



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNİN AKAP12 VE İLGİLİ PROTEİNLERLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Özlem SAYGILI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK

Gaziantep
2017



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNİN AKAP12 VE İLGİLİ PROTEİNLERLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Özlem SAYGILI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK

Gaziantep
2017

**MEME KANSERİNİN AKAP12 VE İLGİLİ PROTEİNLERLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Özlem SAYGILI

Tez Savunma Tarihi: 16.05.2017
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR

Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI

Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olup tezin planlanması ve yazım aşamasında etik dışı davranışım olmayıp, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettim. Bu tez çalışmasında elde edilen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek herhangi bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

16.05.2017

Özlem SAYGILI



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK başta olmak üzere, eğitim sürecim boyunca ilgilerini esirgemeyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU hocama ve tüm eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Ayşe Binnur ERBAĞCI, Prof. Dr. Seyithan TAYSI ve Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ 'ye teşekkür ederim.

Yüksek lisans tezim için destek aldığım Medical Park Hastanesi Dahiliye (İç Hastalıkları) Medical Onkoloji Bölümünde görev yapan ve yoğun iş temposu içinde bana kıymetli vaktini ayıran değerli hocam Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmam boyunca ve tezimin her aşamasında her türlü desteği esirgemeyen Arş. Gör. Hasan ULUSAL'a, tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarına ve bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitimim süresince her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ellerinden gelen maddi ve manevi fedakârlığı karşılıksız gösteren, beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta *anne* ve *babam* olmak üzere *kardeşlerime* teşekkür ederim.

Sevgisi ve desteğiyle daima benimle olan ve bilgi ve tecrübelerinden daima yararlanacağım çok sevgili eşim Arş. Gör. Halit SAYGILI' ya teşekkür ederim.

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Komisyonu Başkanlığı tarafından TF.YLT.16.24 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Meme Kanseri	5
2.1.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji	5
2.1.2. Anatomi	7
2.1.3. Tanı	8
2.1.4. Evreleme	12
2.1.5. Tedavi yöntemleri	19
2.2. A-Kinase Anchor Protein 12 (AKAP12)	23
2.2.1. AKAP12 metabolizması	24
2.2.2. AKAP12 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi.....	25
2.3. B- Cell Lymphoma 2 (BCL2)	26
2.3.1. BCL2 metabolizması	27
2.3.2. BCL2 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi.....	28
2.4. High Mobility Group Box 1 (HMGB1)	28
2.4.1. HMGB1 metabolizması	29
2.4.2. HMGB1 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi	30

2.5.	Metodolojik Araştırmalar	30
3.	HASTALAR ve YÖNTEM	34
3.1.	Hasta Seçimi.....	34
3.2.	Serolojik Testler	34
3.2.1.	A-kinase anchor protein 12 (AKAP12) ölçümü	35
3.2.2.	B- cell Lymphoma 2 (BCL2) ölçümü	36
3.2.3.	High mobility group box 1 (HMGB1) ölçümü	37
3.3.	İstatistiksel Analiz	38
4.	BULGULAR	39
5.	TARTIşMA ve SONUÇ	48
6.	KAYNAKLAR	53
7.	EKLER	64
7.1.	EK-1: GAÜN Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izin formu	64
7.2.	EK-2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	66
7.3.	EK-3: ÖZGEÇMİş	72

SİMGELER ve KISALTMALAR

Aİ	Aromataz inhibitörleri
AKAP12	A-Kinase Anchoring Protein 12
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
aTNM	Otopsi evrelemesi
BCL2	B- cell Lymphoma 2
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
c-IAP2	Sitokrom- Apoptoz İnhibitör Protein 2
cTNM	Klinik evre
DAMP	Tehlike ilişkili moleküler model
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ER	Östrojen reseptör
HER-2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2
HMGB1	High mobility group box 1
HR	Hormon reseptörü
KETEM	Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezini
KKMM	Kendi kendine meme muayenesi
KMM	Klinik meme muayenesi
NAT	Neoadjuvan tedavi
OD	Absorbans değeri
PKA	Protein kinaz A
PKC	Protein kinaz C
PR	Progesteron Reseptör
pTNM	Patalojik evre
RAGE	İleri glikasyon son ürünleri için reseptör

RB	Retinoblastom proteini
ROC	Receiver Operating Characteristics
rTNM	Tekrarlayan tümör evreleme
SÖRM	Seçici östrojen reseptör modölatörü
SSeCKS	Src Suppressed C kinaz Substrat
TNBC	Üçlü negatif meme kanseri
TNM	Tümör T, Bölgesel Lenf Nodları N ve Uzak Metastaz M
UICC	Uluslararası Kansere Karşı Birlik
USPSTF	Amerika önleyici hizmetler birimi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. ABD 2009-2013, bütün ırklar ve kadınlarda meme kanserinden ölüm yüzdelerinin yaşa göre dağılımı.....	6
Tablo 2.2. Kadınların meme kanseri erken tanısı için izleyeceği metodlar (22).....	9
Tablo 2.3. Primer Tümör: T.	14
Tablo 2.4. Bölgesel lenf nodları: N.	15
Tablo 2.5. Patolojik sınıflama: pN.	15
Tablo 2.6. Uzak metastaz: M.	16
Tablo 2.7. Sensitivite, spesifite, doğruluk değerleri.....	32
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.	39
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının AKAP12, BCL2 ve HMGB1 açısından karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.3. 1. AKAP12 1100'e göre çapraz tablo.	41
Tablo 4.3. 2. AKAP12 1200'e göre çapraz tablo.	41
Tablo 4.3. 3. AKAP12 1300'e göre çapraz tablo.	42
Tablo 4.3. 4. AKAP12 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.....	42
Tablo 4.4. 1. BCL2 230'a göre çapraz tablo.	43
Tablo 4.4. 2. BCL2 240'a göre çapraz tablo.	43
Tablo 4.4. 3. BCL2 250'ye göre çapraz tablo.	44
Tablo 4.4. 4. BCL2 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.....	44
Tablo 4.5. 1. HMGB1 7 'ye göre çapraz tablo.	45
Tablo 4.5. 2. HMGB1 8'e göre çapraz tablo.	45
Tablo 4.5. 3. HMGB1 9'a göre çapraz tablo.	46
Tablo 4.5. 4. HMGB1 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Memenin anatomisi.	8
Şekil 2.2. Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014).	19
Şekil 2.3. AKAP12'nin biyokimyasal iskelet yapısı (51).	25
Şekil 2.4. Apoptozun temel yolağı.	27
Şekil 2.5. HMGB1'in hücre içi ve hücre dışı işlevleri (90).	29
Şekil 4.1. AKAP12'nin ROC eğrisi.	41
Şekil 4.2. BCL2'nin ROC eğrisi.	43
Şekil 4.3. HMGB1'in ROC eğrisi.	45
Şekil 4.4. AKAP12, BCL2 ve HMGB1'in ROC eğrisi.	47

ÖZET

MEME KANSERİNİN AKAP12 VE İLGİLİ PROTEİNLERLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Özlem SAYGILI

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK

Mayıs 2017, 72 sayfa

Kanser gelişimi ve progresyonu oldukça kompleks bir süreçtir. Kanser başlangıcında, büyümesinde invazyon ve metastaz yapmasında rol oynayan onkogenler, tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü düzenleyicileri ve DNA tamir genleri gibi birçok biyolojik belirteçler kanser hastalarında prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtı tahmin etmede kullanılmaktadır. Meme kanseri özellikle kadınlar için önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen yeni vaka sayısı azalmamakta ve halen ölümle sonuçlanma oranları yüksek olmasından dolayı bu hastalığın erken tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır. A-Kinase Anchoring Protein 12 (AKAP12) hücre siklusu ve apoptozunda yer alan gen ekspresyonlarını düzenler. B- cell Lymphoma 2 (BCL2) ailesi proteinleri ve apoptoz proteinlerinin inhibitörleri, apoptotik işlemin başlıca düzenleyicileridir. Ekstrasellüler High mobility group box 1 (HMGB1), anjiyogenezin teşvik edilmesi, apoptozdan kaçınma, antitümör bağışıklığın uyarılması, inflamasyon, doku invazyonunun ve metastazın teşvik edilmesi gibi tümör gelişiminde birden çok pro-tümör role sahiptir. Çalışmamızda karsinogenez sürecinde önemli rol oynayan AKAP12, BCL2 ve HMGB1 proteinlerinin meme kanseri tanısında bir belirteç olarak kullanılabilirliğini, sensitivitesini ve bu proteinler arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Medicalpark Gaziantep Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2014-2017 yılları arasında tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış meme invaziv duktal kanser tanısı ile takip edilen 60 hasta ve 22 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 82 katılımcı çalışmaya alındı. Çalışma grubundan alınan serum örneklerinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanarak AKAP12, BCL2 ve HMGB1 düzeyleri araştırıldı.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, hasta grubunda AKAP12, BCL2 ve HMGB1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hasta yüksek tespit edildi, sırasıyla ($p=0.009$), ($p<0.001$) ve ($p<0.001$). Ayrıca bu belirteçlerin birbiriyle korelasyonu da gösterildi.

Sonuçlarımıza göre ölçtüğümüz belirteçlerin meme kanserinin tanı ve tedavisinin takibinde kullanılabileceği görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: AKAP12, BCL2, HMGB1, Meme kanseri.

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE BREAST CANCER WITH AKAP12 AND RELATED PROTEINS

Özlem SAYGILI

Master Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Associate Professor Dr. Hülya ÇİÇEK

May 2017, 72 pages

Cancer development and progression is a very complex process. Many biological markers such as oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulators and DNA repair genes that play a role in invasion and metastasis at the onset of cancer are used to predict prognosis and response in cancer patients. Breast cancer is an important public health problem, especially for women. Despite the development of diagnosis and treatment methods, the number of new cases isn't decreasing and the early diagnosis and treatment of this disease gain importance because of the high rates of death. A-Kinase Anchoring Protein 12 (AKAP12) regulates gene expression in cell cycle and apoptosis. B- cell Lymphoma 2 (BCL2) family proteins and inhibitors of apoptosis proteins are the major regulators of apoptotic processing. Extracellular High mobility group box 1 (HMGB1) has multiple pro-tumor roles in tumor development, such as induction of angiogenesis, apoptosis avoidance, induction of antitumor immunity, inflammation, tissue invasion and promoting metastasis. In our study, we aimed to determine whether AKAP12, BCL2 and HMGB1 proteins, which play an important role in carcinogenesis process, can be used as a marker of breast cancer, sensitivity, and the relationship between these proteins.

A total of 82 participants, of whom 60 Patients with breast invasive ductal carcinoma diagnosed histopathologically between 2014 and 2017 in the Medicalpark Gaziantep Hospital Medical Oncology Clinic, and 22 healthy controls, were included in the study. Serum samples from the study group were examined for AKAP12, BCL2 and HMGB1 levels using the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

When the patient and control groups were compared, the levels of AKAP12, BCL2, and HMGB1 in the patient group were statistically significantly higher ($p = 0.009$), ($p < 0.001$) and ($p < 0.001$), respectively. Correlation of these markers was also shown.

According to our results, the markers that we measured can be used to follow the diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords: AKAP12, BCL2, HMGB1, Breast cancer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser dünyanın birçok yerinde önemli bir sağlık problemidir. Dünyada ve ABD'deki ölüm nedenlerinin ikinci sırasında yer alır hatta birkaç yıl içinde birinci sıradaki kalp hastalığının önüne geçeceği beklenmektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu 2014 Dünya Kanser Raporu'na göre akciğer kanseri en yaygın kanser türü iken; kadınlarda en yaygın kanser türü meme kanseridir. 1990 yılından bu yana meme kanseri görülme sıklığı artış göstermektedir. Teşhis ve tedavideki ilerlemelere karşın meme kanseri, halen dünya çapında kadınlarda ölüme neden olan birinci sıradaki kanser türüdür (2).

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın kanser istatistik verilerine göre meme kanseri Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Bütün kanser türlerinde olduğu gibi meme kanseri tedavisinde de cerrahi yöntem, kemoterapi, radyoterapi ya da kombine tedaviler kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak özellikle son yıllarda meme kanseri tedavisinde hormonoterapi kullanılmaktadır.

Meme kanseri, meme ve epitelyum dokusundan kaynaklanan malign bir tümördür (3). Tümörün tedaviye verdiği yanıtın değerlendirilmesi ve metastazların erken dönemde önlenmesi için bazı tümör belirteçleri kullanılır.

A-Kinase Anchoring Protein 12 (AKAP12), protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C (PKC) sinyalinin bir düzenleyicisidir. Farklı kanser türlerinde AKAP12'nin epigenetik baskılanması gösterilmiştir ve bu tümör oluşumu süreci ile bağlantılıdır (4).

High mobility group box (HMGB) protein ailesinin en önemli üyesi olan HMGB1 hücrede çok farklı fonksiyonları olan non-histon nükleer bir proteindir ve kanser progresyonunda, anjiyogenezde, invazyon ve metastaz gelişiminde rol oynar (5).

B- cell Lymphoma 2 (BCL2), insanlarda BCL2 geni tarafından kodlanır ve apoptoz sürecinde rol oynamaktadır. BCL2 protein ailesinin proapoptotik üyeleri apoptozu

indükler ve antiapoptotik üyeleri de apoptozu inhibe etmektedir. Bazı analizlerde BCL2'nin meme kanserinin başlangıç evrelerinde bağımsız ve güçlü bir prognostik protein belirteci olduğu gösterilmiştir (6).

Meme kanserli hastalarda tedavi öncesi hastalığın prognozunu belirlenmesine yönelik belirteçlerle hastalara uygulanacak tedavi yoğunluğu belirlenebilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; meme kanserli hastalardan alınan serum örneklerinde Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanarak AKAP12, BCL2 ve HMGB1'in bilinen prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de kadınlarda en sık görülen Meme Kanseri ülkemizde yılda yaklaşık 17.000 kadını etkilemektedir (7).

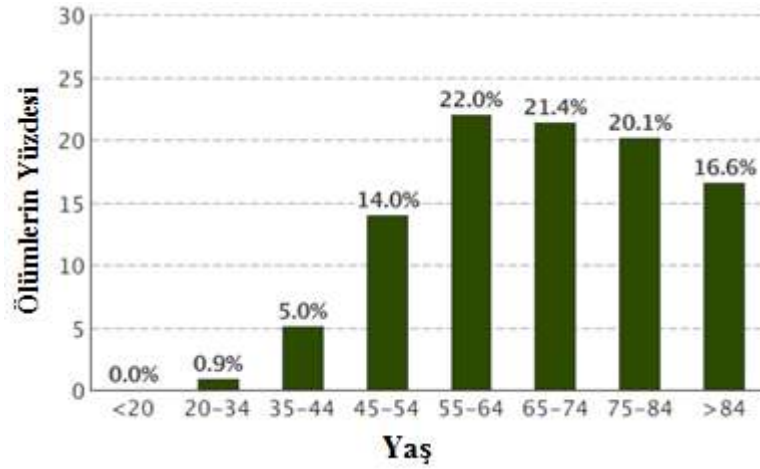
2.1.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Dünya çapında kadınlarda en yaygın rastlanan kanser türü meme kanseridir ve tüm kanser türlerinin içerisinde yaklaşık olarak %30 orana sahiptir. Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre ABD'de; 2016 yılında kadınlarda tahmini 246660 yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiş olup bu oran bütün kanser türlerinin %14.6'sıdır. 2016 yılında tahmini 40450 kadının meme kanserinden ölmesi beklenmekte ve bu oran tüm kansere bağlı ölümlerin %6.8'ini oluşturmaktadır (8). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki meme kanseri ülkemizde de kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı Türkiye kanser istatistiklerine göre kadınlarda görülen kanser türlerinin %25'ini meme kanseri oluşturmaktadır ve bir yıl içinde toplam 16646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (7).

Meme kanserinin etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Fakat meme kanseri ile ilişkili olan belirli risk faktörleri vardır.

- **Cinsiyet:** Erkeklere nazaran kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı 100 kat daha fazladır. Bir kadının yaşamı boyunca non invazif meme kanseri riski %16 iken ve invazif meme kanseri riski ise %12'dir (9).
- **Yaş:** Birçok kanser türünde olduğu gibi, meme kanserinde de yaş ilerledikçe yakalanma riski artmaktadır. Kadınlarda meme kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı 55-64 yaşlarıdır (Tablo 2.1) (10).

Tablo 2.1. ABD 2009-2013, bütün ırklar ve kadınlarda meme kanserinden ölüm yüzdelerinin yaşa göre dağılımı

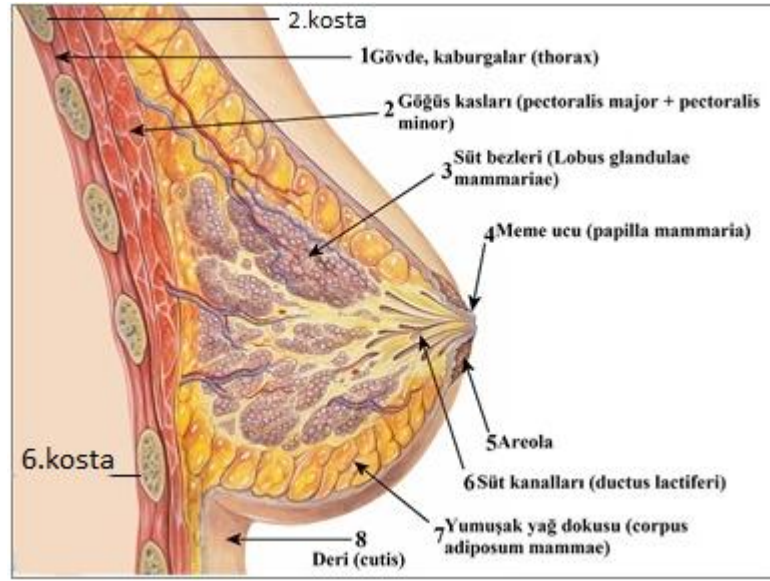


- **Coğrafik Etkiler:** Meme kanseri üzerindeki 2012 yılında Dünya çapında bayanlarda tespit edilen 16766 meme kanseri vakasında Afrika (%7.9), Amerika (%24.3), Asya (%38.8) ve Avrupa (%27.6) kıtaları arasında en az Afrika'da görülürken en çok Asya kıtasında görülmüştür. Yine aynı çalışmada tespit edilen tüm vakaların %47.3'ü çok gelişmiş bölgelerde görülürken %52.7'si ise az gelişmiş bölgelerde görülmüştür (11).
- **Çevresel Faktörler ve Yaşam Tarzı:** Bireyler sağlıklı beslenme, erken doğum yapma, emzirme, hormon kullanımının önlenmesi, cerrahi erken menapoz, kemoprevensiyon, profilaktik mastektomi, gibi uygulamalarla meme kanseri riskini azaltabilirler (12). Ayrıca düzenli olarak egzersiz yapma, alkol alımının azaltılması ya da durdurulması, kilo vermenin meme kanseri riskinde %5 -10 arasında bir azalma sağladığı belirtilmiştir (13).
- **Genetik Geçmiş:** Meme hücrelerinin normal gelişimini sağlayan ve kanser hücrelerin gelişimini engelleyen BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon ya da bozukluklar meydana geldiği zaman meme kanseri riski artar. Bu genler meme kanseri sebeplerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. Meme kanserine sahip kadınların çoğunun aile öyküsünde meme kanseri görülmemektedir (14).

- **Meme Kanseri Geçmişi:** Önceden meme kanseri geçirmiş bireylerde meme kanserinin tekrarlaması veya diğer memede oluşma riski yüksektir. Bu sebeple klinik izlemeler önemlidir.
- **Aile Geçmişi:** Son yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanserinde %5-10 oranında kalıtımın rolü olduğu gösterilmiştir (15). Bu oran ailedeki bireylerin ortak genetik ve çevresel faktörlere sahip oluşundan kaynaklanır.
- **Alkol ve Sigara:** Hiç doğum yapmamış ve meme dokusu farklılaşmamış olan kadınların aktif sigara kullanmasının meme kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca günlük düzenli alınan alkolün de meme kanseri riskini %35 oranında artırdığı bildirilmesine rağmen bazı araştırmalarda böyle bir ilişkinin olmadığı savunulmaktadır (16).
- **Radyasyon:** Radyasyona maruz kalan (başka tür kanserlerin tedavisi gibi) kadınlarda meme kanseri görülme riski daha fazladır (17).

2.1.2. Anatomi

Meme göğüs ön duvarında genellikle 2. ve 6. kostalar arasında bulunan bir çeşit apokrin bezdir. Östrojen ve progesteron yardımı ile süt verme fonksiyonunu gerçekleştiren deri bezlerinden oluşur. Memenin ortalama çapı 10-12 cm, kalınlığı ise yaklaşık olarak 5-7 cm'dir ve ağırlığı da laktasyon dışında 150-500 gr laktasyonda 400-500gr kadardır (18,19). Memenin tabanı yaşa ve ırka göre konik, piriform, pendilöz ve sferik şekillerde olabilir.



Şekil 2.1. Memenin anatomisi.

Yüzeysel fasya içinde bulunan meme yumuşak yağ dokusu (corpus mammae), areola ve meme ucu (papilla mammae) olmak üzere 3 bölümden oluşur. Papilla, memenin ön yüzünde yaklaşık 1cm büyüklüğünde dışarı doğru oluşur ve ucunda loblardaki süt kanallarının ağızları (15-20 adet delik) vardır. Areola, papillayı çevreleyen koyu pembe ya da kahverengi renklerde olabilen bölgedir. Burada büyük yağ bezlerinin boşaltma kanallarının delikleri vardır (20). Memenin cilt altındaki yumuşak yağ dokusunda süt bezi denilen gruplar bulunur ve bu gruplar içerisinde 15-20 adet lob ve her lobda da 20-40 lobüller bulunur. Bu loblarda üretilen salgı (süt) duktus (kanal) ile meme başına taşınır (Şekil 2.1) (21).

2.1.3. Tanı

Meme kanserinde mortalite oranını azaltmak için erken teşhis önemli bir rol oynamaktadır. Erken teşhiste; kendi kendine meme muayenesi (KKMM), klinik meme muayenesi (KMM) ve mamografi olmak üzere 3 temel yöntem uygulanmaktadır.

Amerikan Kanser Derneği meme kanserinin erken tanısında kadınların yaşamlarının belirli evresinde izlemesi gereken yöntemler aşağıdaki Tablo 2.2’de belirtilmiştir.

Tablo 2.2. Kadınların meme kanseri erken tanısı için izleyeceği metodlar (22).

Yaş	Muayene
>20	Her ay KKMM
20-40 yaşları arası	Her ay KKMM, 3 yılda 1 KMM
35 yaş	Her ay KKMM, 1 defa temel mamografi
40-50 yaşları arası	Her ay KKMM, Yılda 1 defa KMM, En az 3 defa mamografi
>50	Her ay KKMM, Yılda 1 defa KMM, Yılda 1 defa mamografi

Kendi kendine meme muayenesi (KKMM): Meme kanseri teşhisinde bireylerin bilinçlendirilmesi erken tanı için oldukça önemlidir. KKMM maliyeti ucuz, kolay, riski olmayan ve kişinin her zaman uygulayabileceği bir yöntemdir.

Memede gebelik menopoz gibi bazı durumlarda fizyolojik değişiklikler oluşabildiğinden KKMM yönteminden doğru sonuç alabilmek için menstrual döngünün 5.-7. günlerinde ya da menopozdan sonraki dönemde her ayın belirli bir gününde yapılmalıdır (23). KKMM düzenli olarak yapıldığında memenin olağan görüntüsü ya da şeklindeki değişiklikler kısa sürede tespit edilebilir.

Bu yöntemdeki ilk aşama ayna karşısında memelerin gözle incelenmesidir, ikinci aşama sırt üstü yatar pozisyona geçip elle yapılan muayenedir. Bu aşamada sırt üstü yatar pozisyonda sağ omuzun altına yastık ya da havlu bırakılıp sağ el başın altında olacak şekilde sol elle sağ meme muayene edilir ve sol meme için de benzer işlem uygulanır. Son aşama da ise ayakta sol el başın arkasında olacak şekilde sağ elle sol meme ve benzer şekilde sağ meme de sol elle muayene edilir. Bu aşamada banyo da sabun

yardımla meme kaygan hale getirilerek memede oluşan değişiklikler daha kolay tespit edilebilir (23).

KKMM memede meydana gelebilecek cildindeki kızarıklık, morluk, şişlik, büyüme, küçölme, portakal kabuğu görünümlü, meme ucunda meydana gelecek renk değişikliği ya da büyüme, yara, meme başında akıntı, çatlak, koltuk altında kitle, iki meme arasındaki belirgin büyüklük farkı gibi bulgular araştırılır (24,25).

Klinik Meme Muayenesi (KMM): KMM nin yapılacağı ortam iyi aydınlatılmalı ve gelişi güzel değil dikkatlice yapılmalıdır. Muayene inspeksiyon (gözle izleme) ile başlar. Burada hasta üç farklı pozisyonda incelenir. Hekimin karşısında masaya dik bir şekilde oturup kolların yana sarkıtılması, ellerinin baş üzerinde birleştirilmesi ve ellerin kalça üzerinde gergin bir şekilde tutulması pozisyonlarında gözle memenin büyüklüğü ve şekli incelenir.

Muayenenin 2. Aşaması palpasyon (elle inceleme) dur. Burada hasta ilk olarak oturur pozisyonda koltuk altı ve supraklavikuler lenf bezlerinin elle muayene edilmesiyle lenf nodu metastazı olup olmadığı araştırılır. Oturur pozisyonda gerekli muayene yapıldıktan sonra hasta eli başının altında olacak şekilde sırt üstü yatırılarak her iki memenin ayrıntılı muayenesi yapılır.

Memede KMM muayenesi sırasında meme kanseri şüphesini oluşturacak bulgular KKMM deki bulgular ile benzerdir (26).

Mamografi: Mamografi, memenin yağ ve glandüler yapılarını inceleyen yumuşak doku görüntölleme tekniğidir (27). Mamografi KKMM ya da KMM ile teşhis edilemeyecek kadar küçük boyutlardaki kitleleri tespit etmeye olanak sağlayan bir görüntölleme yöntemidir. Günümüzde hem tarama, hem de tanı amacı ile kullanılmakta olan mamografi meme kanserinin tanı ve tedavisinde en etkin modalitedir (27).

Mamografi cihazı ilk defa 1913'te tümörün aksiller yayılımını göstermek için Berlin'de kullanılmıştır. 1992'de American College of Radiology mamografi akreditasyon programını ve mamografi kalite standartlarını getirerek meme kanseri tarama programına katılan kadınların teşvik edilmesini sağlamıştır (28). Ayer ve arkadaşları

dünyada uygulanan mamografi taramaları için hazırlanan kılavuzlarda genellikle yaş üzerinde durulduğunu ve aile hikayesi, vücut kitle indeksi, ilk doğum, menarş, menopoz yaşı gibi diğer risk faktörlerinin göz ardı edilmesinin eksik teşhis ve tedaviye yol açabileceğini belirtmişlerdir (29).

Yapılan birçok araştırmada Türk kadınlarının meme kanseri ve görüntüleme yöntemleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını göstermiştir (30). Meme kanseri hakkında yapılan benzer araştırmalarda ülkemiz de dahil olmak üzere birçok ülkede KKMM, KMM ve Film mamografisi düzenli olarak uygulanmadığı tespit edilmiştir (30). Mamografi sayesinde yapılan erken tanının tedavi seçeneklerini artırdığı ve hayat kurtarıcı olduğu gösterilmiştir (31). Önerilen erken tespit stratejileri, erken belirtiler ve semptomların farkındalığının teşvik edilmesini ve taramayı içermektedir (32).

Avrupa’da meme kanserinin 50 yaşın altında daha az görülmesi ve taramalarda yanlış teşhis (overdiagnosis) oranlarının yüksek olması sebebiyle mamografi tarama yaşı 50 olarak kabul edilmektedir (27). Amerika önleyici hizmetler birimi (USPSTF), 40-49 yaşlarındaki kadınlarda rutin tarama mamografisini tavsiye etmektedir. Bununla birlikte 50 yaşından önce düzenli olarak iki yılda bir yapılan mamografinin başlatılması kararı bireysel bir planlama olmalıdır ve hastanın belirli yararları ve zararları ile ilgili değerleri gözetilerek hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. USPSTF 50-74 yaş arasındaki kadınların iki yılda bir mamografi çektirmesini tavsiye ederken 75 yaş ve üstündeki kadınlarda mamografinin kesin faydasının ya da zararının olduğunu gösteren yeterli kanıtların olmadığını söylemektedir (33).

Meme kanseri programlarının amaçlarından biri de özellikle erken yaşta korunma ve yukarıda bahsedilen meme kanserinin risk faktörlerini önlemektir (30). Bu kapsamda ülkemizde sağlık bakanlığı ve Avrupa Birliği 2006’da Kanseri Erken Teşhis ve Tarama Merkezini (KETEM) kurdu. Bununla birlikte 2016 yılında her ilde en az bir tane ve 28 tanesi mobil olmak üzere toplam 208 KETEM bulunmaktadır. Sağlık bakanlığı verilerine göre 2016 yılında iki milyondan fazla (2017128) kişiye meme kanseri taraması yapılmıştır (7).

Mamografi meme kanserinin erken teşhisinde ve kanserden kaynaklı ölümleri azaltmada en etkili yöntem olmasına karşın başarı oranı %100 değildir ve bazı istenmeyen yan etkileri de vardır.

Bunlar:

- Gereksiz teşhisler (overdiagnosis)
- Yanlış negatif sonuçlar
- Yanlış pozitif sonuçlar
- Radyasyona maruz kalma
- Kompresyon nedeniyle ağrı ve anksiyete

olarak sıralanabilir (27).

2.1.4. Evreleme

Kanser tanısı alan bir vakada yapılması gereken ilk iş olan evreleme, klinik gözlem ve deneylerden elde edilen verilerin nasıl değerlendirileceğini ve hastalığın yaygınlık derecesini gösteren bir yol haritasıdır. Hastaların tedavi şekilleri evrelere göre farklılık gösterdiğinden hastanın prognozu ve bütün tedavileri için evreleme oldukça önemlidir. Tedavi planının yapılması, prognozun tayini, tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin tedavideki etkinliklerinin karşılaştırılması için her hastanın kesinlikle evrenmesi gerekir. Epidemiyolojistler, halk sağlığı çalışanları meme kanserinin insidansı, tarama programları, tedavi sonuçları ve dünyadaki risk faktörlerindeki gelişmeleri değerlendirmek için evrelemeyi kullanırlar (34). Ayrıca evreleme temel bilimlerin klinik bilimlere uyarlanması ve meme kanseri araştırmalarının gelişmesinde tamamlayıcı bir etkiye sahiptir (26).

Dünya çapında kullanılan birçok evreleme çeşidi vardır. Amerika’da ve ülkemizde en sık kullanılan TNM sınıflandırma sistemini International Union Against Cancer (UICC) 1958 yılında, ardından da American Joint Committee on Cancer (AJCC) 1977 yılında düzenlemiş ve zaman zaman da güncellemeler yapmıştır. Bu sınıflamada kullanılan parametreler Tümör (T), Bölgesel Lenf Nodları (N) ve Uzak Metastaz (M) olarak belirtilir (35).

TNM sınıflamasında temel bilgiler:

Klinik evre: Klinik evreleme, cerrahi rezeksiyon ve neoadjuvan tedavi öncesi yapılan tanısal çalışmalardır. Klinik muayene, radyolojik bulgular, bölgesel lenf nodlarının (aksiller, supraklavikuler, servikal) varlığı, primer tümör biyopsisi ve rezeksiyonsuz cerrahi eksplorasyonu işlemlerini kapsar ve cTNM şeklinde ifade edilir. Bu evre hastaya uygulanacak primer tedavinin belirlenmesini sağlar (Tablo 2.3-2.4) (26).

Patolojik evre: Klinik evrelemeden elde edilen verilere ilave olarak cerrahi eksplorasyon, rezeksiyon, primer kanser, bölgesel lenf nodları ve metastatik bölgelerin çıkarılması ve mikroskopik tetkikini içerir. Eğer çıkarılan bir tümörün sınırında tümör varsa mevcut bilgilere göre tahmini evreleme yapılır, rezeke edilen birçok tümör parçası toplanarak sonuç verilmez. Bu evre de prognoz ve tedavi için oldukça önemlidir ve pTNM olarak ifade edilir (Tablo 2.5) (36).

Tedavi sonrası evre: Cerrahi tedaviye başlarken ya da öncesinde yapılan sistemik veya radyasyon tedavisi başlangıcında evrelenmesine neoadjuvan tedavi denir ve yTNM olarak ifade edilir. Klinik ve patolojik olarak, ycTNM ve ypTNM olarak sınıflandırılır. Hasta cerrahi öncesi tedavi aldığı ve tedavi sonrası yc ya da ypTNM olarak evrelendiğinde hasta klinik evre (cTNM) olarak değerlendirilmelidir (26).

TNM sınıflamasında çoğu zaman tamamen klinik ya da patolojik bazen de karma evre (mixed stage) kullanılabilir. Bunların dışında nadir kullanılan hastalıksız dönemden sonra tekrar ortaya çıkan tekrarlayan tümör evrelemesi (rTNM) ve sadece ölümden sonra tespit edilen kanserli vakalar için otopsi evrelemesi (aTNM) vardır. Primeri bilinmeyen kanser vakalarında memede primer tümöre rastlanmadıysa T0N1M0 olarak sınıflandırılır (Tablo 2.6).

Prognozda kuvvetli bir marker olan ve tümörün yenilenip yenilenmeyeceğini de gösterebilen tedaviden sonra geride kalan tümör varlığı da (R) ile gösterilir. R0 rezidü tümör yok, R1 mikroskopik, R2 makroskopik rezidü tümör varlığını gösterirken Rx rezidü ise tümörün varlığının belirlenemediğini gösterir.

Temel olarak küçük ve lenf nodu olmayan tümörleri Evre I; daha büyük bir tümör ve tutulu lenf nodüllerini Evre II ve III; uzak metastazları ise Evre IV olarak sınıflandırılmaktadır. Evre 0 ise in situ karsinom (DCIS veya LCIS) da denen bu evrede tümör süt kanallarının veya süt bezlerinin (sadece birinin) içinde sınırlıdır ve hücre dışına yayılmamıştır. Bu evreler bazen (II-A, II-B) gibi alt gruplara da ayrılabilir (Tablo 2.6) (26).

Tablo 2.3. Primer Tümör: T.

Tx:	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis:	İn situ karsinoma
Tis(DCIS):	Duktal karsinoma in situ
Tis(LCIS):	Lobüler karsinoma in situ
TİS(Paget):	Meme başında Paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1:	Tümör en büyük çapta 2 cm den küçük
T1mic:	En büyük çapı 0,1 cm yi geçmeyen (mikroinvaziv) tümör
T1a:	Tümör çapı 0,1 cm den büyük ve 0,5 cm den küçük
T1b:	Tümör çapı 0,5 cm ile 1 cm
T1c:	Tümör çapı 1 cm ile 2 cm
T2:	Tümör çapı 2 cm ile 5 cm
T3:	Tümör çapı 5 cm'den büyük
T4:	Herhangi boyutta fakat göğüs duvarı veya cilde direkt yayılan tümör
T4a:	Pektoralis kas tutulumu olmayan fakat göğüs duvarına yayılan tümör
T4b:	Ödem, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri, portakal kabuğu görünümü
T4c:	T4a + T4b

Tablo 2.4. Bölgesel lenf nodları: N.

Nx:	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
N0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1:	Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2:	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz
N2a:	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b:	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz
N3:	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a:	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiler lenf nodu metastazı
N3b:	Klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c:	Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Tablo 2.5. Patolojik sınıflama: pN.

pNx:	Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları
pN0:	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-):	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmünohistokimyasal olarak negatif
pN0(i+):	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak pozitif, ancak tümör infiltrasyon alanı 2mm ya da daha küçük
pN0(mol-):	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR negatif
pN0(mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR pozitif
pN1mi:	Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı 0,2 mm ile 2 mm arasında
pN1:	1-3 aksiler lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarial lenf nodunda mikrometastaz

pN1a:	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu
pN1b:	Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarial lenf nodunda mikrometastaz
pN1c:	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik ve/veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammarial lenf nodunda mikrometastaz
pN2:	4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulumu olmaksızın internal mammarial lenf nodlarında klinik ve radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a:	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı 2 mm den büyük
pN2b:	Aksiller tutulum olmaksızın internal mammarial lenf nodlarında klinik + radyolojik olarak belirgin tutulum
pN3:	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı + 3' ten fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3a:	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı 2 mm'den büyük veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b:	Klinik + radyolojik olarak belirgin internal mammarial lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nod metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik internal mammarial lenf nodu metastazı + 3' den fazla aksiller lenf nodu metastazı
pN3c:	Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

Tablo 2.6. Uzak metastaz: M.

Mx	Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Klinik veya radyolojik olarak ve/veya histolojik olarak 0.2 mm'den büyük metastaz

EVRE	T - N – M
Evre 0	Tis, N0, M0
Evre IA	T1*, N0, M0
Evre IB	T0, N1mi, M0 T1*, N1mi, M0
Evre IIA	T0, N1**, M0 T1*, N1**, M0 T2, N0, M0
Evre IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Evre IIIA	T0, N2, M0 T1*, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Evre IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Evre IIIC	Herhangi bir T, N3, M0
Evre IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1
* T1, T1mi'yi içerir. ** T0 ve T1 Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastazlar ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflanır.	

TNM sınıflamasında aynı grupta yer alan fakat farklı davranışlar gösteren tümörler görülmektedir. Dolayısıyla da bu tümörler tedavilere farklı yanıtlar verebilmektedir. Daha ayrıntılı moleküler analiz ile daha isabetli prognoz tahminine yardım edecek bireye özgü tedaviye yönelik ilk çalışma 2000 yılında Perou ve Sorlie tarafından yapılmıştır (37). Günümüzde kullanılan gen ekspresyonuna dayalı moleküler sınıflama ile meme kanserleri luminal A, luminal B, HER-2, bazal ve normal meme benzeri olmak üzere beş gruba ayrılır.

1. Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif): Luminal hücre benzeri grubu ER (estrogen receptor) pozitif olan tümörlerdir. En sık görülen, en iyi prognoza sahip ve yenileme oranının düşük olduğu gruptur.

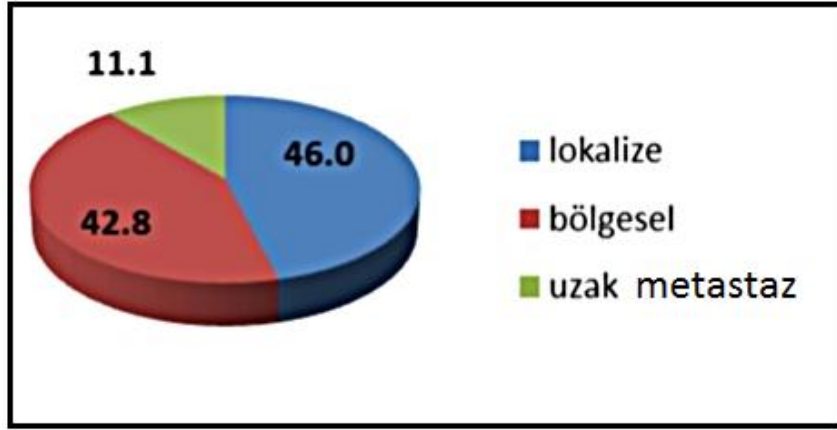
2. Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif): Luminal B grubu tümörler luminal gruba özgü genleri orta düzeyde eksprese eder ve bazıları HER2 pozitifdir, p53 gen mutasyon sıklığı luminal A grubunda luminal B grubundan daha sıktır. Rekürrens oranı luminal A grubuna göre daha yüksektir, hormonoterapi + kemoterapiden fayda görür.

3. HER-2 pozitif: Bu tümörler aşırı miktarda insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER-2) içerirler ve çabuk büyüme eğilimi gösterir fakat Herceptin gibi hedefli tedavilere cevap verirler. Yüksek oranda p53 mutasyonu gösterir ve aksiler lenf nodu metastazı izlenir.

4. Basal-like/bazal/bazaloid: (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği): Bazal hücre benzeri grubun %95'i ER negatiftir ve %91'i yüksek grade'dir. Bazal tipte CK5, CK14, CK17 gibi epitelyal/bazal sitokinler eksprese edilir (38) ve prognoz hormon reseptör pozitif olanlara göre daha kötü olup, adjuvan kemoterapi gerekir.

5. Null tip veya sınıflandırılmayanlar: Luminal hücre benzeri kanserlerin daha uzun sağ kalım oranları, bazal hücre benzeri ve HER2+ tümörlerin ise birden fazla ajanla yapılan neoadjuvan tedaviye daha yüksek oranda patolojik tam yanıt verdikleri gösterilmiştir.

Ülkemizde meme kanseri hastalarındaki evrelerin genel dağılımı Şekil 2.2'de belirtilmiştir.



Şekil 2.2. Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014).

2.1.5. Tedavi yöntemleri

Kanser gelişimi ve işleyişi bakımından oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu tür hastalarda tedavinin ve prognozun belirlenmesinde çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu belirteçler hastalığın başlangıcından sonuna kadar birçok evrede etkili olmaktadır. Dünyada ve ülkemizde yıllar içinde meme kanserine yakalanan hasta sayısı artmasıyla birlikte kanserin erken teşhisi ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Meme kanseri tedavisinde uygulanan yöntemlerini kanserin tip ve evresine göre iki gruba ayırabiliriz.

A) Lokal tedaviler: Tümörün dışında vücudun geri kalanının etkilenmediği tedavi yöntemlerine denir ve cerrahi tedavi ve radyoterapi olarak iki gruba ayrılır.

Cerrahi tedavi: Cerrahi yöntem meme kanserinde en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Bu yöntemde amaç kanserin mümkün olduğunca çoğunun çıkarılmasıdır. Meme kanserinin çıkarılmasında temel iki tip yöntem kullanılmaktadır. Kanser tipine, evresine, büyüklüğüne ve hastanın önceki tedavi geçmişine göre hangi tür cerrahi uygulanacağı tespit edilmektedir.

Bunlardan ilki olan *mastektomi*, memenin tamamının hatta bazen yakın dokuların da çıkarıldığı yöntemdir. Ne kadar dokunun çıkarılacağına bağlı olarak uygulanan birçok mastektomi çeşidi vardır.

Diğer cerrahi yöntem olan *meme koruyucu cerrahi*(Lumpektomi) ise memedeki sadece kanserli kısmın çıkarılmasıdır.

Uzun yıllar süren çalışmalarda lumpektominin mastektomi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (39). Kanser hücrelerinin koltuk altı lenf bezlerine yayılıp yayılmadığını anlamak için bu lenf bezlerinin biri ya da birkaçı çıkarılarak incelenir. Bu işlem kanserin evresinin tespitinde oldukça önemlidir. Bu operasyon için kullanılan iki farklı yöntem bulunmaktadır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi: Tümörün yayılması muhtemel ilk yer olan koltuk altı lenf bezinin (ilkini) cerrah tarafından alınmasıdır. Çıkarılan bu lenf bezinde kanser hücresi olup olmadığı patoloji uzmanları tarafından incelenir. Eğer tümöre rastlanılırsa bir diğer yöntem olan aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılması tavsiye edilir.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu: Bu yöntemde koltuk altındaki lenf bezlerinden 10-40 arasında (genellikle 20'den az) tanesi çıkarılır ve kanser hücresi olup olmadığı kontrol edilir. Genellikle mastektomi ya da meme koruyucu cerrahi sırasında uygulanabileceği gibi ayrı bir operasyonla da yapılabilir. Bu lenf nodu ameliyatlarından sonra lenf ödem, sınırlı kol ve omuz hareketi ve uyuşma gibi yan etkileri görülebilmektedir (40).

Radyoterapi: Radyasyon tedavisi de denilen bu tedavi kanser hücresinin DNA'sını yok etmek ve bölünme, büyüme gibi özelliklerini engellemek için yüksek enerjili ışınlar (x-ray gibi) kullanılan bir yöntemdir. Meme kanserli bazı hastalar diğer tedavilere ilaveten nasıl bir operasyon geçirdiği, tümörün lenf bezlerine ya da vücudun herhangi bölgesine yayılıp yayılmadığı ve yaşına bağlı olarak radyoterapi almaları da gerekebilmektedir. Lumpektomi sonrasında kanserin tekrarlama riskini azaltmak için ve mastektomi sonrası da özellikle kanserin lenf bezlerine yayılması ya da tümörün 5 cm'den büyük olması durumunda radyoterapi önerilmektedir (40). Lokal ilerlemiş meme kanseri olan kadınlarda mastektomi sonrası uygulanan radyoterapinin, lokal yineleme riskini azalttığı ve genel sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (41).

Meme kanseri tedavisinde dıştan verilen ve içten verilen radyoterapi olmak üzere iki temel yöntem vardır. Meme kanserli kadınlarda tedavide kullanılan en yaygın radyoterapi yöntemi olan dıştan verilen radyoterapi bir makine yardımıyla vücudun

kanserli bölgesine dışardan ışın verilerek yapılır. Bırakiterapi de denen diğer bir yöntemde ise dışardan ışın vermek yerine radyoaktif ışınlar içeren parçacıklar memenin kanserli dokularının içine kısa bir süreliğine yerleştirilir (40).

B) Sistemik tedaviler: Meme kanserinde ağız yoluyla ya da doğrudan kana verilebilen ilaçla yapılan tedavilere denir. Bu tip vakalarda tümörler vücudun herhangi bölgesine yayılabilmektedir. Meme kanserinin tipine evresine ve davranışına göre hormon terapi ya da kemoterapi gibi ilaçlı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

Kemoterapi: Kemoterapi ağız yoluyla, damardan doğrudan iğneyle ya da seruma karıştırılarak verilen kanser hücrelerini öldüren ilaçlarla yapılmaktadır. Tek başına uygulanabildiği gibi cerrahi ve radyoterapi ile birlikte de uygulanabilir. Cerrahi ve radyoterapi öncesi uygulandığında lokal tedavileri kolaylaştırırken sonrasında uygulandığında ise kanserin yenilenme riskini azaltmaktadır.

Adjuvan kemoterapi: Bu tedavi ameliyat sonrası geride kalan veya görüntüleme testlerinde dahi görülemeyen kanser hücrelerini yok etmek için kullanılır. Bu kanserli hücrelere zamanında müdahale edilmezse vücudun başka bir yerinde tümör oluşturma riski vardır. Adjuvan kemoterapi meme kanserinin yenilenme riskini azaltabilir.

Neoadjuvan kemoterapi: Bu tedavi ise ameliyat öncesi tümörün küçülmesi için yapılır ve bu sayede kanserli dokuların daha kolay çıkarılması sağlanır. Bu yüzden neoadjuvan kemoterapi genellikle tanı sırasında çıkarılamayacak kadar büyük olan tümörlerde kullanılır. Ayrıca, tümör çıkarılmadan önce kemoterapi vererek, doktorlar tümörün ona nasıl tepki vereceğini daha iyi görebilirler. Neoadjuvan tedavi (NAT), meme kanseri cerrahisinden sonra verilen benzer tedaviye kıyasla, erken evre meme kanseri olan kadınların sistemik yönetiminde giderek popüler bir yaklaşım haline gelmiştir, hastalıksız sağ kalımda veya genel sağ kalımda eşdeğer yenilik bildirmektedir (42,43).

İleri meme kanserinde kemoterapi: Kemoterapi, tümörün meme dışına ve koltuk altına yayılmış olan hastalarda hem teşhiste hem de başlangıç tedavinin ardından temel tedavi olarak kullanılabilir. Tedavi süresi kemoterapinin ne kadar iyi çalıştığına ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre değişebilir (40).

Hormon Terapisi: Bazı kanser türleri kandaki hormonlardan etkilenmektedir. Östrojen reseptör (ER)-pozitif ve progesteron reseptör (PR)-pozitif meme kanseri hücreleri, östrojene bağlanan ve büyümelerine yardımcı olan reseptörlere sahiptir. Hormonal tedavi genellikle cerrahiden sonra (adjuvant terapi olarak) kanserin tekrarlamasını önlemek için 5 yıl boyunca ve bazen de cerrahiden önce (neoadjuvant terapi olarak) uygulanabilmektedir. Erken meme kanseri olan ER+ veya PR+ kanserli hastalar için 5 yıllık bir süre için adjuvan endokrin terapi önerilmektedir (44). Bir yıl adjuvan tamoksifen kullanan ilk çalışmalar, kullanımının uzak rekürrens riskini azaltabileceğini, genel sağ kalımı iyileştirebileceğini ve yeni kontralateral meme kanseri riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur (45).

Kanser hücrelerinin büyümesine yol açan östrojenin engellenmesini sağlayan birçok farklı hormon tedavi uygulaması vardır.

Tamoksifen: Bu ilaç kanser hücrelerine bağlanıp onların bölünerek çoğalmasını sağlayan reseptörleri durdurur. Meme hücrelerinde bir anti-östrojen etki yapan bu ilaç rahim ve kemikler gibi diğer dokularda ise bir östrojen gibi davranır. Bu sebeple seçici östrojen reseptör modülatörü (SÖRM) olarak adlandırılır.

Toremifen (Fareston): Tamoksifenle benzer işleve sahip bir SÖRM olan bu ilaç daha az tercih edilir ve sadece metastatik meme kanseri tedavisinde kullanımı uygun görülmüştür. Tamoksifen kullanılıp fayda sağlamadığı durumlarda pek işe yaramaz.

Fulvestrant (Faslodeks): Bir SÖRM olmayan bu ilaç bütün vücutta anti-östrojen etki yapmaktadır. Çoğu zaman diğer hormon ilaçları kullanımı bittikten sonra metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

Aromataz inhibitörleri (Aİ): Östrojen üretimini durduran ilaçlardır. Menopozdan önce östrojenin çoğu yumurtalıklar tarafından üretilir. Ancak yumurtalıkları menopozdan veya bazı tedavilerden dolayı çalışmayan kadınlarda, yağ dokusundan (aromataz adı verilen) bir enzim tarafından az miktarda östrojen üretilmektedir. Aİ'ler aromatazin östrojen üretmesini engellemektedir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan ve birbirine denk olan Aİ'ler letrozole (Femara), anastrozol (Arimideks) ve eksemestan (Aromasin) dir.

Yumurtalık ablasyonu: Menopoz öncesi kadınlar için, östrojenlerin ana kaynağı olan yumurtalıkları çıkarma veya kapatma (yumurtalık ablasmanı), onları etkili bir şekilde menopoz sonrası haline getirir. Bu işlem Aİ gibi bazı diğer hormon tedavilerinin daha iyi çalışmasını sağlayabilir (40).

Hedeflenen Terapi: Araştırmacılar hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümelerine sebep olan kanser hücrelerindeki değişimler hakkında daha fazla bilgi sahibi oldukça bu hücre değişikliklerini hedefleyen yeni ilaçlar geliştirmektedir. Bu ilaçlar kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesini ve yayılmasını engelleyecek şekilde tasarlanmaktadır. Bu ilaçlar, hızla büyüyen tüm hücrelere (kanser hücreleri dahil) saldıran kemoterapi ilaçlarından farklı çalışmaktadır. Hedefli ilaçlar kemo ilaçları kullanılsa dahi bazen işe yarayabilmektedir. Bu ilaçlar bazen diğer tedavilerin daha iyi çalışması için de kullanılabilir.

HER-2 pozitif: Meme kanseri olan kadınların yaklaşık %20'sinde kanser hücrelerinin yüzeyinde çok fazla büyümeyi teşvik edici olan HER-2 proteini bulunmaktadır. HER-2 pozitif olarak bilinen bu kanserler daha agresif bir şekilde büyüme ve yayılma eğilimi göstermektedir. Bu tip kanserler için HER-2 proteinini hedefleyen ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlardan bazıları Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1), Lapatinib (tirozin kinaz inhibitörü) 'dir (40).

Hormon reseptör pozitif (ER+ ve ya PR+): Meme kanseri vakalarının yaklaşık %65'inde östrojen ya da progesteron reseptör pozitifliği vardır ve bu tip hastalarda hormon tedavisi genellikle faydalıdır. Belirli hedefli tedavi ilaçları, hormon tedavisini daha etkili hale getirebilir, ancak bu ilaçlar yan etkilere de neden olabilir. Palbociclib ve Everolimus (Afinitor), menopoz döneminde olan, ileri hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif meme kanseri olan kadınlar için kullanılan ilaçlardır (40).

2.2. A-Kinase Anchor Protein 12 (AKAP12)

Protein kinazlar proteinlerin fosforilasyonunda oldukça önemli enzimlerdir. Siklik Adenozin Monofosfat (cAMP) tarafından aktive edilen protein kinazlar ayrıca cAMP

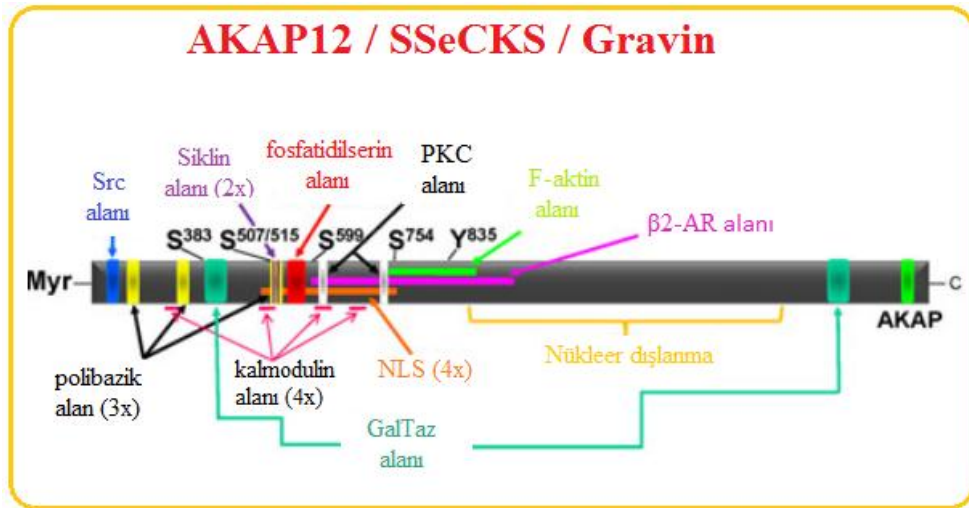
bağlı protein kinazlar olarak da bilinirler. PKA'lar hücre içinde serbest halde bulunmayıp sabitleyici proteinlere bağlı olarak bulunurlar ve PKA'yı sabitleyen bu proteinlere A kinase anchoring proteinler (AKAPs) denir (46).

Hücrel sinyallerin sınıflandırılması hücrenin verdiği cevabın verimi ve doğruluğundan emin olmak için kullanılan yaygın bir yöntemdir. AKAP'lar gibi scaffold proteinler hücre içi sinyallerin sınıflandırılmasını sağlar. AKAP'lar protein kinaz A'ların (PKA) düzenleyici alt birimlerini sabitlemeyi sağlayabilme yeteneğine göre sınıflandırılır ve bunun sayesinde hedef bölgeleri üzerinden farklı hücrel konumlara yönlendirmeyi başarır. Bunun yanında AKAP'lar reseptörler, iyon kanalları, protein kinazlar, fosfatazlar, küçük GTPazlar ve fosfodiesterazlar da dahil olmak üzere çeşitli diğer sinyaller ile de ilişkilidir (47).

2.2.1. AKAP12 metabolizması

Gravin / AKAP12, AKAP'lar ailesinin bir üyesi ve bir tümör süpresör genidir. AKAP ailesi, protein kinaz A, protein kinase C, tirozin kinazlar, G protein birleşimli reseptörler ve iyon kanallarının dinamik etkileşimlerinin katalizörlenmesinde önemli bir rol oynayan scaffold proteinlerin bir grubunu oluşturur (48).

Gravin/AKAP250 olarak ta adlandırılan AKAP12 ilk olarak miyastenya gravis hastalarından alınan serumlar incelendiğinde bir otoantijen olarak tanımlanmıştır (49). Daha sonra AKAP12 ile %68 aynı genom yapısına sahip olan ve kemirgenlerde tümör süpresör gen olarak bulunan Src Suppressed C kinase Substrat (SSeCKS) bulunmuştur ve böylece Gravin/AKAP12 ile ilgili çalışmalar artmıştır (50). AKAP12 üzerindeki bağlanma alanları; Src, siklinler (2 alan), kalmodulin (4 alan), GalTaz (2 alan), fosfatidilserin, PKC (2 alan), F-aktin, β 2-adrenerjik reseptör (β 2-AR) ve RII-PKA (AKAP). Buna ek olarak, AKAP12, fosfoinositollere, dört SV40 tipi nükleer lokalizasyon sinyaline (NLS) ve nükleer dışlamayı kolaylaştıran bir alana bağlanmayı kolaylaştıran üç polibazik alanı kodlar. Dört büyük PKC fosforilasyon bölgesi ve bir büyük tirozin fosforilasyon bölgesi gösterilmiştir. α AKAP12 izoformu, N ucunda translasyonel olarak miristillenmiştir (Şekil 2.3) (51).



Şekil 2.3. AKAP12'nin biyokimyasal iskelet yapısı (51).

Çeşitli çalışmalarda AKAP12'nin genellikle hücre döngüsü fazlarının etkileşmesinde hücre döngüsünü düzenlediği gösterilmiştir. Bu düzenleme AKAP12'nin tümör hücrelerinin devam etmesine negatif bir düzenleyici olarak görev yapması ve mitozu kolaylaştırmaya yardımcı olmasıyla gerçekleşmektedir (50,52). Bu nedenle AKAP12 bir tümör süpresör gen olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca beyin hasarlarında koruyucu bir role sahip olduğu da gösterilmiştir (53). Gravin/AKAP12'nin gen bölgesi 6q24 - 25.2 'dir. AKAP 12/A, AKAP 12/B, AKAP 12/C olarak adlandırılan üç izoformu vardır ve bunlar sırasıyla 305, 287 ve 250 kDa olarak belirlenmiştir (54).

2.2.2. AKAP12 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi

AKAP12/Gravin protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C (PKC) gibi önemli sinyal proteinlerine bağlanan A kinaz sabitleyici proteinlerdir. AKAP12 hücre siklusu ve apoptozunda yer alan gen ekspresyonlarını düzenler (55). Ayrıca kaspaz-3, Bax'ın up-regülasyonu ve BCL2'nin down-regülasyonu sayesinde apoptozu uyarak tümör hücrelerinin büyümesini engeller (55). AKAP12 hücre döngüsünün kontrol noktası olan Cip1/p21 ve Kipl/p27 proteinlerinin düzeylerini artırarak ve siklin D1 ifadesini azaltarak hücre döngüsünü durdurmayı uyarır.

AKAP12 endotel hücrelerinde, kültürlenmiş fibroblastlarda, bazı düz kas hücrelerinde ve osteosarkoma hücrelerinde tespit edilmiştir ve hücrenin plazma membranında, endoplazmik retikulumda yer aldığı görülmüştür (56).

Gravin ekspresyonunun gastrik, prostat ve yumurtalık kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanserlerde azaldığı gösterilmiştir (57). Yapılan bazı çalışmalarda AKAP12'nin bazı hastalıklarda ilişkisi tespit edilmiştir. AKAP12 ekspresyonunun down-regülasyonunun, anormal hücre döngüsü regülasyonuna ve ayrıca akciğer adenokarsinom (58), prostatik hiperplazi (59), miyelodisplastik sendrom (60) ve mide karsinomasına (61) yol açtığı bildirilmiştir.

Choi ve arkadaşları, AKAP12'nin yeniden sentezlenmesinin gastrik kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek hücre büyümesini onardığını belirtmiştir (61). Yapılan bir diğer çalışmada ise akut lösemili hastalarda AKAP12 ekspresyonun azaldığı ve AKAP12 düzeyi artan olgularda sağ kalımın olumsuz yönde etkilenmekte olduğu gösterilmiştir (46).

2.3. B- Cell Lymphoma 2 (BCL2)

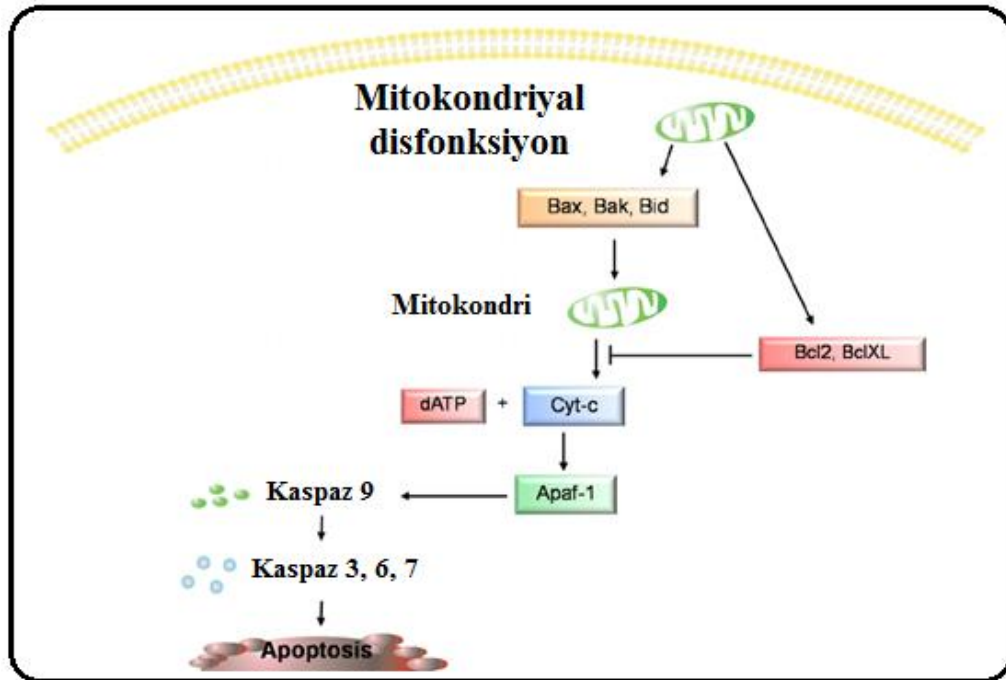
Programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis kelime olarak sonbaharda sararan yaprakların dökülmesi anlamına gelmektedir. Programlanmış hücre ölümü (apoptoz), dokuların hem geliştirilmesi hem de bakımının yanı sıra hücrenin hasarlı olduğu durumlarda yok edilmesi için kritik öneme sahiptir. Birçok kanserde, apoptozu düzenleyen protein dengesizliği apoptotik uyarılara yanıt eksikliğine neden olmaktadır. Bu yüzden kanser hücrelerinin apoptoza direnme yeteneklerinin onarılması oldukça önemli ve istenilen bir durumdur.

B Cell Lymphoma 2 (BCL-2) ailesi proteinleri ve apoptoz proteinlerinin inhibitörleri, apoptotik işlemin başlıca düzenleyicileridir (62). Hücre içi ya da hücre dışı uyarılar sayesinde 3 farklı yolla apoptozis gerçekleşmektedir. Bunlar mitokondri yolu(hücre içi sinyal tetiklenmesi), lenfotoksin LNF ve fas-ligand yolu ve apoptozun indükleyici faktör yoludur. Mitokondri yoluyla yapılan apoptozisin önemli elemanları BCL2 ailesinin üyeleridir (63).

2.3.1. BCL2 metabolizması

BCL2 ilk kez insan B hücreli lenfoma hücrelerinde tespit edilmiştir. Çoğu araştırmada, BCL2'nin hücre ölümüne karşı koymada önemli bir rol oynadığını ileri sürse de (64), son çalışmalar, BCL2'nin hücre döngüsü kontrolünde de rol oynayabileceğini göstermektedir (65-67). BCL2 ailesi üyeleri aynı zamanda yetişkin doku homeostazı yoluyla erken embriyogenezde önemli rol oynar (67). BCL2 ailesinin düzenlenmesi özellikle, sinir sistemi, hematopoietik dokular ve spermatogenez düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

BCL2 ailesi proteinleri genellikle biyolojik aktivitelerine ve belirli BCL2 homoloji (BH) alanlarının varlığına göre antiapoptotik, proapoptotik ve efektör olmak üzere üç sınıfa ayrılır (68,69). Bu protein ailesinin proapoptotik olan Bax, Bad, Bid, Bak ve Bcl-xs üyeleri apoptozu uyarırken; antiapoptotik olan BCL2 ve BCL-xl (BCL2L1) proteinleri ise apoptozu önlemektedir (Şekil 2.4) (70). Birçok farklı kanser türünde BCL2 ve BCL-xl düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (71-73).



Şekil 2.4. Apoptozun temel yolağı.

2.3.2. BCL2 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi

BCL2, fizyolojik ve patolojik süreçlerde protoonkogen ve onkogen olarak önemli bir rol oynayan temel anti-apoptotik bir proteindir (74). Diğer taraftan hücre büyümesi ve çoğalmasının teşvik edilmesi gibi işlevlerde görev almaktadır (75-77).

Tüm meme kanserinin yaklaşık 1/5' ini oluşturan üçlü negatif (ER-, PR-, HER2-) meme kanseri (TNBC), genellikle hızla büyüyen ve oldukça malign bir hastalık olmasına rağmen, kemoterapiye sık duyarlılığı yeterince erken evrede saptanması halinde potansiyel olarak tedavi edilebilir olmasını sağlar. BCL2 ekspresyonunun prognostik bir öneme sahip olduğunu söyleyen birçok çalışma var ise de bunun tersini söyleyenler de olmuştur (78,79). BCL2, meme, prostat, kolorektal, akciğer, mide ve yumurtalık kanseri gibi katı tümörlerde bulunur (76,80).

Yapılan güncel çalışmalar, BCL2'nin özellikle hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanseri için güvenilir bir prognostik belirteç olduğunu önermektedir (81,82). BCL2-pozitif ekspresyonlu meme kanserli hastalar, genel sağkalım ve relapsız sağkalıma göre daha iyi bir prognoza sahiptirler (83). Ayrıca BCL2'nin meme kanseri moleküler alt tipine bağlı olarak farklı prognostik özellikler gösterdiği ve BCL2 ekspresyonunun luminal A meme kanserinde 5 yıllık relapsız sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım için olumlu bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (84).

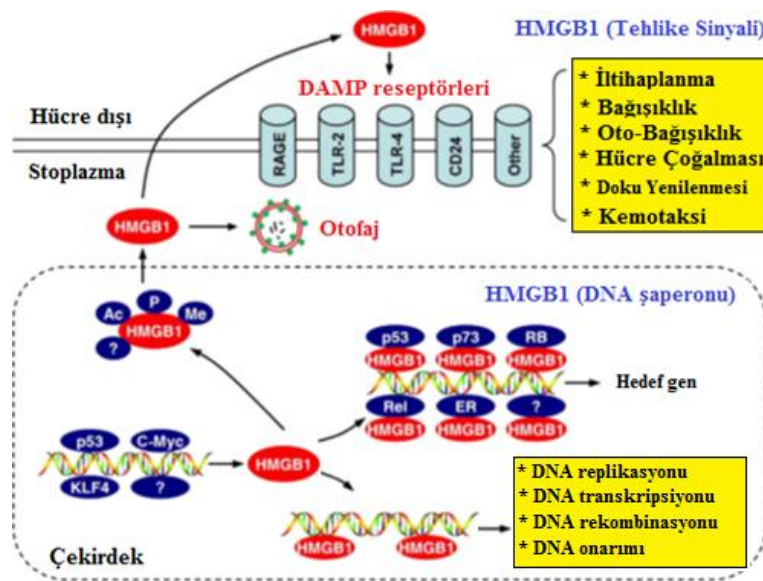
2.4. High Mobility Group Box 1 (HMGB1)

Hücrede birçok işlevi olan High mobility group box (HMGB) proteinler en zengin kromozomal non-histon nükleer proteinlerdir. HMGB proteinleri ilk olarak 1970'lerde buzağı timüsünde keşfedilmiş ve sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezde hızlı hareket ettiklerinden bu ismi almışlardır (85). HMGB protein ailesinin üyeleri olan HMGB2 ve HMGB3 ekspresyonu kısıtlı olmasına karşın HMGB1 ekspresyonu oldukça yaygındır. HMGB1 çekirdekte nükleozom yapısını sürdürmek için bir DNA bağlayıcı protein olarak (86) ve gen ekspresyonunu düzenleyen bir mimari transkripsiyon faktörü olarak önemli bir rol oynamaktadır (87, 88). DNA onarımında, transkripsiyonda, hücre farklılaşmasında, ekstraselüler sinyalizasyonda, somatik rekombinasyonda rol oynar (89). HMGB1 nükleer rolünün yanı sıra iltihaplanma, hücre farklılaşması, hücre göçü ve

tümör metastazı sırasında bir hücre dışı sinyal molekülü olarak işlev görmektedir (90). HMGB1, ölmekte olan, stresli veya hasar görmüş hücrelerden salınan veya maruz bırakılan, iyi bilinen bir tehlike ilişkili moleküler model (DAMP) molekülüdür (91).

2.4.1. HMGB1 metabolizması

HMGB1, her birisi 75 amino asit uzunluğundaki (A Box ve B Box) iki homolog DNA bağlanma alanına ve sürekli bir glutamat ve aspartat artıkları gerginliğini içeren yüksek derecede negatif yüklü bir C-terminal alanına sahiptir (92). Kemirgen ve insan moleküllerine kıyasla %99 amino asit içeriğiyle oldukça korunaklıdır ve glikozilasyon, asetilasyon, metilasyon, oksidasyon ve fosforilasyon ile çeşitli şekillerde kapsamlı bir şekilde modifiye edilir (90). HMGB1'in ekspresyonu, çeşitli hücre tiplerinde p53 (93), c-Myc (94) ve Kruppel benzeri faktör-4 (KLF) (95) gibi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Nekrotik hücrelerden pasif, inflamatuvar hücrelerden ise aktif olarak salgılanan HMGB1'in RAGE (İleri glikasyon son ürünleri için reseptör), Toll-like receptors (TLR)-2, TLR-4, TLR-9 ve negatif bir sinyal molekülü olarak, CD24 gibi reseptörlere bağlanma kabiliyeti oldukça yüksektir (5). Bu reseptörler sayesinde HMGB1 enfeksiyon, bağışıklık, otoimmünite, kemotaksis, hücre çoğalması ve doku rejenerasyonunu sağlamaktadır (90). HMGB1 kanser gelişimi ile ilişkili olan p53, p73, retinoblastom proteini (RB), Rel/NF-κB ailesi gibi transkripsiyon faktörleri ve bir nükleer hormon reseptörü olan ER aktivitelerini de artırmaktadır (şekil 2.5) (5).



Şekil 2.5. HMGB1'in hücre içi ve hücre dışı işlevleri (90).

2.4.2. HMGB1 klinik önemi ve kanserle olan ilişkisi

Birçok çalışmada hücre içi HMGB1'in tümör büyümesi sırasında genom istikrarını ve otofaj aktivitesini sürdürme kabiliyeti nedeniyle antitümör bir protein gibi davrandığı, hücre dışı HMGB1'in ise sitokin, kemokin ve büyüme faktörü aktivitesi nedeniyle bir protümör protein görevi gördüğü gösterilmiştir (96).

Ekstrasellüler HMGB1, anjiyogenezin teşvik edilmesi, apoptozdan kaçınma, antitümör bağışıklığın uyarılması, inflamasyon, doku invazyonunun ve metastazın teşvik edilmesi gibi tümör gelişiminde birden çok pro-tümör role sahiptir (97). Çeşitli çalışmalar HMGB1'in meme kanseri (98), gastrik kanser (99) ve hepatoselüler karsinom (100), akciğer kanseri (97) gibi çeşitli malignitelerde önemli bir rol oynadığını bildirmektedir.

HMGB1'in kanser gelişiminde gösterilmiş hücre dışı işlevleri de bulunmaktadır ve tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastaz evrelerinde hücre dışına salındığı gösterilmiştir (101,102). Hücre kültürü çalışmalarında HMGB1'in kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan DNA hasarını gösterebileceği öne sürülmüştür (103). HMGB1 strese ve aşırı ya da düzensiz hücre ölümüne karşı doğal immün sistemi uyarır (5).

Kolon kanser hücrelerinde üretilen HMGB1'in, makrofajlarda büyüme inhibisyonunu ve apoptozu RAGE hücre içi sinyal yolağı yolu ile indüklediği gösterilmiştir (104). HMGB1 overekspresyonu kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitesini baskılayarak apoptozu inhibe etmektedir (5). HMGB1 overekspresyonunun antiapoptotik bir protein olan sitokrom- Apoptoz İnhibitör Protein 2 (c-IAP2)'yi regüle ettiği ve proapoptotik BCL2 ailesinin üyesi olan Bak ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (105,106).

2.5. Metodolojik Araştırmalar

Yeni geliştirilen hastalıkların teşhis yöntemlerinde veya tarama programlarında hastalarla sağlamların ayırt edilmesinde kullanılan yöntemlerin kişiye doğru tanı koymada ne kadar doğru, güvenilir ve geçerli olduğunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmalardır.

Validite (Geçerlilik ve Doğruluk): Hasta tanısının belirlenmesinde yeni keşfedilen bir testin ne kadar doğru tanı koyduğunu belirlemek için referans (altın standart) bir test ile kıyaslanarak duyarlılık ve özgüllüğü araştırılır.

Sensitivite (Duyarlılık): Yeni ölçüm yöntemi ile saptanan hastaların (doğru pozitif sonuçlar) referans teste göre hasta olduğu bilinen kişi sayısına oranı yeni testin duyarlılığını verir. Testin doğru olarak hasta olanlardan ne kadarını hasta olarak saptayabildiğini gösterir.

Spesifisite (Özgüllük): Yeni ölçüm yöntemi ile de sağlam bulunanların (doğru negatifler) referans teste göre sağlam olduğu bilinen kişilere oranı yeni testin seçiciliğini gösterir. Testin sağlam olanlardan ne kadarını doğru olarak sağlam saptayabildiğini gösterir.

Bir tanı yönteminin her zaman duyarlılığının ve seçiciliğinin yüksek olması beklense de bu durum oldukça zordur çünkü duyarlılık ve seçicilik genellikle birbirleriyle ters orantılıdır (107).

Duyarlılığın Yüksek Olması İstenen Durumlar

- Hastaların yeterli tedavisinin olması, hastalığın önlenmesi veya ilerlemesinin durdurulması durumları,
- Hasta için yapılması gereken ilgili tetkikler çok pahalı ve iş gücü kaybına sebep olmadığı durumlar,
- Toplumdaki tarama imkânları çok sınırlı ya da olanaksız olduğu durumlardır.

Özgüllüğün Yüksek Olması İstenen Durumlar

- Taranan hastalığın tedavisinin sınırlı olması ya da tedavisinin olmaması,

- Sağlık kuruluğu için ileri tetkikler pahalı olması ve yeterli sayıda/nitelikte personel bulunmaması,
- Hastalığa erken tanı konmasının prognoz üzerine bir etkisinin olmaması,
- Yanlış tanı alan hastanın kendisi ve çevresinin olumsuz etkileneceği durumlardır.

Tablo 2.7. Sensitivite, spesifite, doğruluk değeri.

	HASTA	SAĞLAM	TOPLAM
TEST POZİTİF	Gerçek Pozitifler (GP)	Yalancı Pozitifler (YP)	GP+YP
TEST NEGATİF	Yalancı Negatifler (YN)	Gerçek Negatifler (GN)	YN+GN
TOPLAM	GP+YN	YP+GN	GP+YN+ YP+GN

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek Pozitifler (GP)}}{\text{Hastaların Toplamı (GP + YN)}} \times 100$$

$$\text{Spesifite} = \frac{\text{Gerçek Negatifler (GN)}}{\text{Sağlamların Toplamı (GN + YP)}} \times 100$$

$$\text{Doğruluk} = \frac{\text{Gerçek Pozitifler (GP)} + \text{Gerçek Negatifler (GN)}}{\text{Genel Toplam (GP + YP + YN + GN)}} \times 100$$

Pozitif Prediktif Değer: Hastanın pozitif sonucunun kestirim gücünü ve uygulanan yeni teste pozitif sonuç veren kişilerin ne kadarı gerçekten hasta olduğu olasılığını gösterir.

Negatif Prediktif Değer: Hastanın negatif sonucunun kestirim gücünü ve uygulanan yeni teste negatif sonuç veren kişilerin ne kadarı gerçekten sağlam olduğu olasılığını gösterir.

$$\text{Pozitif Prediktif Değer} = \frac{\text{Gerçek Pozitifler (GP)}}{\text{Toplam Pozitifler (GP + YP)}} \times 100$$

$$\text{Negatif Prediktif Değer} = \frac{\text{Gerçek Negatifler (GN)}}{\text{Toplam Negatifler (GN + YN)}} \times 100$$

Pozitif Olabilirlik Oranı: Doğru pozitiflik oranının yalancı pozitiflik oranına oranıdır.

$$\text{Pozitif Olabilirlik Oranı} = \frac{\text{Duyarlılık}}{1 - \text{Özgüllük}} \times 100$$

Negatif Olabilirlik Oranı: Yalancı negatif oranının doğru negatiflik oranına oranıdır.

$$\text{Negatif Olabilirlik Oranı} = \frac{1 - \text{Duyarlılık}}{\text{Özgüllük}} \times 100$$

Prediktif değerler genellikle prevalansla etkilenirler. Prevalans arttıkça pozitif prediktif değer artar negatif prediktif değer azalır. Spesifisite arttıkça da pozitif prediktif değer artar.

$$\text{Prevalans} = \frac{\text{Hastaların Toplamı (GP + YN)}}{\text{Genel Toplam (GP + YP + YN + GN)}} \times 100$$

Geçerlilik ve Güvenilirlik: Yeni uygulanan bir testin duyarlılık ve özgüllüğünün dışında geçerlilik ve güvenilirliğide oldukça önemlidir. Bu iki kavram birbiriyle benzer görülmekte birbirini tamamlatıcı unsurlara sahiptir. Bir testin geçerliliğinin yüksek olması güvenilirliğini artırmazken, güvenilirliğinin yüksek olması geçerliliğini artırabilir. İyi bir testin geçerliliği ve güvenilirliği yüksek olmalıdır (107).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu araştırma için, Gaziantep Üniversitesi Tıp fakültesi Etik kurulu'ndan, 11.01.2016 tarih ve 2016/16 nolu kararıyla onay alınmış ve Helsinki Deklarasyon Kuralları'na uygun olarak çalışılmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TF.YLT.16.24 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

Medicalpark Gaziantep Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2014-2017 yılları arasında tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış meme invaziv duktal kanser tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, rutin laboratuvar testleri gibi bilgiler retrospektif olarak elde edildi. Kliniğe başvuran toplam 82 hasta çalışmaya dahil edildi: bunların 60'ı yeni tanı alan kemoterapi almamış hastalar 22'si kontrol grubunu oluşturmaktadır. Yaşı 18 ve altında olan meme kanserli hastalar ve yeterli karaciğer ve böbrek rezervi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda sadece 1 erkek hasta bulunmakla beraber geri kalan hastalar ve kontrol grubunun tamamı kadın hastalardır.

3.2. Serolojik Testler

AKAP12, HMGB1 ve BCL2 gibi araştırma parametreleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'da mevcut olan ELISA cihazında çalışılmıştır. Tüm konsantrasyon/absorbsiyon grafik eğrileri ve sonuçlarla ilgili hesaplamalar Biotek_ELx808 (Winooski, Vermont, ABD) cihazına ait program üzerinde yapılmıştır.

Rutin kontroller için hastanın kanından alınan kan örnekleri doğrudan birinci basamak sistemik kemoterapiye başlamadan önce prospektif olarak toplandı. Örnekler, toplandıktan sonraki 2 saat içinde 1.000 g'da 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar mikrotüplere bölündü ve çalışmaya kadar -80 ° C'de dondurulup saklandı. Örneklerden AKAP12, HMGB1 ve BCL2 tespiti için hazır kit (Rel Assay Diagnostics®

Mega Tıp Ltd, Turkey) kullanıldı. Her üç yöntemde üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi.

3.2.1. A-kinase anchor protein 12 (AKAP12) ölçümü

1. Örnekler, AKAP12 ölçümü yapılmadan bir gece önce 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alındı.
2. ELISA yöntemi ile çalışılmadan önce serum örneklerinin 1.5 saat oda ısısında beklemesine izin verildi. Daha sonra örnekler vorteks kullanılarak karıştırıldı.
3. **Standart kuyulara:** 50 µl seyreltilmiş standart kondu ve sıfır kuyusuna 50 µl Standart/örnek seyreltici eklendi daha sonra da 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
Örnek kuyulara: 50 µl örnek ve 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
4. Yavaşça sallandı ve ELISA pleytinin üstü kapatılıp +37 °C'de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
5. **İlk yıkama:** Pleytin üstü dikkatlice çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyuya yıkama tamponu eklemek için pleyt kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 5 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece yıkama işlemi tamamlandı.
6. Daha sonra standart ve örnek kuyularına 50 µl avidin-HRP eklendi ve pleyt sealer kapatılıp 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
7. **İkinci yıkama:** İlk yıkamada yapılan işlemlerin aynısı tekrar yapıldı.
8. **Renklendirme:** Her kuyuya önce 50 µl renkli substrate A ve sonra 50 µl renkli substrat B kondu. Dikkatlice sallanıp karıştırıldıktan sonra renklenme için 10 dakika karanlıkta bekletildi.
9. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.
10. **Ölçüm:** Sıfır ayarında blank kuyucuğu kullanıldı ve 450 nm dalga boyunda her kuyucuktaki absorbanans değeri (OD değeri) ölçüldü. Ölçüm stop solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içinde yapıldı.
11. **Hesaplama:** Konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı. İnsan AKAP12'nin saptanabilir minimum seviyesi 7.59 ng/L ve tespit aralığı 125-2000 ng/L idi. Ölçümler içi ve aralık arasındaki katsayılar sırasıyla %3.9 ve %5.4 idi.

3.2.2. B- cell Lymphoma 2 (BCL2) ölçümü

1. Örnekler, BCL2 ölçümü yapılmadan bir gece önce 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alındı.
2. ELISA yöntemi ile çalışılmadan önce serum örneklerinin 1.5 saat oda ısısında beklemesine izin verildi. Daha sonra örnekler vorteks kullanılarak karıştırıldı.
3. **Standart kuyulara:** 50 µl seyreltilmiş standart kondu ve sıfır kuyusuna 50 µl Standart/örnek seyreltici eklendi daha sonra da 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
Örnek kuyulara: 50 µl örnek ve 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
4. Yavaşça sallandı ve ELISA pleytinin üstü kapatılıp +37 °C'de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
5. **İlk yıkama:** Pleytin üstü dikkatlice çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyuya yıkama tamponu eklemek için pleyt kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 5 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece yıkama işlemi tamamlandı.
6. Daha sonra standart ve örnek kuyularına 50 µl avidin-HRP eklendi ve pleyt sealer kapatılıp 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
7. **İkinci yıkama:** İlk yıkamada yapılan işlemlerin aynısı tekrar yapıldı.
8. **Renklendirme:** Her kuyuya önce 50 µl renkli substrate A ve sonra 50 µl renkli substrat B kondu. Dikkatlice sallanıp karıştırıldıktan sonra renklenme için 10 dakika karanlıkta bekletildi.
9. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.
10. **Ölçüm:** Sıfır ayarında blank kuyucuğu kullanıldı ve 450 nm dalga boyunda her kuyucuktaki absorbans değeri (OD değeri) ölçüldü. Ölçüm stop solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içinde yapıldı.
11. **Hesaplama:** Konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı. İnsan Bcl-2'nin saptanabilir minimum seviyesi 1.15 U/mL idi ve tespit aralığı 20-800 U/mL idi. Ölçümler içi ve aralıklar arasındaki katsayılar sırasıyla %4.2 ve %5.8'dir.

3.2.3. High mobility group box 1 (HMGB1) ölçümü

1. Örnekler, HMGB1 ölçümü yapılmadan bir gece önce 4 °C sıcaklıktaki buzdolabına alındı.
2. ELISA yöntemi ile çalışılmadan önce serum örneklerinin 1.5 saat oda ısısında beklemesine izin verildi. Daha sonra örnekler vorteks kullanılarak karıştırıldı.
3. **Standart kuyulara:** 50 µl seyreltilmiş standart kondu ve sıfır kuyusuna 50 µl Standart/örnek seyreltici eklendi daha sonra da 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
Örnek kuyulara: 50 µl örnek ve 50 µl biyotinlenmiş antijen çalışma solüsyonu eklendi.
4. Yavaşça sallandı ve ELISA pleytinin üstü kapatılıp +37 °C'de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
5. **İlk yıkama:** Pleytin üstü dikkatlice çıkarıldı ve sıvı uzaklaştırıldı. Her kuyuya yıkama tamponu eklemek için pleyt kurutuldu ve bırakmadan önce 30 saniye bekletildi. Bu süreç 5 kez tekrarlandı ve kurutuldu böylece yıkama işlemi tamamlandı.
6. Daha sonra standart ve örnek kuyularına 50 µl avidin-HRP eklendi ve pleyt sealer kapatılıp 37°C de 60 dakika inkübasyon yapıldı.
7. **İkinci yıkama:** İlk yıkamada yapılan işlemlerin aynısı tekrar yapıldı.
8. **Renklendirme:** Her kuyuya önce 50 µl renkli substrate A ve sonra 50 µl renkli substrat B kondu. Dikkatlice sallanıp karıştırıldıktan sonra renklenme için 10 dakika karanlıkta bekletildi.
9. Reaksiyonu durdurmak için her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi.
10. **Ölçüm:** Sıfır ayarında blank kuyucuğu kullanıldı ve 450 nm dalga boyunda her kuyucuktaki absorbans değeri (OD değeri) ölçüldü. Ölçüm stop solüsyon eklendikten sonra 10 dakika içinde yapıldı.
11. **Hesaplama:** Konsantrasyon ve OD değerine göre standart eğrinin regresyon denklemi hesaplandı. İnsan HMGB-1'in tespit edilebilir minimum seviyesi 0.06 ng / mL idi ve tespit aralığı 1-32 ng / mL idi. İncelemeler içi ve aralık içi katsayılar sırasıyla %5.7 ve %6.3 idi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histiyogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Kolmogorov-Smirnov testinde p değerinin 0.05'in üzerinde olduğu durumlar normal dağılım olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunda ölçülen AKAP12, BCL2 ve HMGB1 değerlerinin normal dağılım göstermediğinden, hasta ve kontrol grubu Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Serum AKAP12, BCL2 ve HMGB1 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunu belirlemede tanısal karar verici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Eğrinin altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. AKAP12, BCL2 ve HMGB1 arasındaki korelasyon en az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar için kullanılan Spearman testi kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60'ı hasta 22'si sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 82 katılımcı alındı. Hastaların yalnızca biri erkek hasta idi. Kontrol grubunun tümü kadınlardan oluşturuldu. Hastaların ortalama yaşı 53.1 ± 11.3 (Range 28-81) idi. Hastaların laboratuvar değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak Tablo 4.1' de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Medyan
YAŞ (yıl)	53.1 $\pm$ 11.3	52
BUN (mg/dL)	13.2 $\pm$ 9.2	11
CRE (mg/dL)	0.84 $\pm$ 1.1	0.64
AST (U/L)	19.5 $\pm$ 9.9	18
ALT (U/L)	19.6 $\pm$ 9.8	18
LDH (U/L)	171.6 $\pm$ 44.2	162.5
ALBUMİN (gr/dL)	3.8 $\pm$ 0.39	4
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.4 $\pm$ 2.6	8.5
NÖTROFİL ($10^3/\text{mm}^3$)	5.28 $\pm$ 2.01	5.18
LENFOSİT ($10^3/\text{mm}^3$)	2.40 $\pm$ 0.91	2.43
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	249 $\pm$ 83	290
Hb (g/dL)	12.5 $\pm$ 1.4	13

Hasta kontrol grubu arasında AKAP12 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.009$). Hasta grubunda AKAP12 düzeyi 2381.8 ± 1205.5 ng/L (Range 695.3-5889.3) iken kontrol grubunda 1638.1 ± 611.8 ng/L (Range 718.8-3331.2) idi.

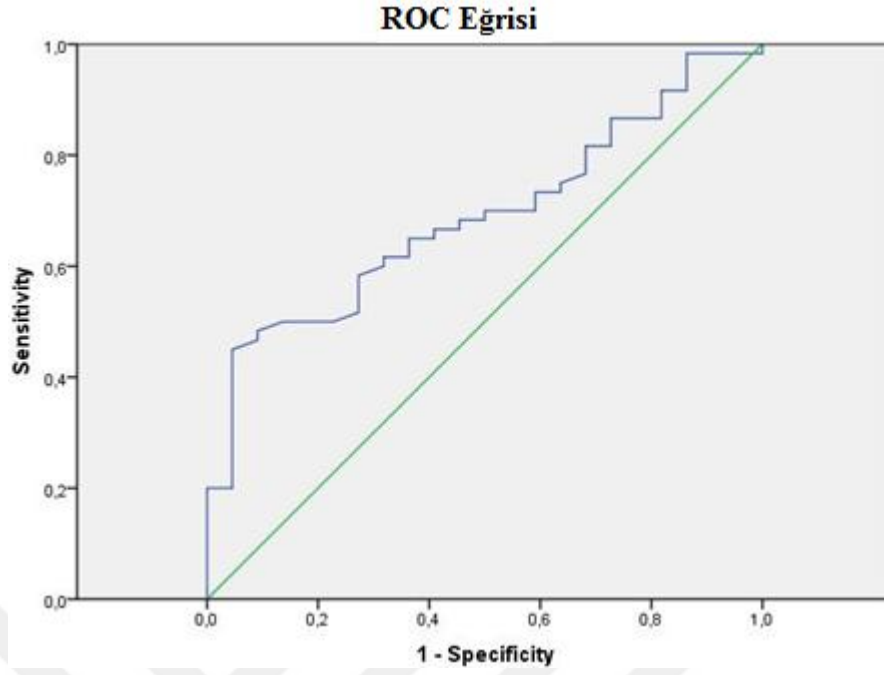
Hasta kontrol grubu arasında BCL2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunda BCL2 düzeyi 478.1 ± 353.6 U/mL (Range 196.7-2554.7) iken kontrol grubunda 286.4 ± 106.1 U/mL (Range 31.9-521.6) idi (Tablo 4.2).

Hasta kontrol grubu arasında HMGB1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Hasta grubunda HMGB1 düzeyi 13.07 ± 4.74 ng/mL (Range 5.4-29.8) iken kontrol grubunda 7.92 ± 3.66 ng/mL (Range 2.3-17.5) idi.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının AKAP12, BCL2 ve HMGB1 açısından karşılaştırılması.

	Hasta (60)	Kontrol (22)	p değeri
AKAP12 (ng/L)	2381.8 ± 1205.5 (Range 695.3-5889.3)	1638.1 ± 611.8 (Range 718.8-3331.2)	$p=0.009$
BCL2 (U/mL)	478.1 ± 353.6 (Range 196.7-2554.7)	286.4 ± 106.1 (Range 31.9-521.6)	$p<0.001$
HMGB1 (ng/mL)	13.07 ± 4.74 (Range 5.4-29.8)	7.92 ± 3.66 (Range 2.3-17.5)	$p<0.001$

AKAP12 hastaların tanısında ROC analizi ile değerlendirildiğinde tanısal anlamlı bulundu ($p=0.009$) (Şekil 4.1). AKAP12 sınır değerleri (cut-off) 1100 kabul edildiğinde sensitivite %88, spesifite %18, pozitif prediktif değer %75, negatif prediktif değeri %36 olarak tespit edildi. AKAP12 sınır değerleri (cut-off) 1200 kabul edildiğinde sensitivite %85, spesifite %27, pozitif prediktif değer %76, negatif prediktif değeri %40 olarak bulundu. AKAP12 sınır değeri (cut-off) 1300 kabul edildiğinde ise sensitivite %80, spesifite %32, pozitif prediktif değer %76, negatif prediktif değeri %37 olarak tespit edildi (Tablo 4.3.1-4).



Şekil 4.1. AKAP12'nin ROC eğrisi.

Tablo 4.3. 1. AKAP12 1100'e göre çapraz tablo.

Akap12 1100'e göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	53	18	71
Sağlıklı	7	4	11
Toplam	60	22	82

Tablo 4.3. 2. AKAP12 1200'e göre çapraz tablo.

Akap12 1200'e göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	51	16	67
Sağlıklı	9	6	15
Toplam	60	22	82

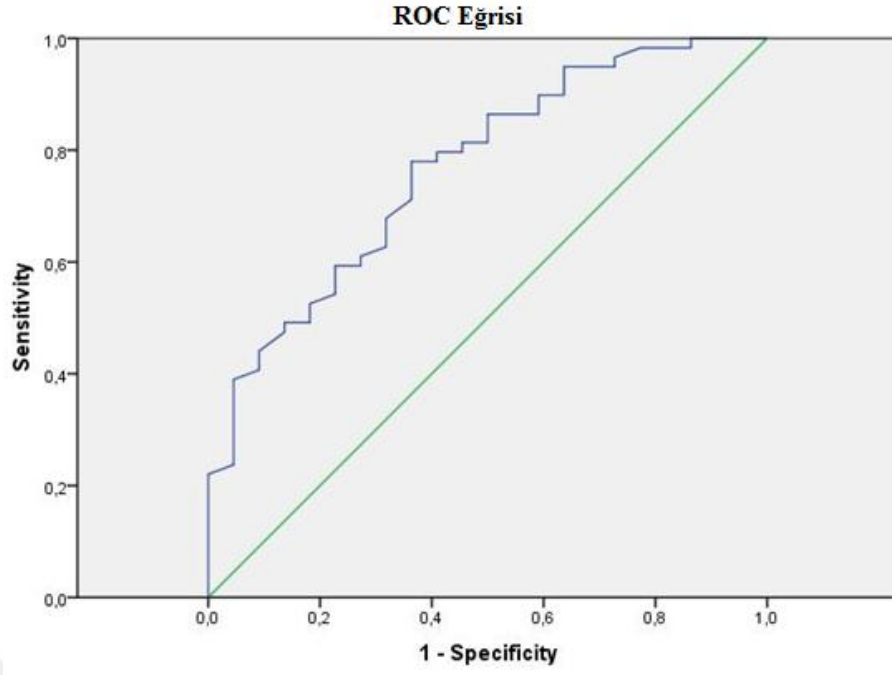
Tablo 4.3. 3. AKAP12 1300'e göre çapraz tablo.

Akap12 1300'e göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	48	15	63
Sağlıklı	12	7	19
Toplam	60	22	82

Tablo 4.3. 4. AKAP12 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.

Akap12 Sınır	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
1100	88	18	75	36
1200	85	27	76	40
1300	80	32	76	37

BCL2 hastaların tanısında ROC analizi ile değerlendirildiğinde tanısal anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.2). BCL2 sınır değerleri (cut-off) 230 kabul edildiğinde sensitivite %93, spesifite %27, pozitif prediktif değer %78, negatif prediktif değeri %60 olarak tespit edildi. BCL2 sınır değerleri (cut-off) 240 kabul edildiğinde sensitivite %90, spesifite %36, pozitif prediktif değer %79, negatif prediktif değeri %57 olarak bulundu. BCL2 sınır değeri (cut-off) 250 kabul edildiğinde ise sensitivite %85, spesifite %41, pozitif prediktif değer %80, negatif prediktif değeri %50 olarak tespit edildi (Tablo 4.4.1-4).



Şekil 4.2. BCL2'nin ROC eğrisi.

Tablo 4.4. 1. BCL2 230'a göre çapraz tablo.

Bcl2 230'a göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	56	16	72
Sağlıklı	4	6	10
Toplam	60	22	82

Tablo 4.4. 2. BCL2 240'a göre çapraz tablo.

Bcl2 240'a göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	54	14	68
Sağlıklı	6	8	14
Toplam	60	22	82

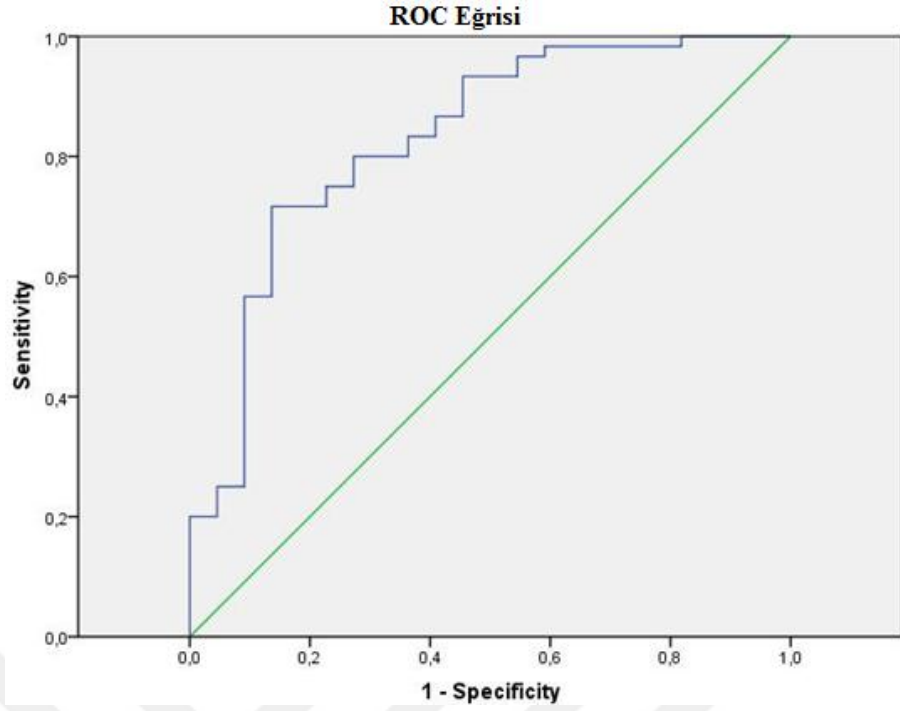
Tablo 4.4. 3. BCL2 250'ye göre çapraz tablo.

Bcl2 250'ye göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	51	13	64
Sağlıklı	9	9	18
Toplam	60	22	82

Tablo 4.4. 4. BCL2 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.

Bcl2 Sınır	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
230	93	27	78	60
240	90	36	79	57
250	85	41	80	50

HMGB1 hastalrın tanısında ROC analizi ile değerlendirildiğinde tanısal anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Şekil 4.3). HMGB1 sınır değerleri (cut-off) 7 kabul edildiğinde sensitivite %93, spesifite %45, pozitif prediktif değer %82, negatif prediktif değeri %71 olarak tespit edildi. HMGB1 sınır değerleri (cut-off) 8 kabul edildiğinde sensitivite %87, spesifite %59, pozitif prediktif değer %85, negatif prediktif değeri %60 olarak bulundu. HMGB1 sınır değeri (cut-off) 9 kabul edildiğinde ise sensitivite %80, spesifite %64, pozitif prediktif değer %85, negatif prediktif değeri %54 olarak tespit edildi (Tablo 4.5.1-4).



Şekil 4.3. HMGB1'in ROC eğrisi.

Tablo 4.5. 1. HMGB1 7 'ye göre çapraz tablo.

HMGB1 7'ye göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	56	12	68
Sağlıklı	4	10	14
Toplam	60	22	82

Tablo 4.5. 2. HMGB1 8'e göre çapraz tablo.

HMGB1 8'e göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	52	9	61
Sağlıklı	8	13	21
Toplam	60	22	82

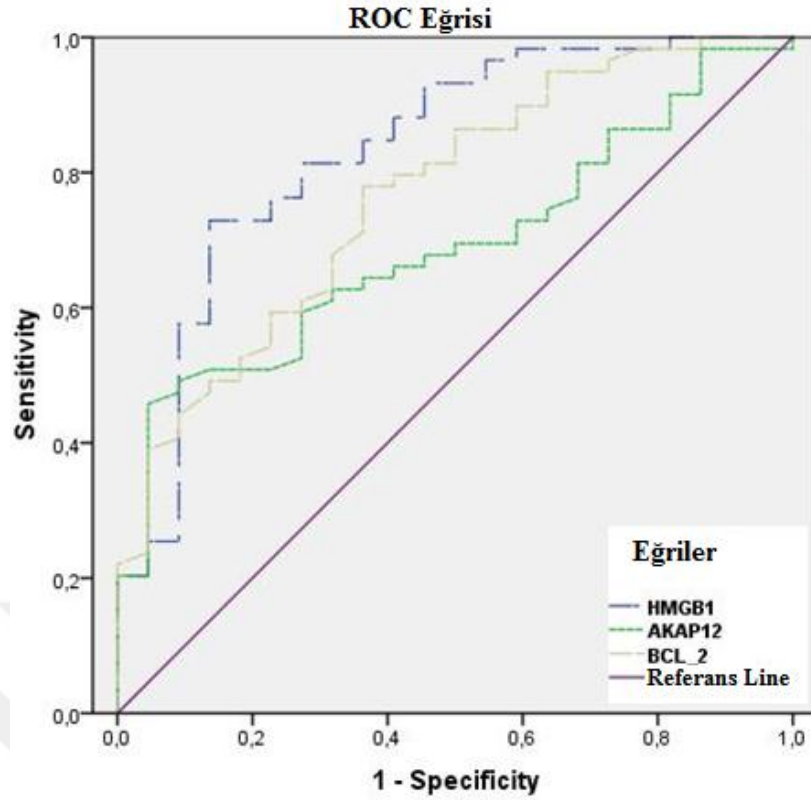
Tablo 4.5. 3. HMGB1 9'a göre çapraz tablo.

HMGB1 9'a göre	Gerçekte		Toplam
	Hasta	Sağlıklı	
Hasta	48	8	56
Sağlıklı	12	14	26
Toplam	60	22	82

Tablo 4.5. 4. HMGB1 sınır değerlerine göre spesifite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerler.

HMGB1 Sınır	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
7	93	45	82	71
8	87	59	85	60
9	80	64	85	54

Şekil 4.4 de 3 belirtecin de ROC eğrisi altında kalan alan (Area under curve; AUC) karşılaştırıldığında en iyi sonucun HMGB1'de elde edildiği tespit edildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. AKAP12, BCL2 ve HMGB1'in ROC eğrisi.

Spearman korelasyon analizi ile bu belirteçlerin birbirleri ile ilişkisi incelendiğinde AKAP12 ile HMGB1 ve BCL2 nin korelasyonu anlamlı idi ($p < 0.001$). AKAP12 ile HMGB1 korelasyon katsayısı (Rho) 0.5, BCL2 ile 0.445 idi. HMGB1 ile BCL2 arasındaki Rho değeri ise 0.519 olarak saptandı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser gelişimi ve progresyonu oldukça kompleks bir süreçtir. Kanser başlangıcında, büyümesinde invazyon ve metastaz yapmasında rol oynayan onkogenler, tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü düzenleyicileri ve DNA tamir genleri gibi birçok biyolojik belirteçler kanser hastalarında prognozu belirlemede ve tedaviye yanıtı tahmin etmede kullanılmaktadır.

Meme kanseri özellikle kadınlar için önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen yeni vaka sayısı azalmamakta ve halen ölümle sonuçlanma oranları yüksek olmasından dolayı bu hastalığın erken tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır. Ayrıca Meme kanseri, tedavi yanıtı ve prognozu açısından hastalar arasında büyük farklar gösteren heterojen bir hastalıktır. Konvansiyonel erken tanı yöntemlerinde yetersizlikler ve hastaların farklı özellikler göstermesi kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve daha sofistike yöntemlerin araştırılmasına neden olmaktadır.

Meme kanseri için yapılan yeni biyolojik belirteç araştırmaları kişisel tedaviler için oldukça önem kazanmaktadır. Biyolojik belirteçler biyolojik ve patojenik süreçlerin veya tedavi yanıtlarının objektif bir şekilde karakterize edilmesini sağlayan araçlardır. Meme kanseri tedavisinde genellikle ER, PR ve HER-2 gibi çok az biyobelirteç grupları kullanılmıştır. Moleküler biyolojideki gelişmeler ve tümör hücresi biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla, kanserli kök hücreler, dolaşımdaki tümör hücreleri, gen ifade profilleri, bireysel yanıt belirteçleri, hastalık alt türleri, metastazın ve mutasyonun öngörücüleri gibi yeni umut verici yeni biyolojik belirteçlerin keşfedilmesini sağlamıştır. Geleneksel biyolojik belirteçlerin uygulamasının geliştirilmesi ve ilave belirteçlerin bulunması, şüphesiz meme kanseri tedavisinde çok daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır (108).

Meme kanserinin erken teşhis edildiğinde yeterli tedavisinin olması, ilerlemesinin durdurulabilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi nedeni ile tanısal amaçlı testlerin sensitivitesinin yüksek olması oldukça önemlidir. Biz de bu kapsamda

karsinogenez sürecinde önemli rol oynayan AKAP12, BCL2 ve HMGB1 proteinlerinin meme kanseri tanısında bir belirteç olarak kullanılabilirliğini, sensitivitesini ve bu proteinler arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Şimdi bizim çalışmamızda ve yapılan diğer güncel çalışmalarda AKAP12, BCL2 ve HMGB1 proteinlerinin meme kanseri ve diğer kanser hastalarının tanı, prognoz ve tedavisinde nasıl bir etkisinin olduğundan bahsedelim.

AKAP12

SSeCKS'nin, tümör ilişkili neovasküler sistemin oluşumu için kritik olan VEGF ekspresyonunu baskılayarak metastaz oluşumunu inhibe ettiğini şiddetle önermektedir (109).

AKAP12'nin hepatoselüler karsinom hücrelerinde çoğalmayı baskıladığı ve apoptozu teşvik ettiği ilk kez Xia ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (110).

SSeCKS / Gravin'in in vitro ve in vivo olarak prostat kanseri oluşumunu baskıladığı gösterilmiş ve aşırı ekspresyonunun da hastalarda prostat kanseri ilerlemesini engellediği düşünülmektedir (111).

Hücre çoğalması, göçü, apoptozu ve anjiyogenezinde önemli rol oynayan bir scaffold protein olan AKAP12'nin metastazı baskılayıcı bir işlev gördüğü gösterilmiştir (51,112). AKAP12'nin down-regülasyonu veya azlığı, meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser tipinde malignite ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur (61,109-114). Bunların tersine olarak bazı çalışmalarda ise kanserli dokularda veya hücre sınırlarında AKAP12 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (48,112,115). Bu çalışmalar AKAP12'nin karsinogenezde çok yönlü işlevinin olduğunu göstermektedir (116). Bununla birlikte bugüne kadar AKAP12'nin primer tümör büyümesini etkilediğini gösteren bir çalışma yapılmamıştır (51).

Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada Single Nükleotid polimorfizm (SNP) rs2046210'un hem normal dokularda hem de tümör dokularında AKAP12 ekspresyonunu artırabildiği bulunmuştur (116).

Bizim yaptığımız çalışmada meme kanseri hastalarında AKAP12 için sensitivitesinin yüksek olduğu 1100 değerinin sınır değer olarak kabul edilerek bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz (Tablo 4.3.4)

BCL2

İleri evre gastrik kanserli hastalarda BCL2 ekspresyonunun iyi bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Yıldırım ve arkadaşları Bcl-2'yi eksprese eden gastrik kanserli hasta grubunun uygulanan kemoterapiye daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (117).

Meme ve akciğer kanserli vakalarda yapılan çalışmalarda kemoterapi sonrası BCL2 ekspresyonundaki değişiklikler gözlemlenmiş ve bu sayede BCL2 ekspresyonunun kemoterapiye nasıl yanıt alınacağını öngörmeye etkili olabileceği gösterilmiştir (118,119).

Bouchalova, Svoboda ve arkadaşları antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda; yaşa, tümör boyutuna, nodal duruma ve histopatolojik dereceye göre değişen bir model kullanarak çok değişkenli bir analize dayanarak yaptıkları bir çalışmada düşük BCL2 protein ekspresyonunun iyi sonuçların bağımsız bir prediktörü olduğunu tespit etmişlerdir (75). Uygulanan bu tedavi muhtemelen düşük BCL2 ekspresyonlu tümörlerde apoptotik hücre ölümünü indüklemektedir. Bununla birlikte, yüksek düzey BCL2 ekspresyonu, apoptozu engeller ve tümör hücrelerinin hayatta kalmasına sebep olur. Ayrıca BCL2 negatif olan TNBC hastalarda antrasiklin içeren adjuvan tedaviler, adjuvan CMF ile tedaviden veya herhangi sistematik kemoterapiden daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (75). Tersine, Abdel-Fatah ve arkadaşları erken TNBC' li hastalarda BCL2 negatifliği ile daha kötü sağ kalım arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (120).

Bizim yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlar ROC analizi ile değerlendirildiğinde meme kanserli hastaların tanısında BCL2'nin sınır değeri 230 kabul edilerek %93 sensitiviteyle bir belirteç olarak kullanılabileceğini öneriyoruz (Tablo 4.4.4; Şekil 4.2).

HMGB1

HMGB1'in hücre yüzey reseptörü olan RAGE ekspresyonunun, gastrik ve kolon kanserlerinin invazyon ve metastaz aktivitesi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). Toplam 227 hasta üzerinde ELISA yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada gastrik karsinogenez teorisine dayalı olarak hastalığın ilerlemesine göre serum HMGB1 düzeylerinin gastrik kanserde belirgin ve sıralı olarak arttığı ilk kez gösterilmiştir (122).

Diğer bir çalışmada kolon kanserli hastalarda HMGB1 aşırı ekspresyonunun tümör ilerlemesinde, özellikle tümör hücrelerinin migrasyonunda önemli olduğu ve bunun yanı sıra metastaz yapabildiği gösterilmiş ve dolayısıyla da HMGB1'in kolon kanserinde önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir (123).

RAGE siRNA ile transfeksiyonu meme kanseri alt tiplerinin (özellikle agresif alt tip olan üçlü negatif) çoğalmasında belirgin bir azalmaya sebep olduğundan meme kanseri büyümesinin ve proliferasyonunun RAGE ekspresyonu seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Yakın tarihli bir çalışma, HMGB1 düzeyinin meme kanseri dokusunda belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiş ve bu da HMGB1'in tümör gelişiminde olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (98). Bunun aksine başka bir çalışmada ise hücre içi HMGB1'in meme kanserinde direkt olarak RB'ye bağlanarak tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü belirtilmiştir (103).

HER2 pozitif meme kanserli hastalardaki yüksek sitoplazmik HMGB1 ve HMGN1 protein ekspresyonu seviyelerinin yüksek tümör-sızdıran lenfosit (TSL) seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ayrıca HMG proteinlerinin nükleer ya da sitoplazmik ekspresyonları ile hayatta kalma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (125).

İlaç direnci meme kanseri tedavisindeki başarısızlığın başlıca nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Tümör hücrelerinin mikro ortamlarıyla etkileşiminin sıklıkla kanser progresyonunu ve ilaç direncini etkilediği bildirilmiştir. Meme kanserli hastalardaki HMGB1 serum düzeyinin düşük olması duyarlılığı gösterirken HMGB1 düzeylerinin yüksekliği ise ilaç direnci ile ilişkili olduğunu gösterdiği kaydedilmiştir (126).

Yakın tarihli başka bir çalışmada insan meme kanseri dokusunda HMGB1 protein seviyelerinin normal bitişik dokulardan veya benign meme hastalığı dokusundakinden daha yüksek olduğunu ve TNM evresi, farklılaşma ve metastaz ile yakından ilişkili olduğu bulunmuş ve HMGB1'in meme kanseri başlangıcı, progresyonu ve metastazında önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (98). Yine aynı çalışmada meme kanseri olan hastalarda serum HMGB1 düzeylerinin benign meme hastalığı olanlara veya sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş ve serum HMGB1 düzeylerinin tanı koyucu olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (98).

Bizim yaptığımız çalışmada elde edilen sonuçlar ROC analizi ile değerlendirildiğinde meme kanserli hastaların tanısında BCL2'nin sınır değeri 7 kabul edilerek %93 sensitiviteyle bir belirteç olarak kullanılabileceğini öneriyoruz (Tablo 4.5.4; Şekil 4.3).

6. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2015; 65: 5–29.
2. Tanaka T, Decuzzi P, Cristofanilli M, Sakamoto JH, Tasciotti E, Robertson FM, Ferrari M. Nanotechnology for breast cancer therapy. Biomed Microdevices 2009; 11: 49-63.
3. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. Breast Cancer Res. 2007; 9(3): R28.
4. Wilhelm T, Lipka DB, Witte T, Wierzbinska JA, Fluhr S, Helf M, Mücke O, Claus R, Konermann C, Nöllke P, Niemeyer CM, Flotho C, Plass, C. Epigenetic silencing of AKAP12 in juvenile myelomonocytic leukemia. Epigenetics 2016; 1-10.
5. Yıldırım M, Süren D, Demirpençe Ö, Kaya V. High Mobility Group Box 1 ve Kanser. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 5(3): 182-186.
6. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Le Quesne J, Baglietto L, Severi G, Giles GG, McLean CA, Callagy G, Green AR, Ellis I, Gelmon K, Turashvili G, Leung S, Aparicio S, Huntsman D, Caldas C, Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. Br J Cancer 2010; 103: 668–675.
7. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanseri İstatistikleri Ankara, 2017. Erişim tarihi 20.04.2017. <http://kanser.gov.tr/haberler/2105-yeni-kanser-istatistikleri-yay%C4%B1nland%C4%B1.html>.
8. Siegel RL, Miller KD, Jema A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66(1): 7–30.
9. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. Meme Sağlığı Dergisi/Journal of Breast Health 2011;7(2).
10. ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü, Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Erişim tarihi 02.02.2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods

- and major patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer* 2015; 136(5): E359–86.
12. Gençtürk N. Meme kanserinde korunma. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007; 10(4): 72-82.
 13. Cummings SR. Primary prevention of breast cancer: new approaches. *Maturitas* 2007; 57(1): 39–41.
 14. Kirby I, Bland MD. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. Philadelphia: Saunders an imprint of Elsevier Inc., 4. baskı, 2009.
 15. Vogel VG. Assessing risk of breast cancer: Tools for evaluating a patient's 5-year and lifetime probabilities. *Postgraduate Medicine* 1999; 105(6): 49-58.
 16. Egan KM, Stampfer MJ, Hunter D, Hankinson S, Rosner BA, Holmes M, Willett WC, Colditz GA. Active and passive smoking in breast cancer: Prospective results from the nurses' health study. *Epidemiology* 2002; 13(2): 138-145.
 17. Eryılmaz MA, Bodur S, Civecik S, Durduran Y. KETEM'e başvuran kadınlarda meme şikâyetlerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2012; 28: 98-103.
 18. O Harris JR, Lippman ME, Morrow M. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014, 5. baskı, syf 1-14.
 19. Ross MH, Edward JR, Romrell LJ. *Histology a text and atlas*. Baltimore: Williams and Wilkins, 6. baskı, 1989.
 20. Yıldırım M. *İnsan Anatomisi: Sistemik Temel Bilgiler, Klinik Özellikler, TUS-Çalışma Soruları ve Yanıtları, Seçilmiş Şekiller, Kısa Sözlük*. 5. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri 2001.
 21. Ünal G, Ünal H. (Editörler). *Meme Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 10–28.
 22. Shapiro S, Venet W, Strax P. Current results of the breast cancer screening randomized trial: the health insurance plan of great New York study, In: *screening for breast cancer*. Toronto, Sam Huber Publishing, 1998.
 23. Kaymakçı Ş. *Meme hastalıkları, dâhili ve cerrahi hastalıklarda bakım*, 1. basım, Adana, Nobel Kitabevi 2010; 977-1002.
 24. Parlar S, Kaydul N, Ovayolu N. Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesinin önemi, *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2005; 8(1): 72-83.
 25. Somunlu S, Meme kanseri: belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama yöntemleri, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2009; 4 (10): 104–122.

26. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V ve ark. Meme Hastalıkları Kitabı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012.
27. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kansere Daire Başkanlığı Değerlendirme Raporları, Rapor No: 06, Konu: Meme Kanseri Taramaları 30 Ekim 2012.
28. Bassett LW. The regulation of mammography. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 1996; 17(5): 415-423.
29. Ayer T, Alagoz O, Stout NK, Burnside ES. Designing a New Breast Cancer Screening Program Considering Adherence. In *informatics annual meeting*, Austin, TX, USA, 2010.
30. Dogan N, Toprak D. Female breast cancer mortality rates in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15 (18): 7569-7573.
31. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, Bengoa R, Braun S, Fitch M, Groot M, Sancho-Garnier H, Tsu VD. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy, *The Breast Journal* 2006; 12(1): 54-69.
32. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the breast health global initiative global summit 2007. *Cancer* 2008; 113, Suppl: 2221- 2243.
33. Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Grossman D, LeFevre ML, Marion LN, Ockene JK, Schwartz JS, Wilt T. Screening for breast cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 716-726.
34. Vorobiof DA, Sitas F, Vorobiof G. Breast cancer incidence in South Africa. *J Clin Oncol.* 2001; 19 Suppl: 125-127.
35. Veronesi U, Zurrida S, Viale G, Galimberti V, Arnone P, Nolè F. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research. *Breast J* 2009; 15(3): 291-295.
36. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2009. p. 419–60.
37. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752.
38. Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *Diagn Pathol.* 2011; 6(1): 18.

39. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down N, Robinson P, Sinclair S, Mirsky D. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Canadian Journal of Surgery* 2005; 48(3): 185-193.
40. American Cancer Society, Breast Cancer Treatment, Last Medical Review: June 1, 2016 Last Revised: August 18, 2016.
41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716.
42. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194.
43. Mieog S, van der Hage J, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (protocol). *The Cochrane Library*, 2007.
44. Scottish Intercollegiate Guideline Network Guidelines Breast Cancer in Women: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guideline Network: Edinburgh 2005.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2005; 365(9472): 1687–1717.
46. Yıldırım M, AKUT Lösemilerde Gravin Ekspresyonunun Prognostik Önemi. 2006, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Uzmanlık Tezi, 50 sayfa, Adana (Prof. Dr. Semra PAYDAŞ).
47. Han B, Poppinga WJ, Schmidt M. Scaffolding during the cell cycle by A-kinase anchoring proteins, *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2015; 467(12): 2401-2411.
48. Yıldırım M, Suren D, Yildiz M, Alikanoğlu AS, Eryılmaz R, Göktaş S, Bulbül N, Sezer C. AKAP12/Gravin gene expression in colorectal cancer: clinical importance and review of the literature. *J. BUON* 2013; 18(3): 635-640.
49. Gordon T, Grove B, Loftus JC, O'Toole T, McMillan R, Lindstrom J, Ginsberg MH. Molecular cloning and preliminary characterization of a novel cytoplasmic antigen recognized by myasthenia gravis sera. *J Clin Invest* 1992; 90(3): 992-999.
50. Nauert JB, Klauck TM, Langeberg LK, Scott JD. Gravin, an autoantigen recognized by serum from myasthenia gravis patients, is a kinase scaffold protein. *Current Biology* 1997; 7(1): 52-62.
51. Gelman IH. Suppression of tumor and metastasis progression through the scaffolding functions of SSeCKS/Gravin/AKAP12, *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31(3-4): 493–500.

52. Akakura S, Gelman IH. Pivotal role of AKAP12 in the regulation of cellular adhesion dynamics: control of cytoskeletal architecture, cell migration, and mitogenic signaling. *J Signal Transduct* 2012; 2012.
53. Yang JM, Lee HS, Seo JH, Park JH, Gelman IH, Lo EH, Kim KW. Structural environment built by AKAP12+ colon mesenchymal cells drives M2 macrophages during inflammation recovery. *Scientific Reports* 2017; 7.
54. Gelman IH. The role of SSeCKS/gravin/AKAP12 scaffolding proteins in the spatiotemporal control of signaling pathways in oncogenesis and development, *Front. Biosci* 2002; 7: 1782-1797.
55. Yoon DK, Jeong CH, Jun HO, Chun KH, Cha JH, Seo JH, Lee HY, Choi YK, Ahn BJ, Lee SK, Kim KW. AKAP12 induces apoptotic cell death in human fibrosarcoma cells by regulating CDKI-cyclin D1 and caspase-3 activity. *Cancer Lett* 2007; 254(1): 111–118.
56. Streb JW, Kitchen CM, Gelman IH, Miano JM. Multiple Promoters Direct Expression of Three AKAP12 Isoforms with Distinct Subcellular and Tissue Distribution Profiles *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(53): 56014–56023.
57. Boultonwood J, Pellagatti A, Watkins F, Campbell LJ, Esoof N, Cross NC, Eagleton H, Littlewood TJ, Fidler C, Wainscoat JS. Low expression of the putative tumour suppressor gene Gravin in chronic myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 2004; 126(4): 508–511.
58. Wikman H, Kettunen E, Seppanen JK, Karjalainen A, Hollmen J, Anttila S, Knuutila S. Identification of differentially expressed genes in pulmonary adenocarcinoma by using cDNA array. *Oncogene* 2002; 21(37): 5804–5813.
59. Akakura S, Huang C, Nelson PJ, Foster B, Gelman IH. Loss of the SeCKS/Gravin/AKAP12 gene results in prostatic hyperplasia. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5096–5103.
60. Pellagatti A, Cazzola M, Giagounidis A, Perry J, Malcovati L, Della Porta MG, Jadersten M, Killick S, Verma A, Norbury CJ, Hellström-Lindberg E, Wainscoat JS, Boultonwood J. Deregulated gene expression pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2010; 24(4): 756–764.
61. Choi MC, Jong HS, Kim TY, Song SH, Lee DS, Lee JW, Kim TY, Kim NK, Bang YJ. AKAP12/Gravin is inactivated by epigenetic mechanism in human gastric carcinoma and shows growth suppressor activity. *Oncogene* 2004; 23(42): 7095–7103.
62. Gross A. BCL-2 family proteins as regulators of mitochondria metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1857(8): 1243–1246.

63. Lam LT, Zhang H, Chyla B. Biomarkers of therapeutic response to BCL2 antagonists in cancer. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16(6): 347–356.
64. Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335(6189): 440–442.
65. Vairo G, Soos TJ, Upton TM, Zalvide J, DeCaprio JA, Ewen ME, Koff A, Adams JM. Bcl-2 retards cell cycle entry through p27(Kip1), pRB relative p130, and altered E2F regulation. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(13): 4745–4753.
66. Zinkel S, Gross A, Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Differ.* 2006; 13(8): 1351–1359.
67. Janumyan Y, Cui Q, Yan L, Sansam CG, Valentin M, Yang E. G0 function of BCL2 and BCL-xL requires BAX, BAK, and p27 phosphorylation by Mirk, revealing a novel role of BAX and BAK in quiescence regulation. *J Biol Chem.* 2008; 283(49): 34108–34120.
68. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(1): 47–59.
69. Reed JC, Doctor KS, Godzik A. The domains of apoptosis: a genomics perspective. *Sci STKE.* 2004; (239): re9.
70. Yıldırım M. Mide Kanserinde P52 ve BCL2 Ekspresyonunun Prognostik Önemi. 2012, Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 54 sayfa, Antalya (Doç. Dr. Mustafa YILDIZ).
71. Minn AJ, Rudin CM, Boise LH, Thompson CB. Expression of bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype. *Blood.* 1995; 86(5): 1903–1910.
72. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood* 2008; 111(7): 3322–3330.
73. Yoshino T, Shiina H, Urakami S, Kikuno N, Yoneda T, Shigeno K, Igawa M. Bcl-2 expression as a predictive marker of hormonerefractory prostate cancer treated with taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20): 6116–6124.
74. Bouchalova K, Svoboda M, Kharaishvili G, Vrbkova J, Bouchal J, Trojanec R, Koudelakova V, Radova L, Cwierka K, Hajduch M, Kolar Z. BCL2 is an independent predictor of outcome in basal-like triple-negative breast cancers treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy *Tumour Biol.* 2015; 36(6): 4243–4252.
75. Dawson SJ, Makretsov N, Blows FM, Driver KE, Provenzano E, Quesne JL, Baglietto L, Severi G, Giles GG, Mclean CA, Callagy G, Green AR, Ellis I, Gelmon K, Turashvili G, Leung S, Aparicio S, Huntsman D, Caldas C, Pharoah

- P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer* 2010; 103(5): 668-675.
76. Basu A, Haldar S. The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. *Mol Hum Reprod*. 1998; 4(12): 1099-1109.
 77. Dutta C, Day T, Kopp N, van Bodegom D, Davids MS, Ryan J, Bird L, Kommajosyula N, Weigert O, Yoda A, Fung H, Brown JR, Shapiro GI, Letai A, Weinstock DM. BCL2 suppresses PARP1 function and nonapoptotic cell death. *Cancer Res*. 2012; 72(16): 4193–4203.
 78. Ihemelandu CU, Dewitty RL Jr, Leffall LD Jr, Suryanarayana SM, Frederick WA. Clinical significance of p53 and bcl-2 protein coexpression phenotypes in molecular breast cancer subtypes of pre-menopausal and post-menopausal African-American women. *Am Surg* 2009; 75(9): 776-784.
 79. Tsamandas AC, Kardamakis D, Tsiamalos P, Liava A, Tzelepi V, Vassiliou V, Petsas T, Vagenas K, Zolota V, and Scopa CD. The potential role of Bcl-2 expression, apoptosis and cell proliferation (Ki-67 expression) in cases of gastric carcinoma and correlation with classic prognostic factors and patient outcome. *Anticancer Res* 2009; 29(2): 703-709.
 80. Bouchalova K, Kharaishvili G, Bouchal J, Vrbkova J, Megova M, Hlobilkova A. Triple negative breast cancer: BCL2 in prognosis and prediction. Review. *Curr Drug Targets* 2014; 15(12): 1166-1175.
 81. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Prognostic significance of Bcl-2 expression in non-basal triple-negative breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Tumour Biol* 2014; 35(12): 12255-12263.
 82. Samy N, Ragab HM, El Maksoud NA, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. *Cancer Biomark* 2010; 6(2): 63-72.
 83. Kim HS, Moon HG, Han W, Yom CK, Kim WH, Kim JH, Noh DY. COX2 overexpression is a prognostic marker for stage III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(1): 51-59.
 84. Eom YH, Kim HS, Lee A, Song BJ, Chae BJ. BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. *Journal of Breast Cancer* 2016; 19(3): 252-260.
 85. Zhang J, Zhu JS, Zhou Z, Chen WX, Chen NW. Inhibitory effects of ethyl pyruvate administration on human gastric cancer growth via regulation of the HMGB1-RAGE and Akt pathways in vitro and in vivo. *Oncol Rep*. 2012; 27(5): 1511–1519.

86. Thomas JO, Stott K. H1 and HMGB1: modulators of chromatin structure. *Biochem Soc Trans.* 2012; 40: 341-346.
87. Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins. *Mol Cell Biol.* 1999; 19(8): 5237-5246.
88. Stros M, Muselikova-Polanska E, Pospisilova S, Strauss F. High-affinity binding of tumor-suppressor protein p53 and HMGB1 to hemicatenated DNA loops. *Biochemistry* 2004; 43(22): 7215-7225.
89. Kang HJ, Lee H, Choi HJ, Youn JH, Shin JS, Ahn YH, Yoo JS, Paik YK, Kim H. Non-histone nuclear factor HMGB1 is phosphorylated and secreted in colon cancers. *Laboratory Investigation* 2009; 89(8): 948-959.
90. Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT. High-mobility group box 1 and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 2010; 1799(1): 131-140.
91. Krysko DV, Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Agostinis P, Vandenabeele P. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(12): 860–875.
92. Bustin M, Lehn DA, Landsman D. Structural features of the HMG chromosomal proteins and their genes. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1049(3): 231-243.
93. Uramoto H, Izumi H, Nagatani G, Ohmori H, Nagasue N, Tomoko ISE, Yoshida T, Yasumoto K, Kohno, K. Physical interaction of tumour suppressor p53/p73 with CCAAT-binding transcription factor 2 (CTF2) and differential regulation of human high-mobility group 1 (HMG1) gene expression. *Biochemical Journal* 2003; 371(2): 301-310.
94. Rothermund K, Rogulski K, Fernandes E, Whiting A, Sedivy J, Pu L, Prochownik EV. C-Myc-Independent Restoration of Multiple Phenotypes by Two C-Myc Target Genes with Overlapping Functions. *Cancer research* 2005; 65(6): 2097-2107.
95. Liu J, Liu Y, Zhang H, Chen G, Wang K, Xiao X. KLF4 promotes the expression, translocation, and release of HMGB1 in RAW264. 7 macrophages in response to LPS. *Shock* 2008; 30(3): 260-266.
96. Kang R, Zhang Q, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D. HMGB1 in cancer: good, bad, or both?. *Clinical cancer research* 2013; 19(15): 4046-4057.
97. Feng A, Tu Z, Yin B. The effect of HMGB1 on the clinicopathological and prognostic features of non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7(15): 20507-20519.

98. Sun S, Zhang W, Cui Z, Chen Q, Xie P, Zhou C, Liu B, Peng X, Zhang Y. High mobility group box-1 and its clinical value in breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 413-419.
99. Zhang J, Zhang R, Lu WW, Zhu JS, Xia LQ, Lu YM, Chen NW. Clinical significance of hmgb1 expression in human gastric cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27(4): 543-551.
100. Zhang L, Han J, Wu H, Liang X, Zhang J, Li J, Xie L, Xie Y, Sheng X, Yu J. The association of HMGB1 expression with clinicopathological significance and prognosis in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and literature review. *PLoS One.* 2014; 9(10): 1-8.
101. Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, Pasheva E. The expression of The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors. *Molecular and cellular biochemistry* 2010; 337(1-2): 251-258.
102. Stros M, Ozaki T, Bacikova A, Kageyama H, Nakagawara A. HMGB1 and HMGB2 cell-specifically down-regulate the p53-and p73-dependent sequence-specific transactivation from the human Bax gene promoter. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(9): 7157-7164.
103. Jiao Y, Wang HC, Fan SJ. Growth suppression and radiosensitivity increase by HMGB1 in breast cancer1. *Acta pharmacologica Sinica* 2007; 28(12): 1957-1967.
104. De Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol* 2006; 13: 118-137.
105. He Q, Liang CH, Lippard SJ. Steroid hormones induce HMG1 overexpression and sensitize breast cancer cells to cisplatin and carboplatin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97(11): 5768-5772.
106. Barnes KR, Kutikov A, Lippard SJ. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of a series of estrogen-tethered platinum(IV) complexes. *Chem Biol* 2004; 11(4): 557-564.
107. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları için Temel İstatistik, Ankara, Hayran Yayınevi, 2011.
108. Maxwell C. Biomarker research in breast cancer. *Clinical journal of oncology nursing*, 2010; 14(6): 771-783.
109. Su B, Zheng Q, Vaughan MM, Bu Y, Gelman IH. SSeCKS metastasis-suppressing activity in MatLyLu prostate cancer cells correlates with vascular endothelial growth factor inhibition. *Cancer research* 2006; 66(11): 5599-5607.

110. Xia W, Ni J, Zhuang J, Qian L, Wang P, Wang J. MiR-103 regulates hepatocellular carcinoma growth by targeting AKAP12. *The international journal of biochemistry and cell biology* 2016; 71: 1-11.
111. Xia W, Unger P, Miller L, Nelson J, Gelman IH. The Src-suppressed C kinase substrate, SSeCKS, is a potential metastasis inhibitor in prostate cancer. *Cancer Research* 2001; 61(14): 5644-5651.
112. Gelman, I.H. Emerging roles for SSeCKS/Gravin/AKAP12 in the control of cell proliferation, cancer malignancy, and barrierogenesis. *Genes Cancer* 2010; 1(11): 1147–1156.
113. Jo U, Whang YM, Kim HK, Kim YH. AKAP12 α is associated with promoter methylation in lung cancer. *Cancer Research and Treatment* 2006; 38(3): 144-151.
114. Hayashi M, Nomoto S, Kanda M, Okamura Y, Nishikawa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Takeda S, Kodera Y. Identification of the A kinase anchor protein 12 (AKAP12) gene as a candidate tumor suppressor of hepatocellular carcinoma. *Journal of surgical oncology* 2012; 105(4): 381-386.
115. Lopez- Ayllon BD, Moncho- Amor V, Abarrategi A, Cáceres II, Castro- Carpeño J, Belda- Iniesta C, Perona R, Sastre L. Cancer stem cells and cisplatin- resistant cells isolated from non- small- lung cancer cell lines constitute related cell populations. *Cancer medicine* 2014; 3(5): 1099-1111.
116. Sun Y, Ye C, Guo X, Wen W, Long J, Gao YT, Shu XO, Zheng W, Cai Q. Evaluation of potential regulatory function of breast cancer risk locus at 6q25. 1. *Carcinogenesis* 2016; 37(2): 163-168.
117. Yıldırım M, Süren D, Göktaş S, Dilli UD, Kaya Ç, Çopuroğlu R, Yıldız M, Sezer C. The predictive role of Bcl-2 expression in metastatic gastric carcinoma. *J BUON* 2012; 17(1): 106-109.
118. Buchholz T, Davis DW, McConkey DJ, Symmans WF, Valero V, Jhingran A, Tucker SL, Pusztai L, Cristofanilli M, Estava FJ, Hortobagyi GN, Sahin AA. Chemotherapyinduced apoptosis and Bcl-2 levels correlate with breast cancer response to chemotherapy. *Cancer J* 2003; 9(1): 33-41.
119. Jeong SH, Jung JH, Han JH, Kim Jh, Choi YW, Lee HW, Kang SY, Hwang YH, Ahn MS, Choi JH, Oh YT, Chun M, Kang S, Park KJ, Hwang SC, Sheen SS. Expression of Bcl-2 predicts outcome in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 288-294.
120. Abdel-Fatah TM, Perry C, Dickinson P, Ball G, Moseley P, Madhusudan S, Ellis IO, Chan SYT. Bcl2 is an independent prognostic marker of triple negative breast cancer (TNBC) and predicts response to anthracycline combination (ATC) chemotherapy (CT) in adjuvant and neoadjuvant settings. *Ann Oncol.* 2013; 24(11): 2801-2807.

- 121.** Sitohy B, Nagy J, Dvorak H. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. *Cancer Res* 2012; 72(8): 1909-1914.
- 122.** Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D, Lim JB. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *Journal of translational medicine* 2009; 7(1): 38.
- 123.** Süren D, Yıldırım M, Demirpençe Ö, Kaya V, Alikanoğlu AS, Bülbüller N, Yıldız M, Sezer C. The role of high mobility group box 1 (HMGB1) in colorectal cancer. *Medical Science Monitor* 2014; 20: 530-537.
- 124.** Radia AM, Yaser AM, Ma X, Zhang J, Yang C, Dong Q, Rong P, Ye B, Liu S, Wang W. Specific siRNA targeting receptor for advanced glycation end products (RAGE) decreases proliferation in human breast cancer cell lines. *International journal of molecular sciences* 2013; 14(4): 7959-7978.
- 125.** Lee HJ, Kim JY, Song IH, Park IA, Yu JH, Ahn JH, Gong G. High mobility group B1 and N1 (HMGB1 and HMGN1) are associated with tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancers. *Virchows Arch.* 2015; 467(6): 701–709.
- 126.** Amornsupak K, Insawang T, Thuwajit P, Pornchai O, Eccles SA, Thuwajit C. Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells. *Bmc cancer* 2014; 14(1): 955.

7. EKLER

7.1. EK-1: GAÜN Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izin formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

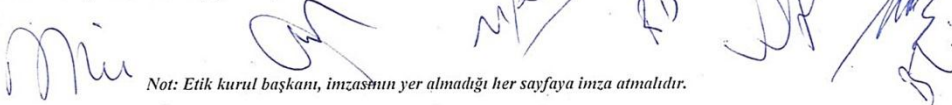
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanserinin AKAP 12 ve İlgili Proteinlerle İlişkisinin Araştırılması'	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 07 53 / 77704
	FAKS	0342 360 39 27
	E-POSTA	gaunetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hülya Çiçek			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya AD.			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Meme Kanserinin AKAP 12 ve İlgili Proteinlerle İlişkisinin Araştırılması	
VARSA- ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		19	
KARAR BİLGİLERİ	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Karar No:2016 /19	Tarih: 11.01.2016	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof.Dr. Mehmet KESKİN	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr Feridun IŞIK	GÖĞÜS CERRAHİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Bünyamin KISACIK	İÇ HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MIKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Seval KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr Betül TAŞ	AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
İrem ELBEYLİ	MİMAR	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ben Zehra Aydın

Hale SAYGILI

7.2. EK-2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

A-Kinase Anchoring Protein 12 (AKAP12), B- cell Lymphoma 2 (BCL2) ve High mobility group box 1 (HMGB1) adlı moleküllerin mevcut hastalığınızla ilgisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için hastanemize teşhis ve tedavi amacı ile başvurmuş gönüllü olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, bu çalışmayı yapabilmek için hastalığınızla ilgili geçireceğiniz ameliyat esnasında operasyonu yapan uzman doktor tarafından 10 ml kadar karın içi sıvı ve çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml kadar kan almamız gerekmektedir. Bu sıvı ve kandan çalışmada kullanılacak olan tetkikler yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde sizden alınan sıvı ve kan örneğinin derhal yok

edileceğini ve hiçbir şekilde kullanılmayacağını taahhüt ederiz. Ayrıca çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Karın içi sıvısı ve kan numuneleri vermek dışında hiçbir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı en fazla 100 kişidir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Hastalığınızla ilgili geçireceğiniz ameliyat esnasında 10 ml kadar karın içi sıvınız ve çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5-10 ml kadar kan alındıktan sonra çalışma ile ilgili işleminiz tamamlanmış olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın sizin için bir yarar sağlaması söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Kan ve sıvı numunesi alma işlemi sırasında anestezi altında olacağınız için herhangi bir ağrı hissetmeyeceksiniz. Ender durumlarda kan alınan bölgede iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacak, gerekli müdahale yapılacaktır.

GEBELİK

Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Doktorunuz çalışmaya dahil olabilmek için yeterli kriterleri sağlayamadığınızı düşünürse sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Hülya Çiçek tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir).

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05323682200 no.lu telefondan Doç. Dr. Hülya Çiçek'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyecek kurum Gaziantep Üniversitesi(BAP Birimi)dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne

yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

**“BU KISIM YALNIZCA BAYAN GÖNÜLLÜLER TARAFINDAN
DOLDURULACAKTIR”**

..... tarafından, araştırılmakta olan yeni bir ilacı alacağım ve bu ilacın gebelik durumunda özellikle ilk 3 ayda bebeğin organ gelişimi sırasında zararlı olabileceği nedeni ile klinik araştırma süresince gebe kalmamam gerektiği bana etraflıca açıklandı. Bu nedenle,

- Gebeysem ya da gebe kalmış olabileceğimi düşünüyorsam,
- Adet görmezsem ya da adetim gecikirse ya da normal adet düzenimde bir değişiklik (örneğin adet sırasında fazla kanama veya iki adet dönemi arası kanama) olursa,
- Doğum kontrol yöntemimi değiştirir ya da değiştirmeyi planlarsam,
- Ya da araştırma ilacı dışında herhangi bir ilacı kullanmak zorunda kalırsam

mutlaka 'a haber vermemin gerekli olduğunu biliyorum.

BAYAN GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

7.3. EK-3: ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Elazığ'da tamamladıktan sonra yükseköğretim hayatına 2007 yılında Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde başladı daha sonra eğitimine İnönü Üniversitesi Kimya bölümünde devam etti ve pedagojik formasyon eğitimi de alarak 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında evlendi ve 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladı.

