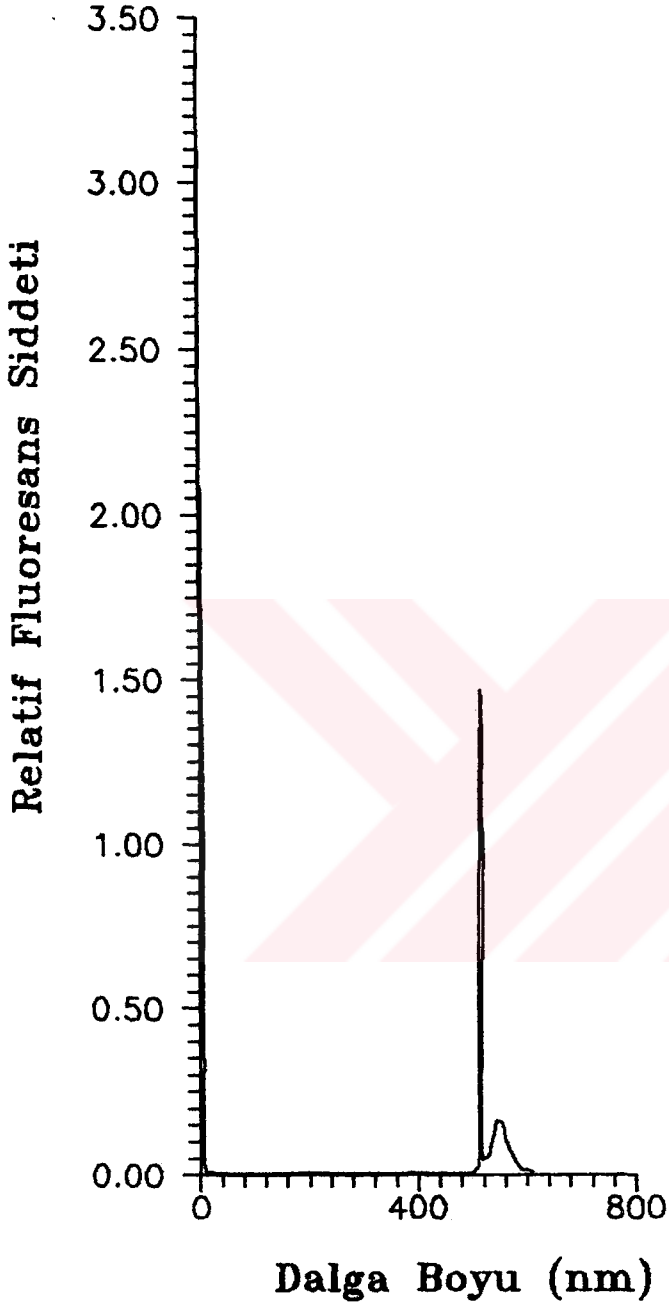
Standart No	Fluoresans Şiddeti	Konsantrasyon (nmol/mL)
1	9.75	0.0020
2	13.25	0.0039
3	13.50	0.0078
4	9.50	0.0156
5	10.50	0.0313
6	10.75	0.0625
7	13.00	0.125
8	15.25	0.250
9	17.25	0.375
10	19.50	0.500
11	22.00	0.625
12	24.25	0.750
13	26.75	0.875
14	29.00	1.000



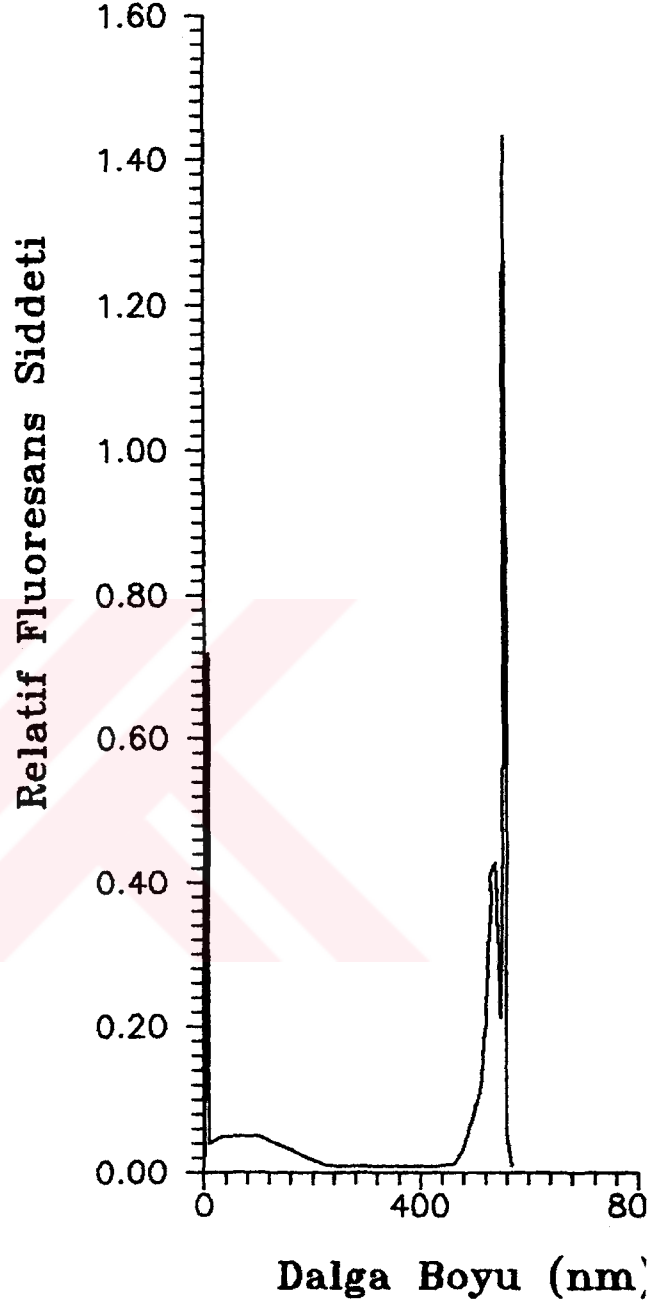
Sekil 10: Saptanabilirlik için oluşturulan kalibrasyon grafiği

III.5.5. Serum MDA Tayin Yönteminde Kullanılan Eksitasyon ve Emisyon Dalga Boylarının Seçimindeki Doğruluğun Gösterilmesi

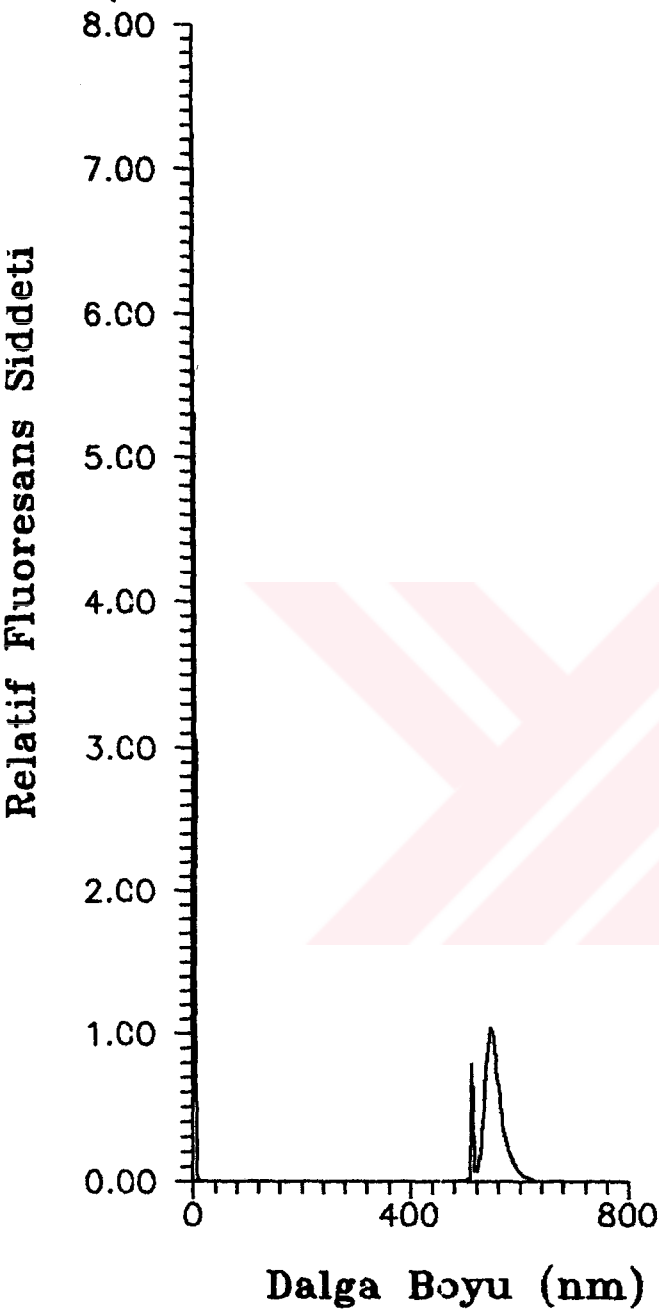
MDA tayin yönteminde eksitasyon için 515 nm, emisyon için ise 553 nm dalga boyları kullanıldı. Kullanılan bu dalga boylarında sırasıyla serum, standart 5 ve standart 5 ilave edilmiş serum için önce emisyon sonra eksitasyon sabit tutulmak suretiyle değerler arttırılarak relatif fluoresans şiddetleri okundu. Aynı numune için emisyon sabit tutulup eksitasyon 515 nm'de okunduğunda, eksitasyon sabit tutulup emisyon 553 nm'de okunduğunda elde edilen relatif fluoresans şiddetleri birbirinin aynısı bulundu. Her bir numune için dalga boylarına göre relatif fluoresans şiddetleri Şekil 11a, Şekil 11b, Şekil 12a, Şekil 12b, Şekil 13a ve Şekil 13b'de gösterilmiştir.



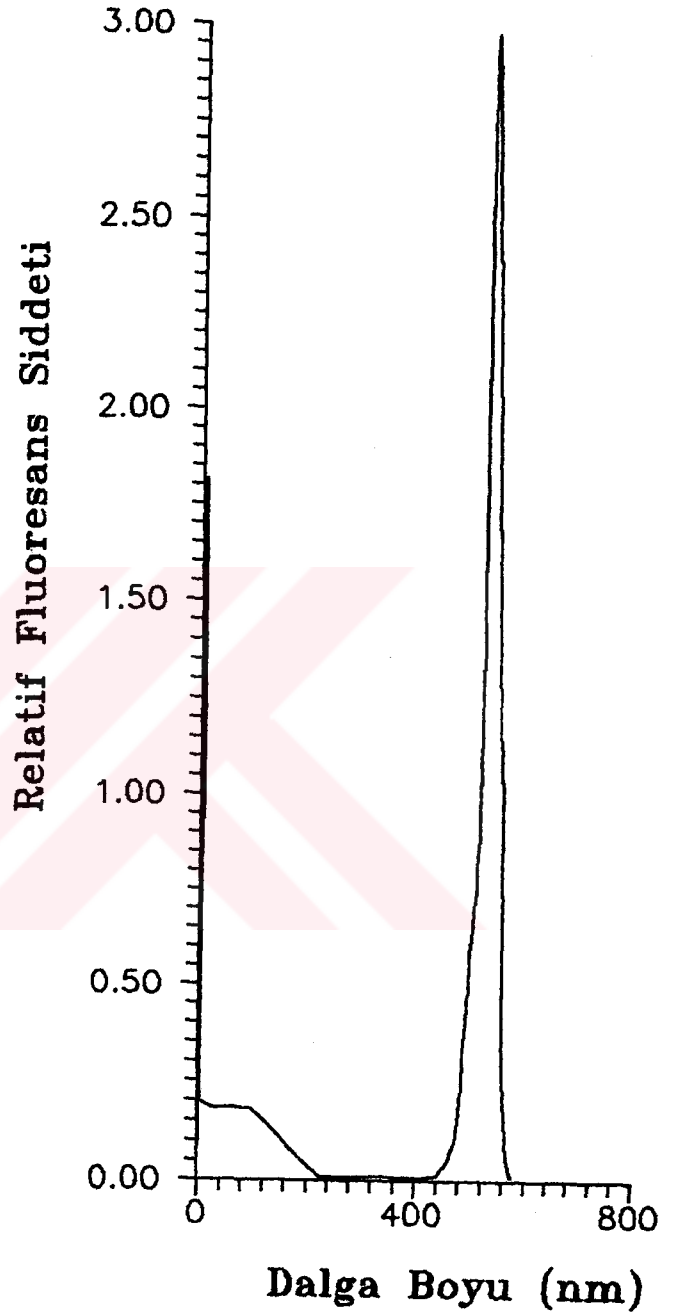
Sekil 11a: Spektrofluorometrik yöntemin tüm kademelerinin uygulanması sonucunda serum için oluşturulan floresans spektrumu (Eksitasyon=515 nm)



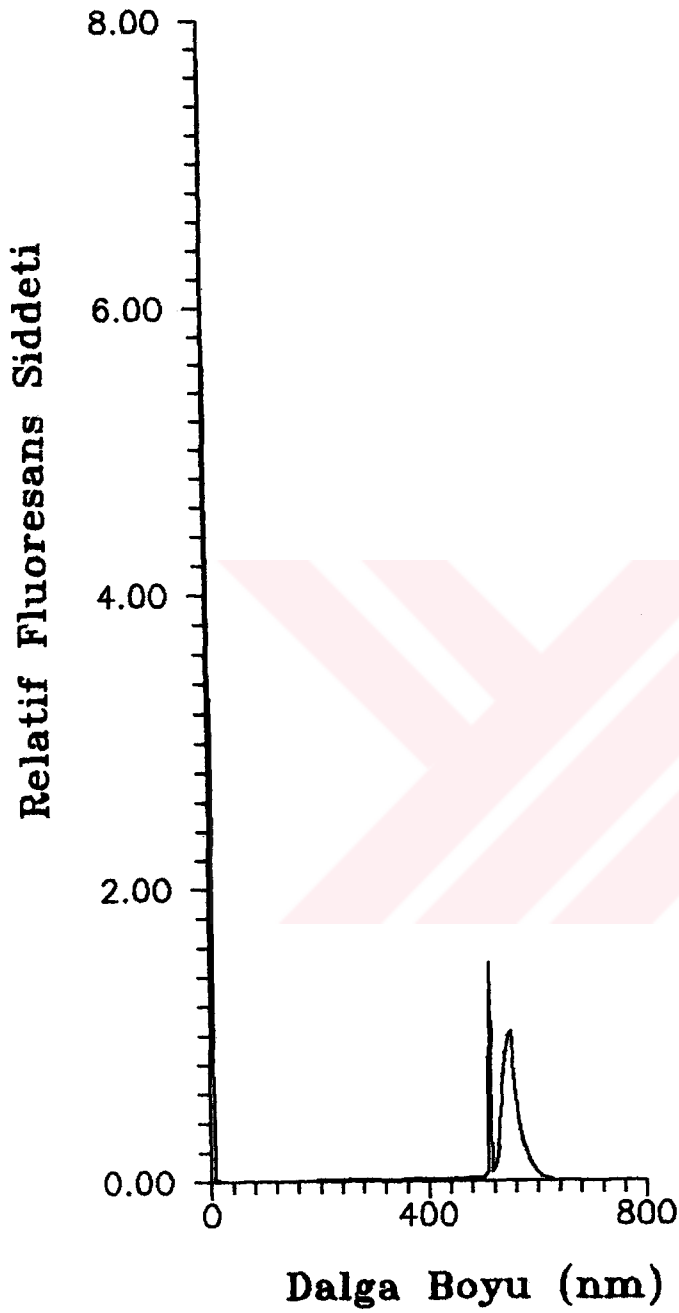
Sekil 11b: Spektrofluorometrik yöntemin tüm kademelerinin uygulanması sonucunda serum için oluşturulan floresans spektrumu (Emisyon=553 nm)



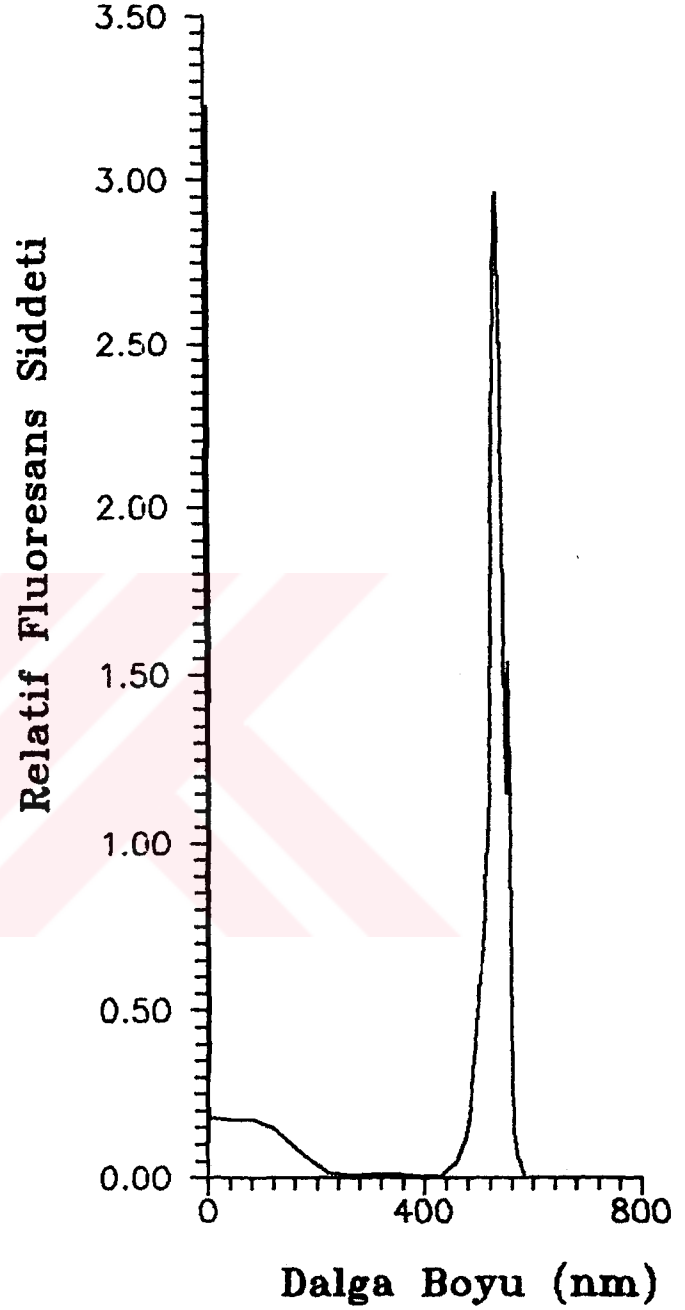
Sekil 12a: 0.750 nmol/mL
MDA standart cözeltisi için
oluşturulan spektrum
(Eksitasyon=515 nm)



Sekil 12b: 0.750 nmol/mL
MDA standart cözeltisi için
oluşturulan spektrum
(Emisyon=553 nm)



Sekil 13a: MDA standart çözelti ilave edilmiş serum için oluşturulan floresans spektrumu (Eksitasyon=515 nm)



Sekil 13b: MDA standart çözelti ilave edilmiş serum için oluşturulan floresans spektrumu (Emisyon=553 nm)

III.5.6. Kolesterol Miktar Tayini

Total kolesterol tayini Trinder'in kolorimetrik yöntemine dayanan bir şekilde hazırlanmış olan Sclavo Diagnostic'in kiti kullanılarak yapıldı (Katalog no:81422).

Prensibi: Serum örnekleri, aktif madde olarak kolesterol ester-hidrolaz, kolesterol oksidaz, peroksidaz, 3,5-dikloro-2-hidroksibenzen sülfonik asit(DHBS) ve 4-aminoantipirin içeren bir reaktifle muamele edildi.

- 1) Kolesterol esterleri + H₂O $\xrightarrow{\text{kolesterol ester-hidrolaz}}$ serbest kolesterol+RCOOH
- 2) Kolesterol + O₂ $\xrightarrow{\text{kolesterol oksidaz}}$ Kolesterol-4-en-3-on+H₂O₂
- 3) H₂O₂+DHBS+4-aminoantipirin $\xrightarrow{\text{Peroksidaz}}$ H₂O+kinon kompleksi (kırmızı renkli)

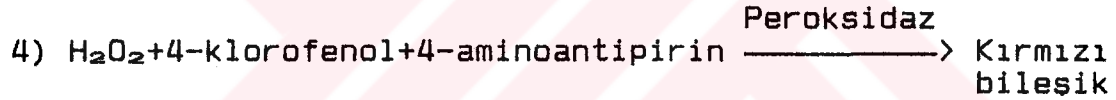
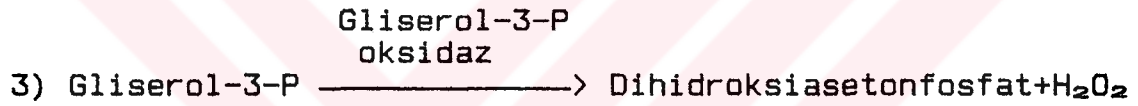
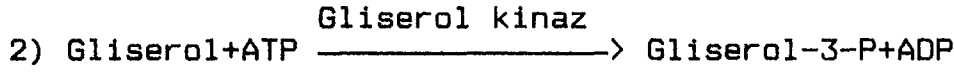
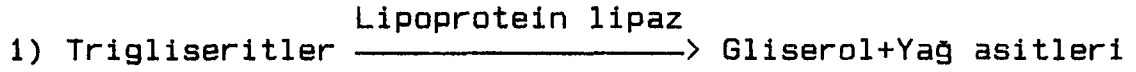
Enzimatik kolorimetrik bir analizdir.

III.5.7. Trigliserit Miktar Tayini

Trigliserit tayini Trinder ve Jacobs'un gliserol fosfatoksidaz metoduna dayanan bir şekilde hazırlanmış olan Sclavo diagnostic'in trigliserit kiti kullanılarak yapıldı (Katalog no: 81862).

Prensibi: Serum örneğindeki trigliseritler, mikrobiyal lipoproteinlipaz ile gliserol ve serbest yağ asitleri-

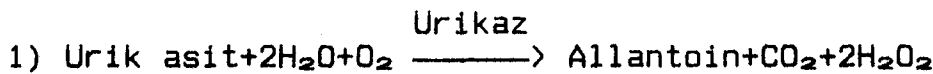
ne hidroliz oldu. Gliserol, gliserolkinaz ile katalize edilen reaksiyon sonunda, ATP ile fosforlaşarak, gliserol-3-fosfatı verdi. Gliserol-3-P oksidaz mevcudiyetinde fosforlu gliserol yükselgenerek dihidroksiaseton fosfatı ve hidrojen peroksiti verdi. Sonra peroksidaz varlığında, 4-klorofenol ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek kırmızı renkli bir bileşik oluşturdu.

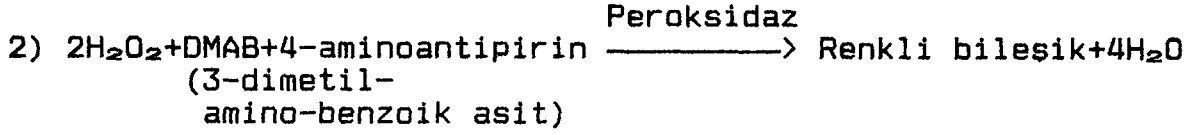


III.5.8. Urik Asit Miktar Tayini

Urik asit tayini Sclavo diagnostic'in Urik asit kiti kullanılarak yapıldı. (Katalog no: 81112)

Prensibi: Urikaz enzimi H₂O₂ oluşturarak Urik asidi allantoin'e dönüştürdü. Peroksidaz varlığında serbest hidrojen peroksit 540-560 nm'de maksimum absorbananlı renkli bir ürün oluşturdu¹⁰⁴.





III.5.9. Albumin Miktar Tayini

Albumin tayini Sclavo diagnostic'in Albumin kiti kullanılarak yapıldı. (Katalog no: 81855)

Prensibi: Serumdaki albumin ve uygun tampon çözeltisindeki bromkrezol yeşili arasında kromojenik bir reaksiyon oluştu. Bromkrezol yeşilinin absorbanşı, asit pH'da albuminin varlığında artar ve bu artış mevcut albumin konsantrasyonu ile orantılıdır. Kolorimetrik bir yöntemidir¹⁰⁵.

Kolesterol, trigliserit, Urik asit ve albumin miktar tayinleri KONE marka ultra modeli Otoanalizör ile yapılmıştır.

IV. B U L G U L A R

Çalışmada meme kanseri teşhisi konulmuş 59 birey hasta grubu olarak ve 59 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin serum MDA, kolesterol, trigliserid, Ürik asit ve albumin düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca yaş, menopozal durum, kuatelet indeksi, ilk doğum yaşı, bebek emzirme süresi, kalıtsal kanser hikayesi, metastaz varlığı, kemoterapi, sigara içme alışkanlığı, alkol kullanma durumu, diyet ve yağ alışkanlığı gibi faktörlerin serum MDA düzeylerine olan etkisi incelenmiştir.

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Statgraph istatistik programında yapılmıştır. Değerlendirmede Student "t" testi ve Regresyon analizi kullanılmıştır.

Kontrol ve hasta grubundaki bireylerin serum MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.
Hasta	59	6.81 ± 1.32	3.49	9.38
Kontrol	59	3.65 ± 0.89	1.92	6.25
$t = 15.32$		$p < 0.05$		

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmelerde, meme kanserli hastalarda ve kontrollerde MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 2: Meme kanserli hastalarda yaş gruplarına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

Yaş	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
30 - 40	16	6.65 ± 1.19	5.31	9.06	-0.99	>0.05
40 - 49	20	7.03 ± 1.08	5.63	9.38		
30 - 40	16	6.65 ± 1.19	5.31	9.06	-0.21	>0.05
≥ 50	23	6.75 ± 1.60	3.49	8.75		
40 - 49	20	7.03 ± 1.08	5.63	9.38	0.65	>0.05
≥ 50	23	6.75 ± 1.60	3.49	8.75		

Tablo 3: Kontrol grubunda yaş gruplarına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

Yaş	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
30 - 40	7	3.97 ± 0.51	2.88	4.30	1.11	>0.05
40 - 49	38	3.55 ± 0.97	1.92	6.25		
30 - 40	7	3.97 ± 0.51	2.88	4.30	0.65	>0.05
≥ 50	14	3.76 ± 0.76	2.50	5.36		
40 - 49	38	3.55 ± 0.97	1.92	6.25	-0.75	>0.05
≥ 50	14	3.76 ± 0.76	2.50	5.36		

Yaş gruplarına göre meme kanserli hastalar ile kontrol gruplarının MDA düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Yaş gruplarına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
30-40	Hasta	16	6.65 ± 1.19	5.31	9.06	5.69	<0.05
	Kontrol	7	3.97 ± 0.51	2.88	4.30		
40-49	Hasta	20	7.03 ± 1.08	5.63	9.38	12.46	<0.05
	Kontrol	38	3.55 ± 0.97	1.92	6.25		
≥ 50	Hasta	23	6.75 ± 1.60	3.49	8.75	6.53	<0.05
	Kontrol	14	3.76 ± 0.76	2.50	5.36		

Kontrol ve hasta grubundaki bireylerin MDA düzeyleri menopozal duruma göre incelendiğinde, her iki grupta da premenopozal ve postmenopozal bireyler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$ Tablo 5). Ancak premenopozal kontrol ve hasta grubu ile postmenopozal kontrol ve hasta grubunun MDA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 5).

Tablo 5: Menapozal duruma hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Hasta Premenapoz	24	6.99 $\pm$ 1.20	5.31	9.38	0.88	>0.05
Hasta Postmenapoz	35	6.69 $\pm$ 1.40	3.49	9.06		
Kontrol Premenapoz	38	3.60 $\pm$ 0.98	1.92	6.25	-0.54	>0.05
Kontrol Postmenapoz	21	3.73 $\pm$ 0.69	2.50	5.36		
Hasta Premenapoz	24	6.99 $\pm$ 1.20	5.31	9.38	12.15	<0.05
Kontrol Premenapoz	38	3.60 $\pm$ 0.98	1.92	6.25		
Hasta Postmenapoz	35	6.69 $\pm$ 1.40	3.49	9.06	9.05	<0.05
Kontrol Postmenapoz	21	3.73 $\pm$ 0.69	2.50	5.36		

Meme kanserli hasta grubunda belirlenen kuatelet indeksi aralıklarında, tayin edilen MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$ Tablo 6).

Tablo 6: Meme kanserli hasta grubunun Kuatelet indeksi (kg/m^2) durumuna göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
K < 20	5	6.25 $\pm$ 1.41	4.38	7.81	-1.08	>0.05
20 $\leq$ K $\leq$ 25	18	6.84 $\pm$ 0.97	5.31	8.75		
K < 20	5	6.25 $\pm$ 1.41	4.38	7.81	-0.85	>0.05
25 $\leq$ K $\leq$ 35	35	6.84 $\pm$ 1.46	3.49	9.38		
K < 20	5	6.25 $\pm$ 1.41	4.38	7.81		
K > 35	1	8.44*				
20 $\leq$ K $\leq$ 25	18	6.84 $\pm$ 0.97	5.31	8.75	-0.02	>0.05
25 $\leq$ K $\leq$ 35	35	6.84 $\pm$ 1.46	3.49	9.38		
20 $\leq$ K $\leq$ 25	18	6.84 $\pm$ 0.97	5.31	8.75		
K > 35	1	8.44*				
25 $\leq$ K $\leq$ 35	35	6.84 $\pm$ 1.46	3.49	9.38		
K > 35	1	8.44*				

* K > 35 grubu en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda belirlenen kuatelet indeksi aralıklarında, tayin edilen MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$ Tablo 7).

Tablo 7: Kontrol grubunun Kuatelet indeksi (kg/m^2) duruma göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
K < 20	2	4.08 ± 0.32	3.85	4.30	1.05	>0.05
$20 \leq K \leq 25$	27	3.43 ± 0.85	1.92	5.36		
K < 20	2	4.08 ± 0.32	3.85	4.30	0.34	>0.05
$25 \leq K \leq 35$	29	3.85 ± 0.90	2.08	6.25		
K < 20	2	4.08 ± 0.32	3.85	4.30		
K > 35	1	2.88*				
$20 \leq K \leq 25$	27	3.43 ± 0.85	1.92	5.36	-1.80	>0.05
$25 \leq K \leq 35$	29	3.85 ± 0.90	2.08	6.25		
$20 \leq K \leq 25$	27	3.43 ± 0.85	1.92	5.36		
K > 35	1	2.88*				
$25 \leq K \leq 35$	29	3.85 ± 0.90	2.08	6.25		
K > 35	1	2.88*				

* K > 35 grubu en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Belirlenen kuatelet indeksi aralıklarında hasta ve kontrollere göre yapılan değerlendirmelerde, 20-25 ve 25-35 kuatelet indeksi aralıklarında meme kanserli hasta ve kontrol gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 8). $K < 20$ ve $K > 35$ kuatelet indeksi aralıklarında ise meme kanserli hasta ve kontrol gruplarında MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 8).

Tablo 8: Kuatelet indeksi durumuna göre meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
K<20	Hasta	5	6.25 $\pm$ 1.41	4.38	7.81	2.05	>0.05
	Kontrol	2	4.08 $\pm$ 0.32	3.85	4.30		
20≤K≤25	Hasta	18	6.84 $\pm$ 0.97	5.31	8.75	12.42	<0.05
	Kontrol	27	3.43 $\pm$ 0.85	1.92	5.36		
25≤K≤35	Hasta	35	6.84 $\pm$ 1.46	3.49	9.38	9.59	<0.05
	Kontrol	29	3.85 $\pm$ 0.82	2.08	6.25		
K>35	Hasta	1	8.44*				
	Kontrol	1	2.88*				

* K > 35 grubu en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Meme kanserli hasta gruplarında ilk doğum yaşına göre MDA düzeyleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 9).

Kontrol gruplarının ilk doğum yaşına göre MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak değerlendirmeler yapılmıştır (Tablo 10).

Tablo 9: Meme kanserli hasta gruplarının ilk doğum yaşına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
≤ 24	44	6.83 ± 1.38	3.49	9.38	-0.17	>0.05
25 - 29	11	6.91 ± 1.25	5.38	9.06		
≤ 24	44	6.83 ± 1.38	3.49	9.38		
≥ 30	1	6.88*				
≤ 24	44	6.83 ± 1.38	3.49	9.38	0.76	>0.05
Doğum yapmayan	3	6.22 ± 1.11	5.52	7.50		
25 - 29	11	6.91 ± 1.25	5.38	9.06		
≥ 30	1	6.88*				
25 - 29	11	6.91 ± 1.25	5.38	9.06	0.87	>0.05
Doğum yapmayan	3	6.22 ± 1.11	5.52	7.50		
≥ 30	1	6.88*				
Doğum yapmayan	3	6.22 ± 1.11	5.52	7.50		

* İlk doğum yaşı ≥ 30 grubu en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

İlk doğum yaşı ≤ 24 olan kontrollerle ilk doğum yaşı ≥ 30 olan kontrollerin MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca ilk doğum yaşı ≤ 24 olan kontrollerle doğum yapmayan kontrollerin MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenirken ($p < 0.05$), ilk doğum yaşı ≥ 30 olan kontrollerle doğum yapmayan kontrollerin MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 10)

Diğer kontrol gruplarında ilk doğum yaşına göre MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 10).

Tablo 10: Kontrol gruplarının ilk doğum yaşına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
≤ 24	29	3.61 ± 0.73	2.24	5.79	-0.29	> 0.05
25 - 29	20	3.67 ± 0.91	1.92	5.36		
≤ 24	29	3.61 ± 0.73	2.24	5.79	-2.32	< 0.05
≥ 30	6	4.42 ± 1.01	3.53	6.25		
≤ 24	29	3.61 ± 0.73	2.24	5.79	2.28	< 0.05
Doğum yapmayan	4	2.70 ± 0.87	1.92	3.85		
25 - 29	20	3.67 ± 0.91	1.92	5.36	-1.71	> 0.05
≥ 30	6	4.42 ± 1.01	3.53	6.25		
25 - 29	20	3.67 ± 0.91	1.92	5.36	1.96	> 0.05
Doğum yapmayan	4	2.70 ± 0.87	1.92	3.85		
≥ 30	6	4.42 ± 1.01	3.53	6.25	2.77	< 0.05
Doğum yapmayan	4	2.70 ± 0.87	1.92	3.85		

İlk doğum yaşına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p > 0.05$, Tablo 11).

Tablo 11: İlk doğum yaşına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
≤ 24	Hasta	44	6.83 ± 1.38	3.49	9.38	11.58	<0.05
	Kontrol	29	3.61 ± 0.73	2.24	5.79		
25 - 29	Hasta	11	6.91 ± 1.25	5.38	9.06	8.26	<0.05
	Kontrol	20	3.67 ± 0.91	1.92	5.36		
≥ 30	Hasta	1	6.88*				
	Kontrol	6	4.42 ± 1.01	3.53	6.25		
Doğum yapmayan	Hasta	3	6.22 ± 1.11	5.52	7.50	4.73	<0.05
	Kontrol	4	2.70 ± 0.87	1.92	3.85		

* İlk doğum yaşı ≥ 30 grubu en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Meme kanserli hasta gruplarında bebek emzirme süresine göre MDA düzeyleri karşılaştırıldığında, hiç emzirmeyenler ile bebeğini 1 seneden fazla süre emziren meme kanserliler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 12). Ayrıca bebeğini 6 ay emzirenler ile bebeğini 1 seneden fazla süre emziren meme kanserliler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 12). Diğer meme kanserli hasta gruplarında ise bebek emzirme sürelerine göre MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Meme kanserli hasta grupları arasında bebek emzirme süresine göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Hiç emzirmeyen	10	6.22 ± 0.72	5.52	7.50	-0.06	>0.05
< 1-2 ay	14	6.25 ± 1.39	3.49	8.13		
Hiç emzirmeyen	10	6.22 ± 0.72	5.52	7.50	-0.83	>0.05
6 ay	14	6.55 ± 1.09	4.38	8.13		
Hiç emzirmeyen	10	6.22 ± 0.72	5.52	7.50	-3.34	<0.05
> 1 sene	21	7.66 ± 1.26	5.31	9.38		
< 1 - 2 ay	14	6.25 ± 1.39	3.49	8.13	-0.64	>0.05
6 ay	14	6.55 ± 1.09	4.38	8.13		
< 1 - 2 ay	14	6.25 ± 1.39	3.49	8.13	0.06	>0.05
> 1 sene	21	7.66 ± 1.26	5.31	9.38		
6 ay	14	6.55 ± 1.09	4.38	8.13	-2.68	<0.05
> 1 sene	21	7.66 ± 1.26	5.31	9.38		

Sağlıklı bireylerin bebek emzirme süresine göre MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grupları arasında bebeğini emzirme süresine göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Hic emzirmeyen	7	3.41 ± 1.11	1.92	4.85	-0.84	>0.05
< 1-2 ay	18	3.79 ± 0.98	1.92	6.25		
Hic emzirmeyen	7	3.41 ± 1.11	1.92	4.85	-0.67	>0.05
6 ay	22	3.65 ± 0.70	2.08	5.36		
Hic emzirmeyen	7	3.41 ± 1.11	1.92	4.85	-0.37	>0.05
> 1 sene	12	3.59 ± 0.99	2.24	5.79		
< 1 - 2 ay	18	3.79 ± 0.98	1.92	6.25	0.54	>0.05
6 ay	22	3.65 ± 0.70	2.08	5.36		
< 1 - 2 ay	18	3.79 ± 0.98	1.92	6.25	0.53	>0.05
> 1 sene	12	3.59 ± 0.99	2.24	5.79		
6 ay	22	3.65 ± 0.70	2.08	5.36	0.18	>0.05
> 1 sene	12	3.59 ± 0.99	2.24	5.79		

Bebek emzirme süresine göre meme kanserli hasta ve kontrol gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0.05$, Tablo 14).

Tablo 14: Bebek emzirme süresine göre meme kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Hiç emzir-meyen	Hasta	10	6.22 ± 0.72	5.52	7.50	6.36	<0.05
	Kontrol	7	3.41 ± 1.11	1.92	4.85		
< 1-2 ay	Hasta	14	6.25 ± 1.39	3.49	8.13	5.88	<0.05
	Kontrol	18	3.79 ± 0.98	1.92	6.25		
6 ay	Hasta	14	6.55 ± 1.09	4.38	8.13	9.79	<0.05
	Kontrol	22	3.65 ± 0.70	2.08	5.36		
> 1 sene	Hasta	21	7.66 ± 1.26	5.31	9.38	9.59	<0.05
	Kontrol	12	3.59 ± 0.99	2.24	5.79		

Kalıtsal kanser anamnezine göre, 1.derece akrabasında kanser anamnezi bulunan hasta grubu ile diğer akrabalarında kanser anamnezi bulunan hasta grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 15).

Tablo 15: Kalıtsal kanser anamnezine göre hasta gruplarının MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.
1.derece yakın akrabasında kanser hikayesi bulunan	22	6.43 ± 1.32	3.49	8.44
Diğer akrabalarında kanser hikayesi bulunan	37	7.06 ± 1.28	4.38	9.38
$t=-1.82$		$p > 0.05$		

Metastaz durumuna göre, metastazlı hasta grubu ile metastazsız hasta grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 16).

Tablo 16: Metastazlı hasta grubu ile metastazsız hasta grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.
Metastaz bulunan	17	6.50 ± 1.61	3.49	8.75
Metastaz olmayan	42	6.95 ± 1.18	4.38	9.06
$t= -1.19$		$p > 0.05$		

Kemoterapi uygulanma durumuna göre, kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan meme kanserli hasta gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 17).

Tablo 17: Kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan meme kanserli hasta gruplarının MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.
Kemoterapi uygulanan	32	6.84 ± 1.57	3.49	9.06
Kemoterapi uygulanmayan	27	6.79 ± 0.97	5.38	8.75
t= 0.14		p > 0.05		

Meme Kanserli hastaların sigara içme alışkanlığına göre, MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 18).

Tablo 18: Meme Kanserli hastalarda sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sigara içmeyen	49	6.81 ± 1.26	3.49	9.06	-0.29	>0.05
Eskiden sigara içen	9	6.95 ± 1.71	3.49	9.38		
Sigara içmeyen	49	6.81 ± 1.26	3.49	9.06		
Hala içen	1	5.79*				
Eskiden sigara içen	9	6.95 ± 1.71	3.49	9.38		
Hala içen	1	5.79*				

* Bu grup en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Sağlıklı bireylerin sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 19).

Tablo 19: Kontrol grubunda sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sigara içmeyen	26	3.73 ± 1.01	1.92	6.25	-0.59	>0.05
Eskiden sigara içen	12	3.93 ± 0.74	2.24	5.36		
Sigara içmeyen	26	3.73 ± 1.01	1.92	6.25	1.30	>0.05
Hala içen	21	3.39 ± 0.76	1.92	4.30		
Eskiden sigara içen	12	3.93 ± 0.74	2.24	5.36	1.96	>0.05
Hala içen	21	3.39 ± 0.76	1.92	4.30		

Sigara içme alışkanlığına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20: Sigara içme alışkanlığına göre meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sigara içmeyen	Hasta	49	6.81 ± 1.26	3.49	9.06	10.76	<0.05
	Kontrol	26	3.73 ± 1.01	1.92	6.25		
Eskiden sigara içen	Hasta	9	6.95 ± 1.71	3.49	9.38	5.52	<0.05
	Kontrol	12	3.93 ± 0.74	2.24	5.36		
Hala içen	Hasta	1	5.79*				
	Kontrol	21	3.39 ± 0.76	1.92	4.30		

* Bu grup en az 2 değer içermediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Diyet alışkanlığına göre de meme kanserli hastalarda yeşil sebze, meyve ile beslenen hastalarla hamurlu gıda ile beslenen hastaların MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, (Tablo 21).

Tablo 21: Meme kanserli hastalarda diyet alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Yeşil sebze, meyve	14	6.19 ± 1.42	3.49	8.44	-0.83	>0.05
Etli yiyecek	9	6.62 ± 0.83	5.31	7.81		
Yeşil sebze, meyve	14	6.19 ± 1.42	3.49	8.44	-2.24	<0.05
Hamurlu gıda	36	7.13 ± 1.30	4.38	9.38		
Etli yiyecek	9	6.62 ± 0.83	5.31	7.81	-1.11	>0.05
Hamurlu gıda	36	7.13 ± 1.30	4.38	9.38		

Kontrol grubunun diyet alışkanlığına göre MDA düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 22).

Tablo 22: Kontrol grubunda diyet alışkanlığına göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Yeşil sebze, meyve	42	3.75 ± 0.95	1.92	6.25	1.19	>0.05
Etli yiyecek	14	3.43 ± 0.69	2.50	4.84		
Yeşil sebze, meyve	42	3.75 ± 0.95	1.92	6.25	0.92	>0.05
Hamurlu gıda	3	3.24 ± 0.62	2.88	3.96		
Etli yiyecek	14	3.43 ± 0.69	2.50	4.84	0.43	>0.05
Hamurlu gıda	3	3.24 ± 0.62	2.88	3.96		

Diyet alışkanlığına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23: Diyet alışkanlığına göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Yeşil sebze, meyve	Hasta	14	6.19 ± 1.42	3.49	8.44	7.29	<0.05
	Kontrol	42	3.75 ± 0.95	1.92	6.25		
Etli yiyecek	Hasta	9	6.62 ± 0.83	5.31	7.81	10.00	<0.05
	Kontrol	14	3.43 ± 0.69	2.50	4.84		
Hamurlu gıda	Hasta	36	7.13 ± 1.30	4.38	9.38	5.08	<0.05
	Kontrol	3	3.24 ± 0.62	2.88	3.96		

Tüketilen çeşitli yağ tiplerine göre değerlendirilmelerde, meme kanserli hastaların MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 24).

Tablo 24: Meme kanserli hastalarda tüketilen yağ tiplerine göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sıvı yağ	38	6.88 ± 1.51	3.49	9.38	0.47	>0.05
Margarin	16	6.69 ± 0.63	5.63	8.13		
Sıvı yağ	38	6.88 ± 1.51	3.49	9.38	0.18	>0.05
Tereyağ	5	6.75 ± 1.62	4.38	8.75		
Margarin	16	6.69 ± 0.63	5.63	8.13	-0.11	>0.05
Tereyağ	5	6.75 ± 1.62	4.38	8.75		

Kontrol grubunda ise sıvı yağ tüketenler ile tereyağ tüketenlerin MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca margarin tüketen kontrollerle tereyağ tüketen kontrollerin MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25: Kontrol grubunda tüketilen yağ tiplerine göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

	n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sıvı yağ	44	3.50 ± 0.83	1.92	5.79	-0.83	>0.05
Margarin	10	3.74 ± 0.70	2.24	4.57		
Sıvı yağ	44	3.50 ± 0.83	1.92	5.79	-3.18	<0.05
Tereyağ	5	4.77 ± 1.00	3.96	6.25		
Margarin	10	3.74 ± 0.70	2.24	4.57	-2.35	<0.05
Tereyağ	5	4.77 ± 1.00	3.96	6.25		

Tüketilen yağ tiplerine göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26: Tüketilen yağ tiplerine göre meme kanserli hasta ve kontrol grubunun MDA düzeylerinin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Sıvı yağ	Hasta	38	6.88 ± 1.51	3.49	9.38	12.79	<0.05
	Kontrol	44	3.50 ± 0.83	1.92	5.79		
Margarin	Hasta	16	6.69 ± 0.63	5.63	8.13	11.14	<0.05
	Kontrol	10	3.74 ± 0.70	2.24	4.57		
Tereyağ	Hasta	5	6.75 ± 1.62	4.38	8.75	2.32	<0.05
	Kontrol	5	4.77 ± 1.00	3.96	6.25		

Hasta ve kontrol gruplarının tayin edilen kolesterol, trigliserit, Urik asit ve albumin düzeyleri Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27: Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol, trigliserid, Urik asit ve albumin düzeyleri

	n	Hasta $\bar{X} \pm S.S$	Min	Max	n	Kontrol $\bar{X} \pm S.S$	Min	Max	Normal Değerler
Total Koles- terol (mg/dL)	59	222.41±41.89	139	344	59	247.95±79.14	112	590	140-270
Trigli- serit (mg/dL)	59	169.92±63.00	70	367	59	194.73±101.35	94	661	36-165
Urik asit (mg/dL)	59	4.81 ± 1.29	2.7	8.5	59	4.68 ± 1.53	1.9	8.5	2.4-5.7
Albumin (g/dL)	59	4.67 ± 0.42	2.9	5.3	59	4.82 ± 0.87	2.5	7.5	3.8-5.1

Hasta grubu ile kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta grubu ile kontrol grubu trigliserit düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28: Total hasta grubu ile kontrol grubunun kolesterol ve trigliserid düzeylerin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Kolesterol (mg/dL)	Hasta	59	222.41 $\pm$ 41.89	139	344	2.19	<0.05
	Kontrol	59	247.95 $\pm$ 79.14	112	590		
Trigliserit (mg/dL)	Hasta	59	169.92 $\pm$ 63.00	70	367	1.60	>0.05
	Kontrol	59	194.73 $\pm$ 101.35	94	661		

Hasta grubu ile kontrol grubu Urik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$), keza hasta grubu ile kontrol grubu albumin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29: Hasta grubu ile kontrol grubunun Urik asit ve albumin düzeylerin karşılaştırılması (nmol/mL)

		n	$\bar{X} \pm S.S$	Min.	Max.	t	p
Urik asit (mg/dL)	Hasta	59	4.81 $\pm$ 1.29	2.70	8.50	-0.50	>0.05
	Kontrol	59	4.68 $\pm$ 1.53	1.90	8.50		
Albumin (mg/dL)	Hasta	59	4.67 $\pm$ 0.42	2.90	5.30	1.22	>0.05
	Kontrol	59	4.82 $\pm$ 0.87	2.50	7.50		

Meme kanserli hasta grubunun serum MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (Tablo 30).

Tablo 30: Meme kanserli hasta grubunun MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyonun Regresyon Analizi ile gösterilmesi

	n	$\bar{X} \pm S.S$	F	r	r^2 (%)	p
MDA	59	6.81 $\pm$ 1.32	0.70	0.11	1.21	<0.05
Kolesterol	59	222.41 $\pm$ 41.89				
MDA	59	6.81 $\pm$ 1.32	3.15	0.23	5.23	<0.05
Trigliserit	59	169.92 $\pm$ 63.00				

Ancak kontrol grubunun serum MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenememiştir (Tablo 31).

Tablo 31: Kontrol grubunun MDA düzeyleri ile kolesterol ve trigliserit değerleri arasındaki korelasyonun Regresyon Analizi ile gösterilmesi

	n	$\bar{X} \pm S.S$	F	r	r^2 (%)	p
MDA	59	3.65 $\pm$ 0.89	0.01	0.01	0.01	>0.05
Kolesterol	59	247.95 $\pm$ 79.14				
MDA	59	3.65 $\pm$ 0.89	0.28	0.07	0.49	>0.05
Trigliserit	59	194.73 $\pm$ 101.35				

Meme kanserli hasta grubunun serum MDA düzeyleri ile Urik asit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenirken, kontrol grubunun serum MDA düzeyleri ile Urik asit değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 32).

Tablo 32: Meme kanserli hasta grubunun Serum MDA düzeyleri ile Urik asit değerleri arasındaki korelasyonun Regresyon Analizi ile gösterilmesi

		n	$\bar{X} \pm S.S$	F	r	r^2 (%)	p
Hasta	MDA	59	6.81 $\pm$ 1.32	0.03	-0.02	0.05	<0.05
	Urik asit	59	4.81 $\pm$ 1.29				
Kontrol	MDA	59	3.65 $\pm$ 0.89	4.29	0.26	6.99	>0.05
	Urik asit	59	4.68 $\pm$ 1.53				

Meme kanserli hasta grubunun ve kontrol grubunun serum MDA düzeyleri ile Albumin değerleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (Tablo 33).

Tablo 33: Meme kanserli hasta grubunun Serum MDA düzeyleri ile albumin değerleri arasındaki korelasyonun Regresyon Analizi ile gösterilmesi

		n	$\bar{X} \pm S.S$	F	r	r^2 (%)	p
Hasta	MDA	59	6.81 $\pm$ 1.32	0.21	0.06	0.36	<0.05
	Albumin	59	4.67 $\pm$ 0.42				
Kontrol	MDA	59	3.65 $\pm$ 0.89	0.21	0.06	0.36	<0.05
	Albumin	59	4.82 $\pm$ 0.87				

Alkol kullanma durumunun, meme kanserli hastalarda alkol kullanan olmadığı için ve kontrol grubunda da yalnız 3 kişi alkol kullandığı için değerlendirmesi yapılamamıştır.

V. TARTISMA VE SONUC

Aerobik organizmalarda hücresel işlevlerin regülasyonu için yükseltgenme-indirgenme mekanizmalarının yaygın olması nedeniyle aktif oksijen türlerine maruziyet sürekli ve kaçınılmazdır. Serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan çeşitli ürünlerin, inflamasyon, post-iskemik reoksijenasyon, parazitik infeksiyonlar, ateroskleroz, romatoid artrit, kanser, ilaçla oluşan toksisite, parkinson hastalığı, fanconi anemisi, lupus, diabet ve yaşlanma gibi hastalıklara karıştığı bildirilmektedir^{81.106.107.108.}

Klinik ve epidemiyolojik bulgular kadar deneysel sistemlerle yapılan araştırmalar da kanserin etiyolojisinde serbest radikallerin rol oynadığını teyit etmişlerdir^{100.101.102.109.} Kanserde serbest radikaller tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunda artış olduğu ileri sürülmektedir^{8.9.54.110.111.} Serbest radikaller reaktif olmaları nedeniyle başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere yükseltgenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşirler. Hücre dışında bulunan serbest radikaller hücre bileşenleri ile etkileşmeden önce membranı geçmek zorundadırlar. Bu sebeple, hücre membranı serbest radikal reaksiyonları için önemli bir hedef oluşturur^{7.} Lipid peroksidasyonu hücre membranının fosfolipitlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlerini oluşturduğu kompleks bir yoldur^{91.92.} Membranın yapısında ve fonksiyonunda bozukluk meydana getiren lipid peroksidasyonu

hücre ölümü ile sonuçlanabilmektedir. Kanda artmış olan lipid peroksidleri, glutatyon peroksidaz-glutatyon redüktaz sistemleri gibi enzim sistemleri ile yıkılana kadar kanda dolaşırlar ve idrarla atılamazlar. Kanda artmış olan lipid peroksidleri organ veya dokulara atak yaparlar. Bu nedenden dolayı, kanda artmış lipid peroksidlerin ikincil hastalıkların olasılığını gösterdiği önemle vurgulanmaktadır¹⁰³. Biyolojik materyallerdeki malondialdehit düzeyleri poliansatüre lipidlerdeki oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır^{112,113}. Malondialdehit membran komponentlerinde çapraz bağlanma ve polimerizasyona yol açarak esneklik, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyi determinantlarının agregasyonu gibi intrinsek membran özelliklerine sahip olduğu için DNA'nın nitrojen bazları ile de etkileşebilmektedir^{73,76,88,90}.

Takeda ve arkadaşları ZR-75-1 meme kanseri hücreleri ile insan normal fibroblast CCD-41-SK (41SK) hücrelerinin gama-linoleik asit (GLA) ve Fe(II) kombinasyonları ile kültürünü yapmışlardır. Lipid peroksid oluşumu ve sitotoksik etki, GLA+Fe(II) ile muamele edilmiş olan meme kanseri hücrelerinde en yüksek bulunmuştur. Hücre ölümünün lipid peroksidasyonuna neden olabileceğini veya lipid peroksidasyonunun hücre ölümüne neden olabileceğini araştırmak için GLA veya vitamin E kullanımı dışındaki yollarla öldürülen hücreler aynı ortama eklendiğinde lipid peroksidasyonunda herhangi bir artış gözlenmemiştir. Vitamin E'nin kanser hücrelerinde

lipit peroksidasyonu oluşumunu ve hücre öldürücü etkiyi (sitotoksik etki) baskıladığı gözlenmiştir. Bu veriler lipit peroksidasyonunun hücre ölümüne neden olduğunu desteklemektedir⁵².

Boyd ve arkadaşları 24 saatlik zaman periyodunda idrarla malondialdehit atılımı yönünden mamografik displazili premenopozal kadınlarla, bu radyolojik değişikliklerin olmadığı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, premenopozal kadınlarda malondialdehit atılımının belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. İdrar ile atılan malondialdehit miktarının diyetteki veya dokulardaki lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olduğunu ve lipit peroksidasyonunun kanserin ilerlemesi ile ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir⁹.

Cheeseman ve arkadaşları hem enzimatik hem de enzimatik olmayan ön oksidan uyarıya (NADPH bağlı, karbon-tetraklorür ile uyarılmış, NADPH+ADP+demir ile uyarılmış, askorbat+demir ile uyarılmış ve γ -radyasyon) maruz bırakılan Novikoff mikrozomlarında peroksidasyonun normal sıçan karaciğer mikrozomlarına göre daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Novikoff mikrozomlarında normal mikrozomlara göre poliansatüre yağ asitlerinin içeriği azalmış, P-450 hemo-protein içeriği azalmış ve membranlarda lipofilik zincir kırıcı antioksidan içeriği yaklaşık 3 misli artmıştır. Hücre bölünmesinin artmış oranı ile lipit peroksidasyonunun azalmış oranının ilişkili olduğu hipotezi teyit edilmiştir¹¹⁴.

Cheeseman ve arkadaşları ön oksidan ile muamele edilen Yoshida hücrelerinin veya Yoshida süspansiyonlarının normal hepatositler veya mikrozomal süspansiyonlarına göre direkt oksijen uptake'inde veya indirekt malondialdehit düzeyinde belirgin bir azalma gözlemişlerdir. α -tokoferol tümör hücrelerinde ve mikrozomlarında daha fazla miktarlarda bulunmuştur. NADPH-sitokrom C reduktaz aktivitesinde önemli ölçüde azalma, poliansatüre yağ asitlerinde düzeylerinde de azalma görülmüştür¹¹⁵.

Vries ve Noorden n-6 ve n-3 sınıfındaki poliansatüre yağ asitlerinin tümör büyümesi ve metastaz üzerine etkilerini incelemişlerdir. Lipit peroksidasyonu poliansatüre yağ asitleri ile indüklenmektedir ve tümör hücrelerinde sitokrom P-450, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzim aktiviteleri azalmaktadır. Hidroksieikozatetraenoik asit (HETES), hidroperoksieikozatetraenoik asit (HPETES) ve MDA gibi lipit peroksidasyon ürünleri DNA kopyalama enzimleri (örneğin, polimerazlar) üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olabilmektedirler⁶³.

Gerber ve arkadaşlarının meme kanseri ile ilgili olarak yaptığı bir hasta-kontrol çalışmasında, sonuçta çoğalma için selektif bir avantaj sağlayan düşük lipit peroksidasyonun ve yüksek antioksidan düzeylerinin tümör için karakteristik olabileceğini bildirmişlerdir¹¹⁶.

Das'ın in vitro çalışmasında normal hücrelerle

karşılaştırılan meme tümörlü hücrelerde eter-lipit fraksiyonu belirgin olarak fazla bulunmuştur. Lipit peroksidasyonuna uğrayan maddelerin, metabolik olarak inaktif olduğu kabul edilen eter-lipit fraksiyonundan oluşması olasıdır. Aynı şekilde lipit peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumu için yağ asitlerinin kaynağı normal hücrelere göre tümör hücrelerinde daha yüksek olan fosfolipaz A₂'nin aktivitesini gösteren fosfolipit fraksiyonu da olabilmektedir. Hem vin-kristin, adriyamisin gibi antikanser ilaçlarla yapılan tedaviyi takiben hem de interferon, tümör nekroz faktörü gibi lenfokinlerle yapılan serbest radikal oluşumu artmaktadır. Böylece serbest radikaller ve serbest radikal bağımlı lipit peroksidasyonu, tümör hücrelerinin, hem immun hücrelerin doğal ürünleri ile hem de ilaçlarla eliminasyonu için yaygın bir yol olabilmektedir⁵⁴.

Literatürde malondialdehit düzeyleri sağlıklı erkeklerde ortalama 3.42 ± 0.94 nmol/mL, sağlıklı kadınlarda ortalama 3.10 ± 0.62 nmol/mL olarak bildirilmiştir¹⁰³. Yapılan çalışmalarda kanserde lipit peroksidasyonunda bir artış olduğu görülmüştür^{8,9,46,54,110,111}.

Bizim çalışmamızda meme kanseri teşhisi konulmuş hasta grubunun serum MDA düzeyleri (ortalama 6.81 ± 1.32 nmol/mL) kontrol grubunun serum MDA düzeylerine göre (ortalama 3.65 ± 0.89 nmol/mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 1).

Birçok malign hastalıkta olduğu gibi meme kanseri insidansında da yaş ile birlikte artış olmaktadır. 20 yaşın altında nadir olarak görülen meme kanseri 25 yaşından sonra artmaya başlamaktadır. Menopoza giriş devresi olan 45-55 yaşlarında, çocuk doğumu gibi Üreme faaliyetlerinden dolayı, insidans sabit kalmaktadır. 55 yaşından sonra ise yaş arttıkça meme kanseri insidansı da artmaktadır^{1,10,15}.

Çalışmamızda yaşın serum MDA düzeyleri üzerine olan etkisi incelendiğinde, meme kanseri hastalarda ve kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 2 ve 3). Yaş gruplarına göre meme kanserli hastalar ile kontrol gruplarının MDA düzeylerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda hasta gruplarının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 4).

Erkeklerle göre kadınlarda daha sık görülen meme kanseri için menopozal durum önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar premenopozal kadınlarla karşılaştırılan postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır^{2,12,13,21}.

Çalışmamızda menopozal durumun MDA düzeylerine etkisi incelendiğinde premenopozal hasta grubu ile postmenopozal hasta grubu ve premenopozal kontrol grubu ile postmenopozal kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen ($p>0.05$, Tablo 5), premenopozal hasta grubu-

nun premenopozal kontrol grubuna göre ve postmenopozal hasta grubunun postmenopozal kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 5).

Obesite hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili olduğundan dolayı, obez kadınlar obez olmayan kadınlara göre % 10 daha fazla mortalite gösterirler. Meme kanseri riski premenopozal kadınlarda kuetelet indeksi arttıkça azalmasına rağmen, kuetelet indeksi 30'un altında olan postmenopozal kadınlarda kuetelet indeksi arttıkça risk de artmaktadır^{25,35,36}. Yapılan çalışmalar obez kadınlarda metastazın daha sık görüldüğünü ve bu kadınların daha kısa ömürlü olduğunu bildirmektedir²⁰.

Çalışmamızda kuetelet indeksinin MDA düzeylerine etkisi incelendiğinde, meme kanserli hasta grubunda ve kontrol grubunda belirlenen kuetelet indeksi aralıklarında tayin edilen MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 6 ve 7). Belirlenen kuetelet indeksi aralıklarında hasta ile kontroller arasında yapılan değerlendirmelerde, 20-25 ve 25-35 kuetelet indeksi aralıklarında meme kanserli hasta gruplarının kontrollere göre yüksek MDA düzeyleri sahip olduğu bulunmasına rağmen ($p < 0.05$, Tablo 8), $K < 20$ ve $K > 35$ kuetelet indeksi aralıklarında meme kanserli hasta ve kontrol gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 8).

Yapılan çalışmalar ilk doğum yaşı 20'nin altında olanlarda meme kanseri riskinin düşük, ilk doğum yaşı 30'un yukarısında olanlarda ise meme kanseri riskinin yüksek olduğunu^{21,31}, nullipar kadınların ise doğum yapmış kadınlara göre daha fazla risk altında bulunduğunu bildirmektedirler^{2,10,14}. Riskteki azalmanın östrojenlere maruz kalma süresinin azalması nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ilk doğum yaşının MDA düzeylerine etkisi incelendiğinde, meme kanserli hasta gruplarında ilk doğum yaşına göre MDA düzeyleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 9). İlk doğum yaşı ≤ 24 olan kontrol grubunun ilk doğum yaşı ≥ 30 olan kontrol grubuna göre MDA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 10). Ayrıca ilk doğum yaşı ≤ 24 olan kontrol grubunun doğum yapmayan kontrol grubuna göre MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$), ilk doğum yaşı ≥ 30 kontrol grubunun doğum yapmayan kontrollere göre MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 10). Diğer kontrol gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 10). İlk doğum yaşına göre meme kanserli hasta gruplarının kontrollere göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 11).

Bebek emzirmenin meme kanseri riski üzerindeki koruyucu etkisi hakkındaki görüşler çelişkilidir. Bu koruyu-

cu etkinin emziren kadınlarda uzamış laktasyonel amenoreye bağılı olarak oluştuğu yapılan çalışmaların büyük bir kısmı tarafından desteklenmektedir^{1,32,34}. Laktasyonun meme kanseri riskini arttırdığı yolunda da görüşler bulunmaktadır^{16,39,40}.

Çalışmamızda bebek emzirme süresinin MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, hasta gruplarında hiç emzirmeyen hasta grubunun bebeğini 1 yıldan daha uzun süre emziren hasta grubuna göre daha düşük MDA düzeylerine sahip olduğu bulunurken($p<0.05$), bebeğini 6 ay emziren hasta grubunun bebeğini 1 yıldan daha uzun süre emziren hasta grubuna göre de daha düşük MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur($p<0.05$). Diğer meme kanserli hasta gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 12). Kontrol gruplarının bebek emzirme süresine göre MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p>0.05$, Tablo 13). Bebek emzirme süresine göre meme kanserli hasta gruplarının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur($p<0.05$, Tablo 14).

Yapılan araştırmalar aile anamnezine sahip kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Risk, meme kanseri olan yakın akrabaların sayısı ve akrabalarda kanserin ortaya çıktığı yaş ile orantılıdır. Premenopozal dönemde ailesinde meme kanseri saptanan kadın-

lar diğer kadınlara göre 3 kat daha fazla risk altındadırlar^{3,16}.

Çalışmamızda kalıtsal kanser anamnezinin MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, birinci derece akrabasında kanser anamnezi bulunan hasta grubu ile diğer akrabalarında kanser anamnezi bulunan hasta grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 15).

Metastazlarını daha çok lenfatik yayılma ile yapan meme kanseri için lenf bezi metastazı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır^{1,2}. Kan yolu ile metastazlar hastalığın geç devrelerinde olup; akciğer, kemikler, karaciğer, böbreküstü bezleri, beyin ve overler gibi organları tutar²⁹.

Çalışmamızda metastaz durumunun MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, metastazlı hasta grubu ile metastazsız hasta grubunun MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 16).

Tedavi yönteminin seçimi hastalığın yayılma derecesi, hastanın genel durumu ve uygulanan tedavi şekline sonra metastazların ortaya çıkıp çıkmaması durumu göz önüne alınarak yapılır¹⁹. Her çeşit tedavinin denenerek sonuç alınmadığı vakalar ve genel durumun cerrahi girişime izin vermediği hastalar için kemoterapi uygulanmaktadır²⁹.

Çalışmamızda kemoterapi uygulanan ve kemoterapi uygulanmayan meme kanserli hasta gruplarının MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 17).

Sigara dumanının reaktif oksidize ajanların yanı sıra polisiklik aromatik hidrokarbonları içerdiği bulunmuştur^{66,67}. Yapılan bir çalışmada sigaranın meme kanseri için risk faktörü olduğu bildirilmiştir⁶⁸.

Çalışmamızda sigara kullanımının MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, meme kanserli hastaların sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 18). Keza sağlıklı bireylerin sigara içme alışkanlığına göre MDA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$, Tablo 19). Sigara içme alışkanlığına göre meme kanserli hasta grubunun kontrol gruplarına anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 20).

Diyet meme kanserini etkileyen önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Lif bakımından zengin yiyeceklerin tüketilmesindeki artışın mamografi riskini azalttığı bildirilmiştir. Lifli yiyecekler ile yapılan diyet, östrojenlere etki etmek suretiyle östrojen düzeylerinin düşmesine neden olabilmektedir⁶⁹.

Çalışmamızda diyet alışkanlığına göre de MDA

düzeyleri karşılaştırılmıştır. Meme kanserli hastalarda yeşil sebze, meyve ile beslenen hastaların hamurlu gıda ile beslenen hastalara göre anlamlı derecede düşük MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 21). Kontrol grubunun diyet alışkanlığına göre MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 22). Diyet alışkanlığına göre meme kanserli hasta gruplarının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 23).

Deneyssel çalışmalar ve epidemiyolojik sonuçlar fazla yağlı diyetin meme, kolon, pankreas gibi yerlerde kanser riskini arttırdığını göstermiştir²⁴. Hayvan deneylerinde diyet alınan yağın düzeyini ve/veya tipini değiştirmenin, meme tümörlerinin büyümesine ve gelişmesine önemli ölçüde etki ettiği bulunmuştur²⁵. Bazı araştırmalar diyetle alınan yağın azaltılmasının meme kanseri yardımcı faktörlerinden östrojenleri azalttığını ileri sürmektedir^{25,46}.

Çalışmamızda tüketilen çeşitli yağ tiplerinin MDA düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde, tüketilen yağ tiplerine göre hasta gruplarında MDA düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo 24). Kontrol gruplarında ise sıvı yağ tüketenlerin tereyağ tüketenlere göre anlamlı derecede düşük MDA düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca margarin tüketen kontrollerin de tereyağ tüketen kontrollere göre

anlamli derecede dusuk MDA duzeylerine sahip olduğu bulunmustur($p<0.05$, Tablo 25). Tuketilen yağ tiplerine göre meme kanserli hasta gruplarının kontrol gruplarına göre anlamli derecede yuksek MDA duzeylerine sahip olduğu bulunmustur($p<0.05$, Tablo 26).

Hasta grubunun kontrol grubuna göre total kolesterol duzeyleri istatistiksel olarak anlamli derecede dusuk bulunmus($p<0.05$), trigliserit duzeyleri yönünden ise anlamli bir iliski bulunamamıstır($p>0.05$, Tablo 28). Urik asit ve albumin duzeyleri arasında da anlamli bir iliski bulunamamıstır($p>0.05$, Tablo 29). Meme kanserli hasta grubunun MDA duzeyleri ile kolesterol ve trigliserit duzeyleri arasında regresyon analizi yapılmak suretiyle bir korelasyon bulunmustur(Tablo 30). Meme kanserli hasta grubunun keza MDA duzeyleri ile Urik asit duzeyleri arasında (Tablo 32) ve MDA duzeyleri ile albumin duzeyleri arasında da (Tablo 33) bir korelasyon bulunmustur.

Meme kanseri riski yağ arttik ca artış gösterirken, doğum gibi Ureme faaliyetlerinin 10-15 yıl gibi bir süre sonra etki etmesinden dolayı etki 40-50 yaşlarında sabit kalmaktadır. Çalışmamızda yağ gruplarının MDA duzeyleri arasında anlamli bir iliski bulunamamıstır. Postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin daha yuksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda menopozal duruma göre MDA duzeyleri arasında anlamli bir iliski bulunamamıstır. Kuatelet indeksinin, obez kadınlarda adipoz dokuda androstenedionun östrona dönüşümü arttığından dolayı, risk faktörü olduğu

düşünülmektedir. Çalışmamızda kuatelet indeksi gruplarının MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İlk doğum yaşı 30'un yukarısından olanlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda 30 yaş veya yukarısında doğum yapmış kontrollerin 24 yaş veya altında doğum yapanlara ve hiç doğum yapmayanlara göre yüksek MDA düzeyleri bulunmuştur. Nullipar kadınlarda meme kanseri riskinin doğum yapmış olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmesine rağmen, çalışmamızda doğum yapmayan kontrollerin MDA düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Bebek emzirmenin, uzamış laktasyonel amenore nedeniyle, meme kanseri riskine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda meme kanserli hastalarda hiç emzirmeyenlerin 1 seneden fazla emzirenlere göre ve 6 ay emzirenlerin 1 seneden fazla emzirenlere göre düşük MDA düzeyleri bulunmuştur. Ailede meme kanseri anamnezinin bulunması meme kanseri riskini arttıran önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu risk meme kanseri olan akraba sayısı ve bu kişilerde kanserin ortaya çıktığı yaş ile ilişkilidir. Çalışmamızda 1. derece akrabalarında ve diğer akrabalarında kanser anamnezi bulunan hasta gruplarının MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Meme kanserinde metastazlar hastalığın geç devrelerinde görülmektedir. Çalışmamızda metastazlı grup ile metastazsız grubun MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kemoterapi, hızlı büyüyen, metastazlı ve hormonal tedaviye cevap vermeyen tümörlü hastalar için uygulanmaktadır. Çalışmamızda kemoterapi uygulanan ve

uygulanmayan hasta gruplarının MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sigaranın bazı kanserlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda sigara içme alışkanlığına göre grupların MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diyetle lifli yiyeceklerin tüketilmesindeki artışın, östrojen düzeylerini düşürmesi nedeniyle, mamografi riskini azalttığı bildirilmektedir. Çalışmamızda yeşil sebze meyve tüketen hastaların hamurlu gıda ile beslenen hastalara göre MDA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Tüketilen yağ tipi ve miktarının da meme kanseri riskini arttırdığı bildirilmektedir. Çalışmamızda sıvı yağ tüketen kontrollerin tereyağ tüketenlere ve margarin tüketen kontrollerin tereyağ tüketenlere göre daha düşük MDA düzeyleri bulunmuştur. Bütün faktörler için, kontrol gruplarının hasta gruplarına göre MDA düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kanserde plazma lipitlerinde değişiklik gözlemlendiği bildirilmektedir. Çalışmamızda total kolesterol düzeyleri hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmasına rağmen, trigliserit düzeyleri yönünden anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Meme kanserli hasta grubunun MDA düzeyleri ile total kolesterol düzeyleri arasında ($r=0.11$) ve trigliserit düzeyleri arasında ($r=0.23$) bir korelasyon bulunmuştur. Antioksidan moleküllerin hücre membranını lipid peroksidasyonuna karşı koruduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda Urik asit ve albumin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Meme kanserli hasta grubunun MDA düzeyleri ile Urik asit düzeyleri arasında ($r=-0.02$) ve albumin düzeyleri arasında ($r=0.06$) bir korelasyon bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanserli hastalarda serum MDA düzeylerinin kontrollere göre yüksek bulunması, bu parametrenin meme kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürebilir. Ancak teşhiste MDA tek başına yeterli değildir. Meme kanseri gelişimine etki eden çevresel faktörlerin belirlenmesi, bu risk faktörlerinin azalmasıyla meme kanseri insidansının azalmasını mümkün kılması açısından önemlidir. Meme kanserinde yaş, menopozal durum, menopoz yaşı, kuatelet indeksi(kg/m²), ilk doğum yaşı, bebek emzirme süresi, kalıtsal kanser anamnezi, metastaz, kemoterapi, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, diyet alışkanlığı ve yağ tüketimi gibi faktörlerin serum MDA düzeyleri üzerine olan etkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 30 yaş veya yukarısında doğum yapmış kontrollerin 24 yaş veya altında doğum yapanlara ve hiç doğum yapmayanlara göre yüksek MDA düzeyleri bulunmuştur. İlk doğum yaşı 24 veya altında olan kontrollerin hiç doğum yapmayanlara göre yüksek MDA düzeyleri bulunmuştur. Çalışmamızda meme kanserli hastalarda hiç emzirmeyenlerin 1 seneden fazla emzirenlere göre ve 6 ay emzirenlerin 1 seneden fazla emzirenlere göre düşük MDA düzeyleri bulunmuştur. Çalışmamızda yeşil sebze, meyve tüketen hastaların hamurlu gıda ile beslenen hastalara göre düşük MDA düzeyleri bulunmuştur. Çalışmamızda sıvı yağ tüketen kontrollerin tereyağ tüketenlere ve margarin tüketen kontrollerin tereyağ tüketenlere göre düşük MDA düzeyleri bulunmuştur.

Meme kanseri gelişimi, uzun süreli olarak yüksek düzeydeki endojen hormonlara maruziyet ile bağlantılı olduğu için hormon düzeylerinin de belirlenmesi gerekir. Ayrıca lipid peroksidasyonu artışı, dokularda reaktif oksijen metabolitleri yapımının artması ve/veya antioksidan savunmanın baskılanması nedeni ile olabildiği için enzimatik ve enzimatik olmayan radikal temizleyicilerin düzeyleri de tespit edilmelidir.



VI. Ö Z E T

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konulmuş 59 hasta birey ile 59 sağlıklı bireyin serum malondialdehit (MDA), kolesterol, trigliserit, Ürik asit ve albumin düzeyleri tayin edildi. Yaş, menopozal durum, menopoz yaşı, kuatelet indeksi (kg/m^2), ilk doğum yaşı, bebek emzirme süresi, kalıtsal kanser anamnezi, metastaz, kemoterapi, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, diyet alışkanlığı ve yağ tüketimi gibi faktörlerin serum MDA düzeyleri üzerine olan etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Hasta grubunun ortalama MDA düzeyi 6.81 ± 1.32 nmol/mL olarak bulundu. Bu artış kontrol grubuna göre (ortalama 3.65 ± 0.89 nmol/mL) istatistiksel olarak anlamlıdır. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede meme kanserli hastaların kontrollerine göre MDA düzeyleri yüksek bulundu. Premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarında da yüksek MDA düzeyleri belirlendi. İlk doğum yaşına göre de hasta gruplarında yüksek MDA düzeyleri belirlendi. Bebek emzirme süresinin MDA düzeylerine etkisi incelendiğinde hiç emzirmeyen hasta grubunun bebeğini 1 yıldan daha uzun süre emziren hasta grubuna göre daha düşük MDA düzeyine sahip olduğu bulundu. Bebeğini 6 ay emziren hasta grubunun da bebeğini 1 yıldan daha uzun süre emziren hasta grubuna göre daha düşük MDA düzeyine sahip olduğu bulundu. Sigara içme alışkanlığına göre meme kanserli hasta grubunda yüksek MDA düzeyleri belirlendi.

Meme kanserli hastalarda yeşil, meyve ile beslenen hastaların hamurlu gıda ile beslenen hastalara göre anlamlı derecede düşük MDA düzeyleri belirlendi. Tüketilen yağ tiplerine göre hasta grubunun MDA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak hasta grubunda kontrollere göre yüksek MDA düzeyleri saptanmıştır. Meme kanserli hasta grubunun MDA düzeyleri ile kolesterol düzeyleri arasında ($r=0.11$) ve trigliserit düzeyleri arasında ($r=0.23$) ve MDA düzeyleri ile Ürik asit düzeyleri arasında ($r=-0.02$) ve albumin düzeyleri arasında ($r=0.06$) korelasyon bulunmuştur.



VII. S U M M A R Y

In our study, serum malondialdehyde (MDA), cholesterol, triglycerides, uric acid and albumin levels of 59 patients who were diagnosed with breast cancer and 59 healthy people were measured. The effects of factors such as age, menopausal status, menopausal age, quetelet index (kg/m^2), age at first birth, breast feeding, inherited cancer history, metastasis, chemotherapy, smoking and drinking habits, dietary habits, dietary fat consumption on serum MDA levels were evaluated statistically. The average MDA levels of the patient group was found as 6.81 ± 1.32 nmol/mL. This increase is statistically meaningful according to control group (average 3.65 ± 0.89 nmol/mL). In the evaluation carried out according to age groups MDA levels of patients with breast cancer were found higher than those of controls. In premenopausal and postmenopausal patient groups, high MDA levels were established. Also that according to age at first birth MDA levels of patients with breast cancer were found high. When the effects of period of breast feeding on MDA levels were examined, the patient group who has never breast feeding had a lower MDA levels compared with the patient who had breast feeding her infant more than 1 year. According to smoking habits, in the patient group with breast cancer, high MDA levels were established. In the patients who had breast cancer, the

patient who were nourished with green-yellow vegetables and fruits, compared to patients who were nourished with pastry food had meaningfully low levels of MDA. There was not a meaningful relation among the MDA levels of the patient group according to the type of dietary fat consumed, however, in accordance with the controls, high MDA levels were established in the patient group. There was a correlation between MDA levels of patients with breast cancer and cholesterol and triglycerides levels (respectively $r=0.11$, $r=0.23$) and also between MDA levels and uric acid and albumin levels (respectively $r=-0.02$, $r=0.06$).



KAYNAKLAR

- 1- DEĞERLİ, U.: Genel Cerrahi, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Bayda Basım-Yayın Dağıtım İstanbul (1983).
- 2- Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu: Klinik Onkoloji 4.Baskı, Ankara (1990).
- 3- BERK, A.Ö.: Onkolojide Genel İlkeler, Tedavi Olanakları, GATA Basımevi, Ankara (1986).
- 4- INGRAM, D.: Preventing Breast Cancer is it Possible, Aust.N.Z.J.Surg., 61: 884-891 (1991).
- 5- LAWRENCE, J., and ADRIANNE, B.: Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients. FASEB J., 1: 441-445 (1987).
- 6- BAUM, M., ZIU, Y., COLLETTA, A.: Prospects for the Chemoprevention of Breast Cancer. British Medical Bulletin, 47(2): 493-503 (1991).
- 7- HALLIWELL, B., and GUTTERIDGE, J.M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine. Clarendon Press. Oxford (1991).
- 8- OTAMIRI, T., and SJÖDAHL, R.: Increased Lipid Peroxidation in Malignant Tissues of Patients with Colorectal Cancer. Cancer, 64: 422-425 (1989).
- 9- BOYD, N.F., and McGUIRE, V.: Evidence of Lipid Peroxidation in Premenopausal Women with Mammographic Dysplasia. Cancer Letters, 50: 31-37 (1990).
- 10- ULUOĞLU, Ö., ALVUR, Y., ATAĞLU, Ö., EDALİ, C., ERHAN, Y., ERKEN, E.: Patoloji, Güneş Kitabevi 4.Baskı Ankara (1990).
- 11- KAZANCIGİL, A.: Temel Cerrahi Cilt:2, Güven Kitabevi, İstanbul (1979).
- 12- METTLIN, C.: Breast Cancer Risk Factors. Cancer, 69: 1904-1910 (1992).
- 13- KELSEY, J.L., and BERKOWITZ, G.S.: Breast Cancer Epidemiology, Cancer Research, 48: 5615-5623 (1988).
- 14- AYKAN, T.B., TUZUNER, N., SAV, A. ve INCE, U.: Kısa Patoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1990).
- 15- KESSLER, L.G.: The Relationship Between Age and Incidence of Breast Cancer. Cancer, 69: 1896-1903 (1992).

- 16- Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu: Klinik Onkoloji El Kitabı 3.Baskı, Ankara (1993).
- 17- ANDERSON,D.E., and BADZIOCH,M.: Risk of Familial Breast Cancer. Cancer, 56, 383-387 (1985).
- 18- McPHERSON,K., VESSEY,M.P., NEIL,A., DOLL,R. JONES,L., and ROBERTS,M.: Early Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: Results of Another Case-Control Study. Br.J.Cancer, 56: 653-660 (1987).
- 19- ALEKSANYAN,V.: Teshisten Tedaviye, 8.Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul (1981).
- 20- INGRAM,D., NOTTAGE,E., SPARROW,L., ROBERTS,A., and WILLCOX,D.: Obesity and Breast Disease, Cancer, 64: 1049-1053 (1989).
- 21- HELMRICH,S.P., SHAPIRO,S., ROSENBERG,L., KAUFMAN,D.W., SLONE,D., BAIN,C., MIETTINEN,O.S., STOLLEY,P.D. and ROSENSHEIN,N.B.: Risk Factors for Breast Cancer, Am.J.Epidemiol., 117: 35-45 (1983).
- 22- YALCIN,O., SOYBIR,G., KOKSOY,F., AKER,Y.: Sendrom, 12: 14-17 (1991).
- 23- McDIVITT,R.W., STEVENS,J.A., LEE,N.C., WINGO,P.A., RUBIN,G.L., GERSELL,D.: Histologic Types of Benign Breasts Disease and the Risk for Breast Cancer. Cancer, 69: 1408-1414 (1992).
- 24- CARROLL,K.K., BRADEN,L.M., BELL,J.A., and KALAMEGHAM,R.: Fat and Cancer, Cancer, 58: 1818-1825 (1986).
- 25- ROSE,D.P.: Dietary Factors and Breast Cancer, Cancer Surveys, 3: 671-687 (1986).
- 26- ROY,S.E.: Dietary Factors and Breast Cancer, Cancer Detection and Prevention, 10: 193-196 (1987).
- 27- HILL,P. and WYNDER,E.L.: Comparison of Mammary Adipose Fatty Acid Composition in Japanese and American Breast Cancer Patients. Eur.J.Cancer Clin.Oncol., 23: 407-410 (1987).
- 28- DINCTURK,C.: Metastatik Onkoloji, 149-153, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, (1988).
- 29- KAYAALP,S.O.: Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, 4.Baskı, Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara (1987).
- 30- PAFFENBARGER,R.S., KAMPERT,J.B.,CHANG,H.:Characteristics that Predict Risk of Breast Cancer Before and After the Menopause. Am.J.Epidemiol., 112: 258-268 (1990).

- 31- KATO,I., TOMINAGA,S., and SUZUKI,T.: Factors Related to Late Menopause and Early Menarche as Risk Factors for Breast Cancer. Jpn.J.Cancer Res., 79: 165-172 (1988).
- 32- KAYAALP,S.O.: Tıbbi Farmakoloji, Cilt 3, Dördüncü Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara (1989).
- 33- ERKİŞİ,M., SARKİŞ,C., AYVAZ,S., ve BİLGİÇ,A.: Çukurova Bölgesinde Yaşayan Orta Yaşlı Sağlıklı ve Meme Kanseri Kadınlarında Meme Kanseri ile İlgili Bazı Risk Faktörlerinin İncelenmesi, C.U.Tıp Fak.Derg., 18: 124-127 (1993).
- 34- United Kingdom National Case-Control Study Group: Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk in Young Women, The Lancet , 6: 973-982 (1989).
- 35- TÖRNBERG,S.A., HOLM,L.E. and CARSTENSEN,L.M.: Breast Cancer Risk in Relation to Serum Cholesterol, Serum Beta-Lipoprotein, Height, Weight and Blood Pressure, Acta Oncologica, 27: 31-37 (1988).
- 36- HOWE,G.R., HIROHATA,T., HISLOP,T.G., ISCOVICH,J.M., YUAN,J., KATSAUYANNI,K. and LUBIN,F.: Dietary Factors and Risk of Breast Cancer: Combined Analysis of 12 Case-Control Studies. J.Natl.Cancer Inst., 82: 561-569 (1990).
- 37- ADAM,H.O., HANSEN,J., JUNG,B. and RIMSTEN,A.J.: Age at First Birth, Parity and Risk of Breast Cancer in a Swedish Population, Br.J.Cancer, 42: 651-658 (1980).
- 38- United Kingdom National Case-Control Study Group: Breast Feeding and Risk of Breast Cancer in Young Women, BMJ, 307: 17-20 (1993).
- 39- INGRAM,D.M., NOTTAGE,E.M. and ROBERT,A.N.: Prolaktin and Breast Cancer Risk. The Medical Journal of Australia, 153: 469-473 (1990).
- 40- BANI,J.A, WILLIAMS,C.M., BOULTER,P.S., DICKERSON,J.W.T.: Plasma Lipids and Prolaktin in Patients with Breast Cancer. Br.J.Cancer, 54: 439-446 (1986).
- 41- MILLER,A.B., BERRINO,F., HILL,M., PIETINEN,P.,RIBOLI,E., and WAHRENDORF,J.: Diet in the Aetiology of Cancer: a Review, Eur.J.Cancer, 30A: 207-220 (1994).
- 42- ZARIDZE,D.G., CHEVCHENKO,V.E., LEUTSHUK,A.A., LIFANOVA, Y.E. and MAXIMOVITCH,D.M.: Fatty Acid Composition of Phospholipids in Erythrocyte Membranes and Risk of Breast Cancer, Int.J.Cancer, 45: 807-810 (1990).

- 43- WILLET,W.C. and MACMAHAN,B.: Diet and Cancer an Overview, The New England Journal of Medicine, 310: 633-638 (1984).
- 44- PRITCHARD,G.A., JONES,D.L. and MANSEL,R.E.: Lipids in Breast Carcinogenesis, Br.J.Surg., 76: 1069-1073 (1989).
- 45- WILLET,W.C., STAMPFER,M.J., COLDITZ,G.A., ROSNER,B.A., HENNEKENS,C.H. and SPEIZER,F.E.: Dietary Fat and Risk of Breast Cancer The New England Journal of Medicine, 1: 22-28 (1987).
- 46- HIETANEN,E., PUNNONEN,K., PUNNONEN,R. and AUVINEN,O.: Fatty Acid Composition of Phospholipids and Neutral Lipids and Lipid Peroxidation in Human Breast Cancer and Lipoma Tissue, Carcinogenesis, 7: 1965-1969 (1986).
- 47- CHAN,P., FERGUSON,K.A. and DAO,T.L.: Effects of Different Dietary Fats on Mammary Carcinogenesis, Cancer Research, 43: 1079-1083 (1983).
- 48- IP,C., CARTER,C.A. and IP,M.M.: Requirement of Essential Fatty Acid for Mammary Tumorigenesis in the Rat, Cancer Research, 45: 1997-2001 (1985).
- 49- BRADEN,L.M. and CARROLL,K.K.: Dietary Polyunsaturated Fat in Relation to Mammary Carcinogenesis in Rats, Lipids, 21: 285-288 (1986).
- 50- BURNS,C.P. and SPECTOR,A.A.: Effects of Lipids on Cancer Therapy, Nutrition Reviews, 48: 233-240 (1990).
- 51- GONZALEZ,M.J., SCHEMMELE,R.A., GRAY,J.I., DUGAN,L., SHEFFIELD,L.G. and WELSCH,C.W.: Effect of Dietary Fat on Growth of MCF-7 and MDA-MB231 Human Breast Carcinomas in Athymic Nude Mice: Relationship Between Carcinoma Growth and Lipid Peroxidation Product Levels, Carcinogenesis, 12: 1231-1235 (1991):
- 52- TAKEDA,S., HORROBIN,D.F., MANKU,M., SIM,P.G., ELLS,G. and SIMMONS,V.: Lipid Peroxidation in Human Breast Cancer Cells in Response to Gamma-Linolenic Acid and Iron, Anticancer Research, 12: 329-334 (1992).
- 53- VRIES,C.E.E. and NOORDEN,C.J.F.: Effects of Dietary Fatty Acid Composition on Tumor Growth and Metastasis, Anticancer Research, 12: 1513-1528 (1992).
- 54- DAS,U.N.: Tumoricidal Action of Cis-unsaturated Fatty Acids and Their Relationship to Free radicals and Lipid Peroxidation, Cancer Letters, 56: 235-243 (1991).

- 55- BIRT,D.F.: The Influence of Dietary Fat on Carcinogenesis: lessons From Experimental Models, Nutrition Reviews, 48: 1-5 (1990).
- 56- PACE,V.: Is There Really any Significant Link Between a High Fat Diet and Breast Cancer? Panminerva Medica, 35: 113-116 (1993).
- 57- GERBER,M. and SEGALA,C.: The Relationship Between Breast Cancer and Polyunsaturated Fatty Acids, Int.J.Cancer, 47: 319 (1991).
- 58- BRISSON,J.,VERREAULT,R.,MORRISON,A.S.,TENNINA,S., MEYER, F.: Diet, Mammographic Features of Breast Tissue, and Breast Cancer Risk, Am.J.Epidemiol., 130: 14-24 (1989).
- 59- ERICKSON,K.L. and HUBBARD,N.E.: Dietary Fat and Tumor Metastasis, Nutrition Reviews, 48: 6-8 (1990).
- 60- McPHERSON,K., VESSEY,M.P., NELL,A., DOLL,R., JONES,L., and ROBERTS,M.: Early Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: Results of Another Case-Control Study, Br.J.Cancer, 56: 653-660 (1987).
- 61- TAVANI,A., NEGRI,E., FRANCESCHI,S., PARAZZINI,F., and VECCHIA,C.L.: Oral Contraceptives and Breast Cancer in Northern Italy. Final Report From a Case-Control Study, Br.J.Cancer, 68: 568-571 (1993).
- 62- SAXON,G.: Alcohol and Breast Cancer, The New England Journal of Medicine, 316: 1211-1212 (1987).
- 63- MEARA,J., McPHERSON,K., ROBERTS,M., JONES,L. and VESSEY,M.: Alcohol, Cigarette Smoking and Breast Cancer, Br.J.Cancer, 60: 70-73 (1989).
- 64- HILL,A.P. and ROSS,R.K.: Breast Cancer and Alcohol Consumption, The Lancet, 10: 626-627 (1983).
- 65- TALAMINI,R., VECCHIA,C.L., DECARLI,A., FRANCESCHI,S., GRATTONI,E., GRIGOLETTO,E., LIBERATI,A. and TOGNONI,G.: Social Factors, Diet and Breast Cancer in a Northern Italian Population, Br.J.Cancer, 49: 723-729 (1984).
- 66- GUPTA,M.P., KHANDUJA,K.L. and SHARMA,R.R.: Effect of Cigarette Smoke Inhalation on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in the Rat, Toxicology Letters, 41: 107-114 (1988).
- 67- CHURCH,D.F. and PRYOR,W.A.: Free-Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications, Environmental Health Perspectives, 64: 111-126 (1985).

- 68- NADIGER,H.A., MATHEW,C.A. and SADASIVUDU,B.: Serum Malondialdehyde (TBA Reactive Substance) Levels in Cigarette Smokers, Atherosclerosis, 64: 71-73 (1987).
- 69- ZIELINSKI,C.C., STULLER,I., RAUSCH,P. and MULLER,Ch.: Increased Serum Concentrations of Cholesterol and Triglycerides in the Progression of Breast Cancer, J.Cancer Res.Clin.Oncol., 114: 514-518 (1988).
- 70- BOYD,N.F., McGUIRE,V., FISHELL,E., KURIOV,V.,LOCKWOOD,G. and TRITCHLER,D.: Plasma Lipids in Premenopausal Women with Mammographic Dysplasia, Br.J.Cancer, 59: 766-771 (1989).
- 71- NYDEGGER,U.E. and BUTLER,R.E.: Serum Lipoprotein Levels in Patients with Cancer, Cancer Research, 32: 1756-1760 (1972).
- 72- VATTEN,L.J. and FOSS,O.P.: Total Serum Cholesterol and Triglycerides and Risk of Breast Cancer: Prospective Study of 24,329 Norwegian Women, Cancer Research, 50: 2341-2346 (1990).
- 73- HALLIWELL,B. and GUTTERIDGE,J.M.C.: The Importance of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease, Molec.Aspects.Med., 8: 89-193 (1985).
- 74- HALLIWELL,B. and CHIRICO,S.: Lipid Peroxidation: its Mechanism, Measurement, and Significance, Am.J.Clin. Nutr., 57(Suppl): 715S-25S (1993).
- 75- ERDEN,M.: Serbest Radikaller, T.Klin.Tıp Bilimleri, 12(3): 201-207 (1992).
- 76- KAVAS,G.: Serbest Radikaller ve Organizma Uzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri, 9(1): 1-8 (1989).
- 77- YALÇIN,A.S.: Serbest Radikaller ve Patolojik Etkileri, Sendrom, 4(10): 40-43 (1992).
- 78- SAHİN,G.: Serbest Radikaller ve Önemi, H.U.Eczacılık Fakültesi Dergisi, 11(2): 57-69 (1991).
- 79- KILINC,K.: Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları ve Toksik Etkileri, 10(2): 59-85 (1985).
- 80- KILINC,K.: Kanserde Oksijen Radikalleri ve Superoksit Dismutaz, Biyokimya Dergisi, 11(3): 59-76 (1986).
- 81- HALLIWELL,B.,GUTTERIDGE,J.M.C.: Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage, and Antioxidant Therapy, Lancet, 1: 1396-8 (1984).

- 82- CHEESEMAN, K.H. and SLATER, T.F.: An Introduction to Free Radical Biochemistry, British Medical Bulletin, 49(3): 481-493 (1993).
- 83- AMES, B.N.: Dietary Carcinogens and Anticarcinogens, Science, 221: 1256-1264 (1983).
- 84- BAST, A., HAENEN, G.R.M., DOELMAN, C.J.A.: Oxidant and Antioxidant: State of the Art, Am.J.Med., 91(3C): 2S-13S (1991).
- 85- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C.: Free Radicals and Antioxidant Protection: Mechanism and Significance in Toxicology and Disease, Human Toxicol., 7: 7-13 (1988).
- 86- AMES, B.N., CATHCARD, R., SCHWIERS, E., HOCHSTEIN, P.: Uric Acid Provides an Antioxidant Defense in Humans Against Oxidant and Radical-Caused Aging and Cancer: A Hypothesis, Proc.Natl.Acad.Sci., 78: 6858-62 (1991).
- 87- HALLIWELL, B.: Albumin-an Important Extracellular Antioxidant? Biochemical Pharmacology, 37(4): 569-571 (1988).
- 88- FANTONE, J.C. and WARD, P.A.: Polymorphonuclear Leukocyte-mediated Cell and Tissue Injury, Human Pathology, 16(10): 973-978 (1985).
- 89- DRAPER, H.H., MCGIRR, L.G. and HADLEY, M.: The Metabolism of Malondialdehyde, Lipids, 21(4): 305-307 (1986).
- 90- WADE, C.R. and RIJ, M.: Plasma Thiobarbituric Acid Reactivity: Reaction Conditions and the Role of Iron, Antioxidants and Lipid Peroxy Radicals on the Quantitation of Plasma Lipid Peroxides, Life Sciences, 43(13): 1085-1093 (1988).
- 91- GUTTERIDGE, J.M.C. and TICKNER, T.R.: The Characterisation of Thiobarbituric Acid Reactivity in Human Plasma and Urine, Analytical Biochemistry, 91: 250-257 (1978).
- 92- UCHIYAMA, M., and MIHARA, M.: Determination of Malondialdehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test, Analytical Biochemistry, 86: 271-278 (1978).
- 93- WILLS, E.D.: Evaluation of Lipid Peroxidation in Lipid and Biological Membranes, Biochemical Toxicology, I.R.L. Press, Oxford-Washington, 127-152 (1987).
- 94- VACA, C.E., WILLHEM, J. and HARMS-RINGDAHL, M.: Interaction of Lipid Peroxidation Products with DNA. A Review, Mutation Research, 195: 137-149 (1988).

- 95- SLATER,T.F.: Free-radical Mechanisms in Tissue Injury, Biochem.J., 222: 1-15 (1984).
- 96- POMPELLA,A., MAELLARO,E., CASINI,A.F., FERRALI,M., CICCOLI,L. and COMPORTI,M.: Measurement of Lipid Peroxidation in Vivo : A Comparison of Different Procedures, Lipids, 22(3): 206-210 (1987).
- 97- PLACER,Z.A., CUSHMAN,L.L. and JOHNSON,B.C.: Estimation of Product of Lipid Peroxidation (malonyl dialdehyde) in Biochemical Systems, Analytical Biochemistry, 16: 359-364 (1966).
- 98- GUTTERIDGE,J.M.C.: The Use of Standards of for Malon-dialdehyde, Analytical Biochemistry, 69: 518-526 (1975).
- 99- YAGI,K.: Assay for Blood Plasma or Serum, Methods in Enzymology, 105: 328-331 (1984).
- 100- GUYTON,K.Z. and KENSLER,T.W.: Oxidative Mechanisms in Carcinogenesis, British Medical Bulletin, 49(3): 523-544 (1993).
- 101- KEHRER,J.P.: Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease, Critical Reviews in Toxicology, 23(1): 21-48 (1993).
- 102- CERUTTI,P.A.: Prooxidant States and tumor Promotion, Science, 227: 375-381 (1985).
- 103- YAGI,K.: Lipid Peroxides and Human Diseases, Chemistry and Physics of Lipids, 45: 337-351 (1987).
- 104- FOSSATI,P., PRENCIPE,L. and BERTI,G.: Use of 3,5-Dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic Acid /4-Aminophenazone Chromogenic System in Direct Enzymic Assay of Uric Acid in Serum and Urine, Clin.Chem., 26: 227-231 (1980).
- 105- RODKEY,F.L.: Direct Spectrophotometric Determination of Albumin in Human Serum, Clin.Chem., 11: 478-487 (1965).
- 106- IMLAY,J.A. and LINN,S.: DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity, Science, 240: 1302-1304 (1988).
- 107- FREI,B.,YAMAMATO,Y.,NICLAS,D. and AMES,B.N.: Evaluation of an Isoluminol Chemiluminescence Assay for the Detection of Hydroperoxides in Human Blood Plasma, Analytical Biochemistry, 175: 120-130 (1988).
- 108- YAMAMATO,Y., FREI,B. and AMES,B.N.: Assay of Lipid Hydroperoxides Using High-Performance Liquid Chromatography with Isoluminol Chemiluminescence Detection, Methods in Enzymology, 186: 371- 381 (1990).

- 109- SLATER,T.F.: Free Radicals and Tissue Injury: Fact and Fiction, Br.J.Cancer, 55(Suppl.VII): 5-10 (1987).
- 110- EKMEKCI,A., ARICIOGLU,A. ve ERBAS,D.: Effect of Acute Diphenylhydantoin (DPH) Administration on Ethanol Induced Lipid Peroxidation in the Liver, Brain and Serum of Mice, FABAD, J.Pharm.Sci., 18, 1-5 (1993).
- 111- BROWN,R.E., ALADE,S.L., WU,M.C., WU,F.M. and BOWMAN,W.P.: Lipoperoxidation and T-Cell Leukemia of Childhood, Cancer, 64: 2090-2095 (1989).
- 112- BIRD,R.P., HUNG,S.S.O., HADLEY,M. and DRAPER,H.H.: Determination of Malondialdehyde in Biological Materials by High-Pressure Liquid Chromatography, Analytical Biochemistry, 128: 240-244 (1983).
- 113- KUBAR,A., DIBORDIK,I., KISA,U., CANLI,K.K., GENÇ,O. ve IRMAK,K.: Antioksidasyonun Immun Kompleks Hastalıkların Tedavisindeki Yeri, GATA Bülteni, 33: 1119-1125 (1991).
- 114- CHEESEMAN,K.H., COLLINS,M., PROUDFOOT,K., SLATER,T.F., BURTON,G.W., WEBB,A.C. and INGOLD,K.U.: Studies on Lipid Peroxidation in Normal and Tumour Tissues, the Novikoff Rat Liver Tumour, Biochem.J., 235: 507-514 (1986).
- 115- CHEESEMAN,K.H., EMERY,S., MADDIX,S.P., SLATER,T.F., BURTON,G.W. and INGOLD,K.U.: Studies on Lipid Peroxidation in Normal and Tumour Tissues, the Yoshida Rat Liver Tumour, Biochem.J., 250: 247-252 (1988).
- 116- GERBER,M., RICHARDSON,S., SALKELD,R. and CHAPPUIS,P.: Antioxidant in Female Breast Cancer Patients, Cancer Investigation, 9(4): 421-428 (1991).

OZGEÇMİŞ

1970 yılında Ordu'da doğdum. 1981 yılında Kırıkkale Tınaz İlkokulu'ndan, 1984 yılında Atatürk Ortaokulu'ndan, 1987 yılında Kırıkkale Lisesi'nden mezun oldum. 1987 yılında girdiğim Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldum. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na yüksek lisans öğrenci olarak girdim.