



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

**MEME KANSERLİ HASTALARDA THIOLDİSÜLFİT
HOMEOSTASİSİNİN KLİNİK DEĞERİ**

**Dr. UĞUR HÜNÜR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA THIOLDİSÜLFİT
HOMEOSTASİSİNİN KLİNİK DEĞERİ**

Dr. UĞUR HÜNÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ZEYNEP ORUÇ

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten başta sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ olmak üzere, hekimlik hayatımda büyük emekleri olan hocalarım; Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Zeynep ORUÇ, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğretim Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN, Dr. Öğr. Üy. Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğretim Üyesi Zuhat URAKÇI'ya teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yandal uzmanı değerli Uzm. Dr. Dilek GENEŞ, Uzm. Dr. Mehmet TURGUT, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Cihan URAL, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Sevgi BAĞCIER, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Oğur KARHAN, Uzm. Dr. Senar EBİNÇ , Uzm. Dr. Erkan BİLEN, Uzm. Dr. Ziya KALKAN, Uzm. Dr. Hüsnâ SARAÇOĞLU, Uzm. Dr. Serdar İLERİ, Uzm. Dr. Sezai TUNÇ, Uzm. Dr. Eren EYNEL, Uzm. Dr. Ramazan YOLAÇAN, Uzm. Dr. Ümit KARABULUT, Uzm. Dr. Ali ÜZEL, Uzm. Dr. İdris ORUÇ, Uzm. Dr. Şengül BARAN YERLİKAYA, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli vakitlerini ayıran sayın hocam Doç. Dr. Zeynep ORUÇ ve Uzm. Dr. Senar EBİNÇ'e ayrıyeten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiç esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri olan annem Hava HÜNÜR, babam Raif HÜNÜR, abim Umut HÜNÜR ve kardeşim Elif Ebru HÜNÜR'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uğur HÜNÜR

DIYARBAKIR/2022

ÖZET

Amaç: Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla vaka görülmektedir(1). Meme kanseri patogenezinde birçok mekanizma sorumludur. Bunlardan biri de oksidatif strestir. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri (ROS) lipid, protein ve DNA gibi hücre komponentlerini etkileyerek kanser oluşumunda rol alırlar(2). Thioller, organizmada önemli antioksidan ajanlardır ve ROS'a karşı önemli bir savunma rolü vardır. Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda thioldisülfid homeostasisinin meme kanserindeki klinik değerini ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Prospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışmaya 15.04.2021-30.09.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji polikliniğine başvurmuş yeni tanı meme kanseri tanılı 40 kadın hasta ile herhangi bir komorbiditesi olmayan 33 sağlıklı kadın birey dahil edildi. Tanı aşamasında ve tedavi öncesinde hastalara ait klinik bilgiler, demografik özellikler (yaş, boy, kilo, alışkanlıklar, komorbidite, performans durumu, aile öyküsü, tümörün evresi) ve rutin tetkikleri (hemogram, ALT, AST, bilirubin, laktat dehidrogenaz) hastane kayıt sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Serum native thiol, disülfid, total thiol, İMA seviyeleri ve disülfid/native thiol, disülfid/total thiol ve native thiol/total thiol oranları yeni bir kolorimetrik yöntem kullanılarak analiz edildi. Ayrıca hasta grubunun fatmass oranlarını ölçmek amacıyla tanıtı ölçümü yapılmış olup sağlıklı bireylerden thioldisülfid dışında tetkik bakılmamıştır.

Bulgular: Serum native thiol düzeyi meme kanseri hastalarında ($421,94 \pm 96,87$), sağlıklı kontrollere ($461,30 \pm 74,87$) göre düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,060$). Serum total thiol düzeyi meme kanseri hastalarında($462,45 \pm 100,2$) sağlıklı kontrollere ($507,28 \pm 75,72$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü($p=0,038$). Serum disülfid düzeyi meme kanseri hastalarında ($20,25 \pm 5,94$) sağlıklı kontrollere göre ($22,99 \pm 3,56$) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü($p=0,018$). İMA düzeyi meme kanseri hastalarında ($0,81 \pm 0,73$) sağlıklı kontrollere göre ($0,73 \pm 0,39$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti

($p=0,016$). Meme kanseri tanılı hastalarımızda native thiol, total thiol düzeyleri; fatmass yüzdesi ve VKİ ile orta düzeyde, yaş ile zayıf düzeyde korelasyon gösterdi ($p<0,05$). Ayrıca thioldisülfid düzeylerinin hastaların klinik özellikleri ile ilişkisini değerlendiren univariant ve multivariant analizde native thiol ve total thiol düzeylerinin vücut kitle indeksi ve menopozal durum ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğu ($p<0,05$), postmenopozal hastalarda ve VKİ yüksek olanlarda native thiol ve total thiol düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Thioldisülfid düzeyleri açısından meme kanseri subtipleri ve klinik evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda total thiol düzeyleri meme kanserli hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca thioldisülfid düzeylerinin menopoz durumu ve VKİ gibi klinik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Thioldisülfid homeostazisinin meme kanserinin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, oksidatif stres, thioldisülfid homeostazı

ABSTRACT

Purpose: Breast cancer is the second most frequently diagnosed malignancy in the world, after lung cancer, with more than two million cases each year(1). Many mechanisms are responsible for the pathogenesis of breast cancer. One of them is oxidative stress. Reactive oxygen species (ROS) formed as a result of oxidative stress play a role in cancer formation by affecting cell components such as lipid, protein and DNA(2). Thiols are important antioxidant agents in the organism and have an important defense role against ROS. In this prospective study, we aimed to show the clinical value of thioldisulfite homeostasis in breast cancer and its relationship with other clinical parameters.

Methods: In this prospectively designed study, 40 female patients with new breast cancer and 33 healthy women without any additional disease who applied to the Dicle University Medical Faculty Oncology polyclinic between 15.04.2021 and 30.09.2021 were included. Clinical information, demographic characteristics (age, height, weight, habits, comorbidity, performance status, family history, tumor stage) and routine examinations (hemogram, ALT, AST, bilirubin, lactate dehydrogenase) of the patients at diagnosis and before treatment, hospital registry system was obtained using. Serum native thiol, disulfide, total thiol, IMA levels and disulfide/native thiol, disulfide/total thiol and native thiol/total thiol ratios were analyzed using a new colorimetric method. In addition, tanita measurement was performed in order to measure the fatmass ratios of the patient group, and no tests were performed other than thioldisulfide in healthy individuals.

Results: Serum native thiol level was lower in breast cancer patients (421.94 ± 96.87) compared to healthy controls (461.30 ± 74.87), but it was not statistically significant ($p=0.060$). Serum total thiol level was statistically significantly lower in breast cancer patients (462.45 ± 100.2) compared to healthy controls (507.28 ± 75.72) ($p=0.038$). Serum disulfide level was statistically significantly lower in breast cancer patients (20.25 ± 5.94) compared to healthy controls (22.99 ± 3.56) ($p=0.018$). The level of IMA was statistically significantly higher in breast cancer

patients (0.81 ± 0.73) than in healthy controls (0.73 ± 0.39) ($p=0.016$). Native thiol and total thiol levels were moderately correlated with fatmass percentage and BMI, and weakly correlated with age in our breast cancer patients ($p<0.05$). In addition, univariant and multivariant analysis evaluating the relationship between thioldisulfite levels and clinical features of patients showed that native thiol and total thiol levels were statistically significantly correlated with BMI and menopausal status ($p<0.05$). It has been shown that native thiol and total thiol levels are low in postmenopausal patients and those with high BMI. No significant difference was found between breast cancer subtypes and clinical stages in terms of thioldisulfite levels ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, total thiol levels were found to be significantly lower in patients with breast cancer. In addition, it has been shown that thioldisulfite levels are associated with clinical features such as menopausal status and BMI. It can be thought that thioldisulfite homeostasis plays a role in the pathophysiology of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, oxidative stress, thiol-disulfide homeostasis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar.....	xiii
ŞEKİLLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	16
2.2. Meme Kanseri Klinik Özellikleri.....	16
2.2.1. Klinik Bulgular ve Semptomlar	16
2.2.1.1. Memede Kitle	16
2.2.1.2. Lokal İleri Hastalık.....	17
2.2.1.3. Metastatik Hastalık.....	17
2.2.2. Görüntüleme Bulguları.....	17
2.2.3. Patoloji	19
2.2.3.1. İnfiltratif Duktal Karsinom	19
2.2.3.2. İnfiltratif Lobüler Karsinom.....	19
2.2.3.3. Mikst Duktal/Lobüler Karsinom	20
2.2.4. Moleküler Alt Tipler	20
2.2.4.1. Lüminal Alt Tipler.....	20
2.2.4.2. HER2 Zengin Alt Tip	21
2.2.4.3. Bazal Alt Tip	21

2.2.4.4.	Subtiplerin Sıklığı:	21
2.3.	Meme Kanseri Tanısı	22
2.3.1.	Ayırıcı Tanı.....	22
2.3.2.	Meme Kanseri Tanısı Sonrası Değerlendirme	23
2.3.2.1.	Meme Kanseri Reseptör Testleri	23
2.3.2.2.	Tanı Sonrası Değerlendirmede Görüntülemenin Rolü.....	24
2.3.2.3.	İntramammarian Lenf Nodlarının Önemi	25
2.4.	Meme Kanseri Evreleme.....	25
2.4.1.	Primer Tümör	25
2.4.1.1.	Primer Tümörün Sınıflandırılması	25
2.4.2.	Bölgesel Lenf Nodları	26
2.4.2.1.	Bölgesel Lenf Nodlarının Klinik Sınıflandırılması.....	27
2.4.2.2.	Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Sınıflandırılması	27
2.4.3.	Uzak Metastaz.....	29
2.5.	Meme Kanserinde Tedavi.....	30
2.5.1.	Cerrahi Tedavi	30
2.5.1.1.	Radikal Mastektomi	30
2.5.1.2.	Modifiye Radikal Mastektomi.....	30
2.5.1.3.	Meme Koruyucu Cerrahi.....	31
2.5.2.	Radyoterapi.....	32
2.5.3.	Hormonal Tedavi	32
2.5.4.	Anti-HER2 Antikor Tedavisi	33
2.5.5.	Kemoterapi	34
2.5.5.1.	Adjuvan Kemoterapi	34
2.5.5.2.	Neoadjuvan Kemoterapi.....	35
2.5.5.3.	Palyatif Tedaviler	36
2.6.	Serbest Radikaller	37

2.6.1.	Reaktif Oksijen Türleri	37
2.6.2.	Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları	38
2.6.2.1.	Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	38
2.6.2.2.	Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	38
2.6.3.	Serbest Radikallerin Etkileri	39
2.6.4.	Antioksidan Savunma Sistemleri	39
2.6.4.1.	Enzimatik Antioksidanlar ve Etkileri	40
2.6.4.2.	Nonenzimatik Antioksidanlar ve Etkileri	40
2.6.5.	Tiyol-Disülfid Homeostasisi	41
2.6.6.	Thioldisülfid homeostasisi ve kanser ilişkisi	43
3.	MATERYAL VE METOT	45
3.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	45
3.2.	Dışlama Kriterleri	46
3.3.	Thiol-Disülfid Ölçümü	46
3.4.	Etik Kurul Formu	46
3.5.	İstatistiksel Analiz	46
4.	BULGULAR	48
5.	TARTIŞMA	65
6.	KAYNAKLAR.....	70
	ÖZGEÇMİŞ	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC.....	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CEP17.....	Sentromerik Prob Kromozom 17
CyS.....	Sistein
CySS.....	Sistin
DCIS.....	Duktal Karsinoma İn Situ
DM.....	Diyabetes Mellitus
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR.....	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER.....	Östrojen Reseptörü
ETS.....	Elektron Transport Sistemi
FDA.....	Food and Drug Administration
GnRH.....	Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GSH.....	Glutatyon
GSSG.....	Glutatyon Disülfid
HER2.....	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
İHC.....	İmmünohistokimyasal Yöntem
İMA.....	İskemik Modifiye Albümin
İTH.....	İzole Tümör Hücresi
MKC.....	Meme Koruyucu Cerrahi
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCNN.....	National Comprehensive Cancer Network

PR.....Progesteron Reseptörü
ROS.....Reaktif Oksijen Türleri
RONS.....Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri
UICC.....Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
VKİ.....Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR

Tablo 1: Meme kanserinde moleküler alt tipler ve özellikleri	21
Tablo 2: AJCC UICC 8. Baskı Meme Kanseri TNM Anatomik Evrelemesi	29
Tablo 3: Biyolojik önemi olan ana tiol bileşikleri	42
Tablo 4: Hastaların klinik özelliklerinin sıklık ve dağılımı	49
Tablo 5: Hastaların hormon reseptör durumu dağılım ve sıklığı	50
Tablo 6: Metastatik hastalarda metastaz yerleri ve sıklıkları	50
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	51
Tablo 8: Tiyoldisülfid düzeyleri ile fat mass, VKİ ve yaş arasındaki korelasyon tablosu...	53
Tablo 9: Native tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz.....	54
Tablo 10: Native tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz	55
Tablo 11: Total tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz.....	57
Tablo 12: Total tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz.....	57
Tablo 13: Disülfid düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz	59
Tablo 14: Disülfid düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz.....	59
Tablo 15: Disülfid ile moleküler subtipler arasındaki ilişkinin post hoc analizi	60
Tablo 16: İMA düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz	61
Tablo 17: İMA düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz	61
Tablo 18: Native tiol ROC eğrisi analizi	62
Tablo 19: Total tiol ROC eğrisi analizi	63
Tablo 20: Disülfid düzeyi ROC eğrisi analizi	64

ŞEKİLLER

Şekil 1: Meme kanserine bağlı gelişen bir kitlenin saptandığı mamogram	17
Şekil 2: Meme ultrasonu, posterior akustik gölgeli hipoekoik bir nodül.....	18
Şekil 3: Meme MRG; (A) yağ baskılamalı kontrast öncesi MRG, (B) kontrast sonrası MRG	19
Şekil 4: Serbest radikallerin etkileri	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla vaka görülmektedir(1). Meme kanseri tarama programları uygulanan ülkelerde, hastaların çoğu mamogramda anormal bulgu saptanması üzerine başvurur(3). Bunun haricinde, tarama mamogramlarına erişme imkanı olmayan kadınlar ile rutin tarama mamografisi programında olmayan 40 yaşın altındaki kadınlar, memede ve/veya koltuk altında ciltte değişikliğe sebep olan veya olmayan bir kitle ile başvurabilirler.

Meme kanseri etyolojisinde çevresel, hormonal ve kalıtsal faktörler gibi birçok faktör rol oynar. Meme kanseri patogeneğinde birçok mekanizma sorumludur. Bunlardan biri de oksidatif strestir. Organizmada oksidatif radikallerin oluşumu ve yıkımı arasında bir denge mevcuttur. Artmış serbest oksidatif radikallerin oluşumu veya azalmış antioksidan mekanizması sonucunda oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres sonucunda oluşan serbest oksijen radikalleri (ROS) lipid, protein ve DNA gibi hücre komponentlerini etkileyerek kanser oluşumunda rol alırlar(2).

Thioller, organizmada önemli antioksidan ajanlardır ve ROS'a karşı önemli bir savunma rolü vardır. Thiol; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir. Thiollerdeki sülfidril(-SH) grupları antioksidan enzimler için substrat görevi görür. Thioller bu şekilde oksidasyon reaksiyonuna girebilir ve disülfür bağlarını oluştururlar. Bu bağlar tekrar thiollere dönüştürülebilir; sonuç olarak thioldisülfid homeostazı korunur. Thioldisülfid dengesi yaşamsal öneme sahiptir(4,5).

Prospektif olarak planlanan bu çalışmada thioldisülfid homeostasisinin meme kanserindeki klinik değerini ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla vaka görülmektedir. Meme kanseri en sık Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Batı ile Kuzey Avrupa'da görülmektedirken, en az ise Asya ve Sahra altı Afrika'da görülmektedir(1). Bu uluslararası farklılıkların sanayileşmenin bir sonucu olarak gelişen toplumsal değişikliklerle (örneğin; yağ alımındaki farklılıklar, vücut ağırlığı, menarş ve/veya emzirme yaşının farklılık göstermesi, gebelik sayısı ve ilk doğumdaki yaş gibi farklılıklar) ilgili olduğu düşünülmektedir(6).

2.2. Meme Kanseri Klinik Özellikleri

Meme kanserinin kesin tanısı histopatolojik incelemeler sonucunda konulur. İnvaziv meme kanserinin tipik özellikleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

2.2.1. Klinik Bulgular ve Semptomlar

Meme kanseri tarama programları uygulanan ülkelerde, hastaların çoğu mamogramda anormal bulgu saptanması üzerine başvurur. Ayrıca, kadınların yüzde 15'ine mamogramda saptanmayan bir meme kitlesinin varlığı ve yüzde 30'una iki mamogram arasındaki süreçte bir meme kitlesi saptanması nedeniyle meme kanseri tanısı konulur(3). Bunların haricinde, tarama mamogramlarına erişme imkanı olmayan kadınlar ile rutin tarama mamografisi programında olmayan 40 yaşın altındaki kadınlar, memede ve/veya koltuk altında ciltte değişikliğe sebep olan veya olmayan bir kitle ile başvurabilirler.

2.2.1.1. Memede Kitle

Meme kitleleri hasta tarafından tesadüfen farkedileceği gibi bir hasta veya klinisyen tarafından rutin muayene sırasında da farkedilebilir. Genellikle eşlik eden diğer semptomlar (örneğin; ağrı, meme başı akıntısı) veya travma sebebiyle yapılan bir muayeneden sonra keşfedilir(7,8). Belirli özelliklere sahip kitlelerin malign olma

olasılığı daha yüksektir. Kitlenin ağrısız, sert, düzensiz sınırlı, fikse ve hareketsiz olması malign olduğunu düşündürür(9).

2.2.1.2. Lokal İleri Hastalık

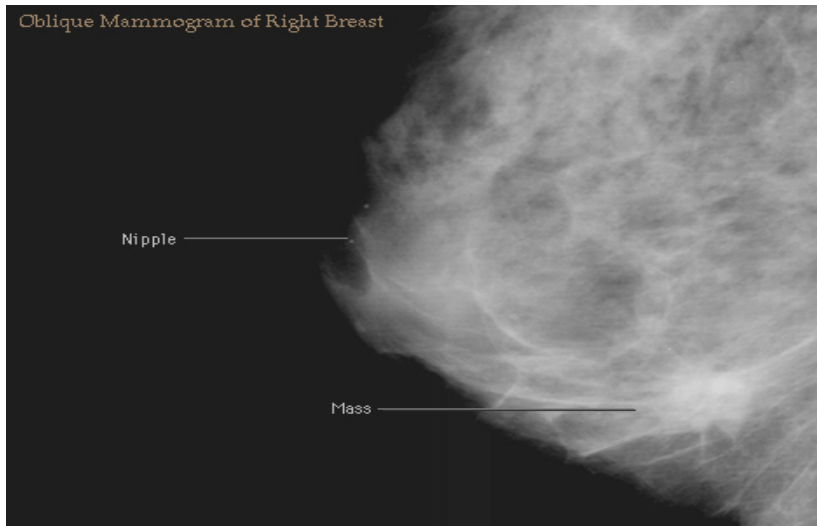
Aksiller lenfadenopati veya inflamatuvar meme kanserini düşündüren eritem, kalınlaşma veya çukurlaşma (portakal kabuğu görünümü) gibi cilt bulguları daha ileri bölgesel hastalığı düşündürmektedir(10).

2.2.1.3. Metastatik Hastalık

Metastatik meme kanseri belirtileri, tutulan bölgelere göre değişmektedir. En sık tutulan yerler iskelet sistemi (sırt veya bacak ağrısı), karaciğer (karın ağrısı, bulantı, sarılık) ve akciğerlerdir (nefes darlığı veya öksürük)(10).

2.2.2. Görüntüleme Bulguları

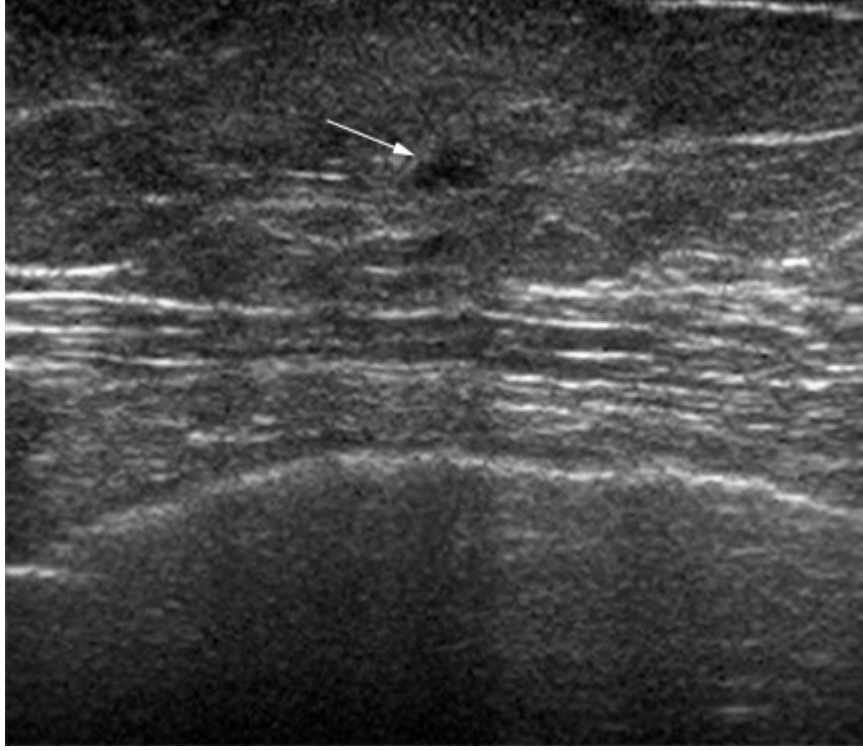
Mamografi: Meme kanserinin klasik mamografik bulguları arasında, düzensiz sınırlı doku kitlesi(şekil 1) ve gruplandırılmış mikrokalsifikasyonlar yer almaktadır. En spesifik özellik, sivri uçlu, dansitesi yüksek bir kitlenin varlığıdır. Bu özelliğe sahip kitlelerin yaklaşık yüzde 90'ı invaziv bir kanseri temsil etmektedir(10).



Şekil 1: Meme kanserine bağlı gelişen bir kitlenin saptandığı mamogram

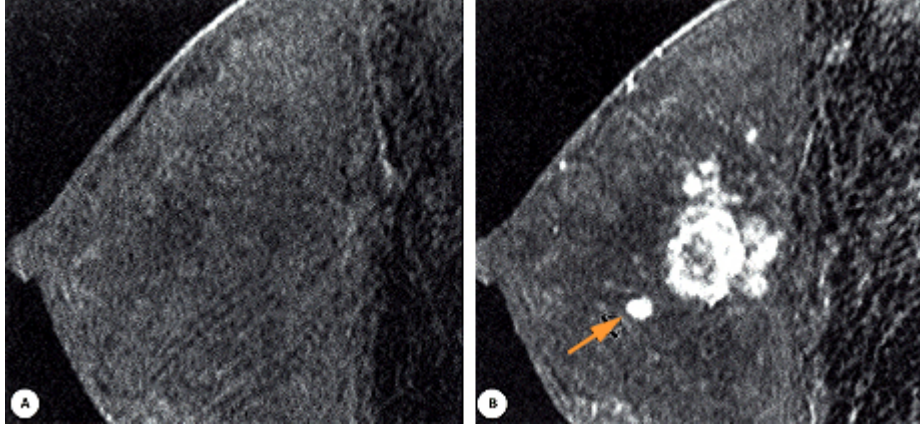
Ultrasonografi: Meme ultrasonu genellikle benign ve malign bir lezyonun ayrımı sırasında kullanılmaktadır. Malignitenin sonografik özellikleri arasında

hipoekojenite, internal kalsifikasyonlar, gölgeleme, genişliğinden daha uzun bir lezyon ve bu lezyonun sivri uçlu, belirsiz veya köşeli kenarlarının olması yer almaktadır(11). Erken evre meme kanserinin tipik bir ultrasonu şekil 2’de yer almaktadır.



Şekil 2: Meme ultrasonu, posterior akustik gölgeli hipoekoik bir nodül

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Özellikle meme kanseri riskinin yüksek olduğu kadınların taranmasında rol alır. İnvaziv meme kanserlerinin neredeyse hepsi gadolinyum kontrastlı MRG’de iyi görüntülenir. Fakat MRG biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifik değildir. MRG bulguları arasında; düzensiz veya spiküle kitle sınırları, heterojen görünüm ve internal septasyonda artış (şekil 3) görülmektedir(12). Kontrastlı MRG’de kitlenin olmadığı bir kontrastlanma artışı, özellikle fokal bir lezyonla ilişkiliyse veya segmental dağılım mevcutsa, invaziv bir lezyon şüphesi akla gelmelidir(12,13).



Şekil 3: Meme MRG; (A) yağ baskılamalı kontrast öncesi MRG, (B) kontrast sonrası MRG

2.2.3. Patoloji

Meme karsinomları mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılıklar gösteren çeşitli histopatolojik tiplere ayrılmaktadır. Epitelyal meme karsinomunun en çok görülen histolojik tipleri; infiltratif duktal karsinom, infiltratif lobüler karsinom ve mikst duktal/lobüler karsinomdur. Diğer histolojik tipler arasında metaplastik, müsinöz, tübüler, medüller ve papiller karsinomlar bulunur ve bu tipler invaziv kanserlerin yüzde 5'inden azını oluştururlar(10).

2.2.3.1. İnfiltratif Duktal Karsinom

İnfiltratif duktal karsinom, invaziv meme kanserlerinin en sık görülen tipi olup invaziv lezyonların yüzde 70 ile 80'ininden sorumludur. Bu lezyonlar, malignite dereceleri ılımlıdan yüksek dereceliye kadar değişen sitolojik özelliklere sahip, farklı miktarlarda bez oluşumu içeren hücre kordonları ve yuvaları bulundurur(10).

2.2.3.2. İnfiltratif Lobüler Karsinom

İnfiltratif lobüler karsinomlar, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık olarak yüzde 8'lik kısmını oluşturmaktadır. Mikroskopik incelemede, memenin stromasını ve yağ dokusunu ayrı ayrı ve tek sıralı bir paternde infiltre eden küçük hücreler görülmektedir(10).

2.2.3.3. Mikst Duktal/Lobüler Karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin yüzde 7'sini oluşturur. Hem duktal hem de lobüler komponentler içeren bir histolojiye sahiptir.

2.2.4. Moleküler Alt Tipler

Gen ekspresyon profillerine bağlı olarak, aşağıdaki moleküler subtipler tanımlanmıştır(tablo 1) .

2.2.4.1. Lüминаl Alt Tipler

Lüминаl A ve B olarak kategorize edilirler. "Lüминаl" ismi, bu tümörler ile memenin lümen epiteli arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten dolayı türemiştir. Tipik olarak sitokeratin 8 ve 18'i ekprese etmektedirler. Meme kanserinin en yaygın alt tipleridir ve östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserlerinin büyük kısmını oluştururlar. ER ve progesteron reseptörü (PR) aktivasyonu ile ilişkili diğer genlerin ekspresyonu ile tiplendirilirler. ER pozitif meme kanserlerinin çoğunluğunu oluşturmalarına rağmen, lüминаl A ve lüминаl B subtipleri bazı önemli moleküler ve prognostik farklılıklar içerir.

Lüминаl A: Tüm meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturan Lüминаl A tümörleri en çok görülen subtiptir. Genel olarak tüm meme kanseri subtipleri arasında en iyi prognoza sahip olandır(14–19). Genellikle yüksek ER ile ilişkili gen ekspresyonuna sahipken, HER2 ve proliferasyonla ilişkili genlerin düşük ekspresyonuna sahiptir(20,21).

Lüминаl B: Meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 20'sini oluşturmaktadır. Lüминаl B tümörleri, lüминаl A tümörlerinden daha kötü bir prognoza sahiptir(18). ER ile ilgili genlerin kısmen daha düşük (hala mevcut olmasına rağmen) ekspresyonunu, HER2 kümesinin değişken ekspresyonunu ve proliferasyon indeksinin daha yüksek ekspresyonunu içermektedir. Lüминаl A tümörleri ile esas ayrımı proliferasyon indeksi ile yapılmaktadır. Ki 67 proliferasyon indeksinin %14'ten büyük olmasıyla Lüминаl A subtipinden ayrılır(22).

2.2.4.2. HER2 Zengin Alt Tip

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile zengin alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık olarak yüzde 10 ile 15'ini oluşturmaktadır. HER2 ve proliferasyon gen kümelerinin yüksek ekspresyonu; luminal ve bazal gen kümelerinin ise düşük ekspresyonu mevcuttur. Bu nedenle, bu tümörler genellikle ER ve PR için negatif ve HER2 için pozitiftir. Klinik HER2 pozitif meme kanserlerinin moleküler profillemeye açısından sadece yarısı, HER2 zengin alt tiptir; diğer yarısı genellikle HER2 pozitif luminal alt tiplerden oluşmakla birlikte herhangi bir moleküler alt tipi de içerebilir(10).

2.2.4.3. Bazal Alt Tip

Bu tümörlerin çoğu ER, PR ve HER2 negatif oldukları için triple negatif meme kanserleri kategorisine girmektedir.

Tablo 1: Meme kanserinde moleküler alt tipler ve özellikleri

	Lüminal A	Lüminal B	HER2 Pozitif	Bazal
ER ve/veya PR	(+) Yüksek düzeyde ER ekspresyonu	(+) Orta düzeyde ER ekspresyonu	(-)	(-)
HER2	(-)	(+/-)	(+)	(-)

2.2.4.4. Subtiplerin Sıklığı:

Meme kanseri, ER, PR ve HER2'yi eksprese edip etmemelerine göre farklı subtipler halinde kategorize edilmektedir(23,24). Farklı reseptör fenotiplerine sahip meme kanserlerinin oranları, 1999 ve 2004 yılları arasında tanı koyulan 61.309 vaka içeren bir çalışmada değerlendirilmiştir(23):

Vakaların çoğunluğunu (n = 48851 vaka, yüzde 80) hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif kanserler oluşturmuştur. HER2, yüzde 23 oranında aşırı eksprese edilmiştir (n = 13921). Bu hastaların ise yüzde 67'si hormon reseptörü pozitif olup yüzde 32'si hormon reseptörü negatif saptanmıştır. ER, PR ve HER2 negatif (triple negatif) kanserler ise yüzde 13'ü (n = 8022) oluşturmuştur.

Ancak subtiplerin sıklığı ırklara göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, Carolina Meme Kanseri Çalışmasında, Beyaz Amerikalı kadınlarla (n = 631) karşılaştırıldığında, Afroamerikan kadınların (n = 518) hormon reseptörü (ER/PR)

pozitif, HER2 negatif hastalığa yakalanma olasılığı (sırasıyla yüzde 48'e karşılık yüzde 64) daha düşük, triple negatif hastalığa sahip olma olasılığı ise daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla yüzde 22'ye karşı yüzde 11) (24).

2.3. Meme Kanseri Tanısı

Meme kanserinin kesin tanısı, patolojik olarak malign epitel hücrelerinin (karsinom) tespit edilmesi ile konulmaktadır(25).

2.3.1. Ayırıcı Tanı

Meme kanserinin ayırıcı tanısı epitelyal, mezotelyal, adenomyoepitelyum, lüminal progenitör ve bazal kök hücrelerden oluşan maligniteleri kapsar(26).

Biyopsi yapılan hastalar için patolojik ayırıcı tanı, invaziv meme kanserinin dışında diğer meme lezyonlarını da içermelidir. İnvaziv meme kanserlerinin heterojenitesi ve patolojik özellikleri dikkate alındığında, invaziv karsinomunu diğer meme lezyonlarından ayırabilmek için meme patolojisinde uzmanlık gerekir. Patoloji incelemesinde dikkate alınması gereken meme lezyonları şunları içerir:

Duktal karsinoma in situ (DCIS): Meme duktusları ve lobülleri ile sınırlı prekanseröz lezyonların heterojen bir spektrumunu temsil eder ve invaziv meme kanserlerinin potansiyel olarak öncü bir lezyonudur. DCIS; patolojik olarak nükleer derece, lezyonun boyutları, komedonekrozun varlığı ve yaygınlığı ile sınıflandırılır(10).

Mikroinvaziv meme kanseri (Mikroinvazyonlu DCIS): Tipik olarak ele gelen bir kitle olarak ortaya çıkmaktadır. Patolojik incelemede, en büyük odağın 1 mm'den büyük olmadığı memenin bir invaziv karsinomudur. Yüksek dereceli DCIS ve komedonekroz ile ilişkili olma eğilimindedir.

Diğer kanserler: Primer meme kanserlerinin haricinde memede diğer invaziv maligniteler de görülebilir. Bu nadir tümörler arasında sarkomlar, Paget hastalığı, malign filloid tümör ve lenfoma bulunmaktadır. Bu tümörlerin primer meme kanserinden ayrımı için biyopsi ile patolojik inceleme gereklidir.

Meme sarkomu→ Meme içindeki bağ dokusundan köken alan histolojik olarak homojen yapıda olan nadir tümörlerdir. De novo olarak, radyasyon tedavisi sonrası veya lenfödem sonucunda ortaya çıkabilirler.

Paget hastalığı→ Meme ucunda başlayan ve areolaya uzanım gösteren ham, pullu, ülser veya veziküler bir lezyon olarak bulgu verir. Vakaların yüzde 80'inden fazlası altta yatan bir meme kanseri ile bağlantılıdır ve genellikle HER2 pozitifdir.

Filloid tümörler→ Çeşitli şekillerde seyredebilen ve histolojik kriterlere (hücre atipi, mitotik aktivite, sınırlar ve stromal aşırı büyüme) göre benign, borderline veya malign olarak sınıflandırılan nadir fibroepitelyal meme tümörleridir.

Lenfoma→ Tipik olarak yaşlı bir kadında tek taraflı, ağrısız meme kitlesi olarak kendini gösterir. Büyük çoğunluğu Hodgkin dışı lenfomalardır, en yaygın olarak B hücre kökenlidir.

2.3.2. Meme Kanser Tanısı Sonrası Değerlendirme

Kanser tanısı konulduktan sonra hormon reseptör durumu belirlenir. Bunun dışında, hastalığın lokal ve uzak yayılımını saptamak için uygun görüntüleme yöntemleri ile evreleme yapılmalıdır. Metastatik meme kanseri belirtileri veya semptomları ile başvuran kadınlara ek görüntüleme yapılabilir(10).

2.3.2.1. Meme Kanser Reseptör Testleri

Yeni tanı meme kanserleri, östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonu ile insan epidermal büyüme faktörü 2 reseptörlerinin (HER2) aşırı ekspresyonu açısından tetkik edilmelidir. Bu sonuçlar hem prognostik hem de terapötik açıdan önem arz etmektedir.

- **ER ve PR:** Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyon durumu, invaziv meme kanserleri için prognostik faktörlerdir. Ayrıca, ER ve/veya PR pozitif olan hastalar, neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin bir parçası olan hormonal tedaviye adaydır. Tümör hücrelerinin yüzde 1'inden fazlasında immünohistokimyasal yöntemler (IHC) ile ER ve/veya PR ekspresyonu saptanması bu reseptörler için pozitiflik olarak kabul edilir.

- **HER2:** HER2 aşırı ekspresyonu, hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde mevcuttur ve hastaların HER2'ye yönelik tedavilerden faydalanma durumunu belirler. HER2 aşırı ekspresyonu, invaziv tümör hücrelerinin yüzde 30'dan fazlasının tek tip yoğun membran boyanması (IHC 3+) veya HER2/CEP17 (sentromerik prob kromozom 17) oranının ≥ 2.0 olması ile tanımlanan floresan in situ hibridizasyon ile HER2 gen amplifikasyonunun gösterilmesi sonucu saptanır.

2.3.2.2. Tanı Sonrası Değerlendirmede Görüntülemenin Rolü

Yeni tanı almış meme kanseri olan hastalarda, ileri veya metastatik hastalığı tespit etmek için aşağıdaki endikasyonlar dahilinde görüntüleme yöntemleri kullanılır:

- Lokalize kemik ağrısı veya alkalin fosfataz yüksekliği mevcut olan hastalar için kemik taraması yapılır. Kemik taraması negatifse ve klinik şüphe devam etmekteyse, semptomatik alana yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri, yüksek alkalin fosfataz, karın ağrısı veya muayenesinde anormal bulgusu olan hastalar için karın ve pelvis yönlük bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirme yapılır. Abdomen MRG veya ultrason, değerlendirilecek spesifik semptomla ilgili olarak diğer alternatifler arasındadır. Yaygın metastatik hastalık için tüm vücut taraması gerekiyorsa, pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) ile değerlendirme yapılabilir.
- Akciğer şikayetleri (örn. öksürük veya hemoptizi) ile başvuran hastalar için, akciğer grafisi iyi bir alternatif olmasına rağmen, detaylı inceleme açısından toraks BT taraması yapılabilir.
- Evre IIIA veya daha ileri hastalığı olan hastalar için, semptom durumuna bakılmaksızın, tüm vücut PET-BT'si veya alternatif olarak kemik taramasına ilaveten toraks, abdomen ve pelvis BT taraması yapılmalıdır. İnflamatuvar meme kanseri olan hastalar, hangi evrede olurlarsa olsun, bu ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir(27).

2.3.2.3. İntramammarian Lenf Nodlarının Önemi

Meme kanserli hastaların yaklaşık olarak yüzde 1 ile 28'inde patolojik boyutta intramammarian lenf düğümleri saptanır(28,29). Benign lenf nodları sıklıkla metastatik veya infiltratif intramammarian lenf nodlarından mamografik veya sonografik görünüşleri ile ayırt edilebilir, ancak kesin değerlendirme için genellikle histopatolojik inceleme gerekir(30). İntramammarian lenf nodu metastazlarının varlığı, tümör boyutuna ve aksiller düğüm durumuna bağlı olarak hem evre I meme kanseri olanlarda hem de evre II hastalığı olanlarda daha kötü prognoza sebep olmaktadır(29).

2.4. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri, Amerikan Ortak Kanser Komitesi ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin Tümör, Lenf Nodları ve Metastazlar (TNM) sınıflandırma sistemine göre evrelendirilir. 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren kabul gören TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı anatomik evre gruplarını (Tablo 2) ve biyobelirteç testlerini içeren prognostik evre gruplarını içermektedir.

TNM sisteminde hastalara cerrahi öncesi bir klinik evrelendirme (cTNM) yapılır. Cerrahiden sonra patolojik evrelendirme (pTNM) yapılır. Neoadjuvan tedavi gören hastalar için son patolojik evre y harfi (ypTNM) ile belirtilir.

Patolojik evrelemenin genellikle klinik evrelemeden daha doğru olduğu kabul edilmektedir. Fakat, klinik evreleme, özellikle neoadjuvan tedavi ile ilgili olarak ilk tedavi önerilerinde bulunmak ve klinik çalışmalar için uygunluğu belirlemek açısından önem arz etmektedir.

2.4.1. Primer Tümör

Primer tümör sınıflandırması için tanımlama, klinik veya patolojik olarak değerlendirilmesi farketmeksizin aynıdır. Evrelemenin klinik mi yoksa patolojik kriterlere mi dayandığını belirtmek için cT veya pT ifadesi kullanılır. Varsa patolojik sınıflandırma tercih edilir.

2.4.1.1. Primer Tümörün Sınıflandırılması

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: En büyük boyutta tümör ≤ 20 mm

- T1mic: En büyük tümör boyutu ≤ 1 mm olan mikroinvaziv tümör
- T1a: Tümör boyutu >1 mm ancak en büyük boyutu ≤ 5 mm
- T1b: Tümör boyutu >5 mm ancak en büyük boyutu ≤ 10 mm
- T1c: Tümör boyutu >10 mm ancak en büyük boyutu ≤ 20 mm

T2: Tümör boyutu >20 mm ancak en büyük boyutu ≤ 50 mm

T3: Tümör boyutu >50 mm

T4: Göğüs duvarına ve/veya cilde (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) doğrudan yayılan herhangi bir boyuttaki tümör. Tek başına dermis invazyonu T4 olarak nitelendirilmez.

- T4a: Göğüs duvarı tutulumu mevcut ama pektoralis kas tutulumu yoktur.
- T4b: İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (portakal kabuğu görünümü)
- T4c: Hem T4a hem de T4b
- T4d: İnflamatuvar karsinom

2.4.2. Bölgesel Lenf Nodları

Bölgesel lenf nodlarının durumu, erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Fizik muayenede metastatik lenf nodları genellikle palpe edilemez ve reaktif lenf nodları metastaz ile karıştırılabilir. Bundan dolayı fizik muayene aksiller lenf nodlarının durumunu belirlemek için hassas ve güvenilir bir yöntem değildir. Klinik palpasyonun pozitif prediktif değeri yüzde 61 ile 84 arasında değişirken, negatif prediktif değeri sadece yüzde 50 ile 60'tır(31,32).

Lenf nodu sınıflandırma kriterleri, lenf nodlarının klinik veya patolojik olarak değerlendirilmesine göre farklılık gösterir. Ayrımı yapmak için cN veya pN tanımlaması kullanılır. Varsa patolojik sınıflandırma tercih edilir.

Bölgesel lenf nodları arasında aksiller, intramammarian ve supraklaviküler lenf nodları bulunur. Servikal veya karşı taraf aksiller lenf nodları dahil olmak üzere diğer herhangi bir lenf noduna metastaz, uzak metastaz (M1) olarak değerlendirilir.

2.4.2.1. Bölgesel Lenf Nodlarının Klinik Sınıflandırılması

cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (örneğin; daha önce çıkarılmış)

cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)

cN1: Aynı taraf seviye I ve II aksiller bölgede hareketli metastatik lenf nodları

cN2: Aynı taraf seviye I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fikse lenf nodları ya da klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda aynı taraftaki intramammarian lenf nodlarında metastaz

- cN2a: Aynı taraf seviye I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fikse veya diğer yapılara fikse olmuş lenf nodu metastazı
- cN2b: Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda yalnızca aynı taraf intramammarian lenf nodlarına metastaz

cN3: Aynı taraf seviye I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklaviküler lenf nodu metastazı (seviye III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

- cN3a: Aynı taraf infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
- cN3b: Aynı taraftaki internal mammaryan lenf nodlarına ve aksiller lenf nodlarına metastaz
- cN3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

2.4.2.2. Bölgesel Lenf Nodlarının Patolojik Sınıflandırılması

pNx: Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları (örneğin daha önce çıkarılmış veya patolojik çalışma amacıyla çıkarılmamış)

pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı. İTH 0.2 mm'den küçük tek tümör hücreleri veya hücre kümeleri

olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle saptanır, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.

- pN0(i-): Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, negatif İHK
- pN0(i+): Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, pozitif İHK
- pN0(mol-): Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, negatif moleküler tetkikler (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- pN0(mol+): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif moleküler tetkikler (reverse transcriptase polymerase chain reaction)

pN1: Mikrometastazlar veya 1-3 aksiller lenf nodundaki metastazlar ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan mikro veya makrometastazları olan klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı

- pN1mi: Mikrometastaz (sayısı 200'den fazla ve/veya >0.2 mmden büyük olup 2 mm'den küçük hücreler)
- pN1a: En az bir tanesi 2.0 mm'den büyük olan, 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz varlığı
- pN1b: Aynı taraf internal mammarian sentinel lenf nodlarında metastaz varlığı
- pN1c: pN1a ve pN1b' nin birlikte olması

pN2: 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz olması veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmadan klinik olarak tespit edilen internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı

- pN2a: 4-9 adet aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2.0 mm'den büyük tümör varlığı)
- pN2b: Aksiller lenf nodunda metastaz olmadan klinik olarak tespit edilen internal mammarian lenf nodunda metastaz varlığı

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (seviye III); veya bir ya da daha fazla seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak

tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan internal mammarian lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve üçten fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz varlığı

- N3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf düğümünde metastaz (en az birinde 2.0 mm'den büyük tümör varlığı); veya infraklaviküler (seviye III) lenf düğümlerinde metastaz
- pN3b: Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve üçten fazla aksiller lenf nodunda metastaz
- pN3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

2.4.3. Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok

1. cM0(i+): Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücrelerinin varlığı

M1: Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak tespit edilen 0.2 mm'den büyük uzak metastaz varlığıdır.

Tablo 2: AJCC UICC 8. Baskı Meme Kanseri TNM Anatomik Evrelemesi

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

2.5. Meme Kanserinde Tedavi

2.5.1. Cerrahi Tedavi

Erken evre meme kanserinin küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. En çok kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Meme koruyucu cerrahi gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Mastektomi yapılan olgular ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular karşılaştırıldığında yaşam süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(33,34). Metastatik kanserlerde ise yaklaşım palyatiftir. Fakat, seçilmiş vakalarda meme kanserinin soliter organ metastazlarında ilk tedavi yaklaşımının metastazektomi olması yönündeki düşünceler gittikçe önem kazanmaktadır(35,36).

2.5.1.1. Radikal Mastektomi

Tüm meme dokusu, pektoralis major ve minör kası ile birlikte aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. Günümüzde uygulama alanı olan bir tedavi seçeneği değildir.

2.5.1.2. Modifiye Radikal Mastektomi

 lk olarak 1948’de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır(37). Pektoralis majör ve minor kasları korunurken seviye 1 ve 2 aksiller lenf nodu diseksiyonu ile birlikte tüm meme dokusu ve pektoralis majör kasının fasyası çıkarılır. Rekonstrüksiyon için

uygun olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, morbiditenin düşük olması, ameliyat süresinin kısa olması sebebiyle radikal mastektomiye tercih edilmektedir.

Modifiye radikal mastektomi endikasyonlarını inceleyecek olursak;

- 1- Evre I-II tümörlerde,
- 2- Evre III tümörlerde,
- 3- Büyük tümör, fakat küçük memeye sahip olanlarda,
- 4- Hastanın tercih etmesi durumunda,
- 5- Tümörün yaygın intraduktal komponentinin olması,
- 6- Radyoterapiye kontrendike bir durumun olması,
- 7- Tümörün 5 cm'den büyük olması,
- 8- Memeye daha önceden radyoterapi uygulanmış olması,
- 9- Ciddi kollajen bir hastalığın varlığı,
- 10- Multifokal, multisentrik lezyonların olması ve mamografide diffüz mikrokalsifikasyonların bulunduğu durumlarda modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir.

2.5.1.3. Meme Koruyucu Cerrahi

Meme koruyucu cerrahi (MKC), memenin bütünlüğünün korunması ve tümörlü dokunun çevredeki sağlam dokuyla beraber çıkarılması işlemidir. Meme koruyucu cerrahi lumpektomi, segmental mastektomi, kadranektomi ve tilektomi tekniklerinin hepsini kapsayan ortak bir isimdir.

Lumpektomi: Kanser dokusu en az 2 mm'lik temiz bir cerrahi sınır elde etmeye yetecek kadar normal görünümlü meme dokusuyla beraber çıkarılır.

Segmentel Mastektomi: Tümör dokusu ve üzerindeki küçük deri parçası ile etrafında sağlam cerrahi sınır sağlayacak meme dokusunun çıkarılmasıdır.

Kadranektomi: Tümörün yer aldığı meme kadranının üzerindeki deri ve altındaki pektoral fasya ile birlikte çıkarılmasıdır.

Tilektomi: Kitlenin etrafındaki meme dokusuyla birlikte geniş bir şekilde çıkarılmasıdır.

Meme koruyucu cerrahinin gelişmesindeki en önemli sebep, mastektominin hastalar tarafından istenmemesi olmuştur. Hem sistemik tedavi ve radyoterapideki gelişmeler, hem de erken tanı oranının artışı ile meme koruyucu cerrahi tedaviye uygun vakaların oransal olarak artışı söz konusudur. MKC yapılmış tüm hastalarda memeye postoperatif radyoterapi yapılması standart bir uygulamadır. MKC sonrası radyoterapinin sağkalım ve lokal kontrole olan faydası randomize çalışmalarla gösterilmiştir(38,39).

2.5.2. Radyoterapi

Erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde radyoterapinin önemli bir yeri bulunmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrol hem de genel sağkalım üzerine olumlu sonuçları mevcuttur(40). MKC yapılmış tüm hastalarda memeye postoperatif radyoterapi yapılması standart bir uygulamadır. Sadece MKC uygulanmış erken evre meme kanserli randomize olmayan vakaları içeren serilerde radyoterapi almayanlarda meme içi nüks oranı % 10– 54 arasında değişmekteyken, bu oran radyoterapi uygulanmış serilerde % 0-20 arasında değişmektedir(39,41). Cerrahi uygulanamayan erken evre meme kanserli hastalarda cerrahiye alternatif olarak radikal radyoterapi uygulanmaktadır. Metastatik meme kanserinde gereklilik halinde palyatif amaçlı olarak toraks duvarına, aksiller bölgeye veya supraklaviküler fossaya radyoterapi uygulanabilir. Palyatif amaçlı uygulanan bu radyoterapi genellikle ülser, kanayan açık yaralar içindir fakat ağrı palyasyonu amacıyla da uygulanabilmektedir. Metastatik meme kanserli hastalarda beyin ve kemik metastazlarına yönelik tedavinin esas kısmını da radyoterapi oluşturmaktadır.

4 ve daha fazla lenf nodu metastazının olması, T3-T4 veya Evre III tümör varlığı, pozitif cerrahi sınır varlığı, aksillada ekstrakapsüller yayılım varlığı, gross rezidüel hastalık varlığı, pektoral fasya invazyonunun olması, yetersiz aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılması cerrahi sonrası radyoterapi endikasyonlarını oluşturur(42,43).

2.5.3. Hormonal Tedavi

Hormon reseptör pozitifliği mevcut olan metastatik hastalarda antiöstrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin inhibe edilmesi ile yüzde 60-70 oranında tümör

yanıtı alınabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar Tamoksifen, Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogları ve aromataz inhibitörleridir. Menopoz öncesi dönemde hormon reseptörü pozitif olan hastalarda adjuvan tedavide ve metastatik hastalıkta tamoksifen ve GnRH analoglarının etkinliği gösterilmiştir. Menopoz sonrası dönemde ise aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, eksemestan) ve tamoksifen tercih edilebilmektedir. Menopoz sonrası hastalarda aromataz inhibitörleri gerek metastatik hastalıkta ve gerek de adjuvan tedavide tamoksifenden daha etkin görünmektedir(44).

Son yıllarda hormon pozitif meme kanserinin tedavisinde yeni gelişmeler olmuştur. CDK 4/6 inhibitörleri; hücre döngüsü üzerinden antitümöral etkinlik gösteren ilaçlar kullanıma girmiştir. Ribosiklib, palbosiklib, abemasiklib bu grupta bulunan ilaçlar olup, klasik hormonal tedavilerle kombine kullanılmaktadırlar.

2.5.4. Anti-HER2 Antikor Tedavisi

HER2 pozitif hastalarda kanser diğer hastalara göre daha agresif seyretmektedir, ayrıca hastaliksız sağkalım da daha kısadır(45). Anti-HER2 tedavilerin kullanıma girmesiyle prognozda düzelme sağlanmıştır. Trastuzumab, HER2 proteinine karşı geliştirilen ve bu amaçla ilk FDA onayı almış monoklonal antikordur(46). Bu amaçla kullanılan diğer ajanlar pertuzumab, trastuzumab-DM1 ve lapatinibtir.

Trastuzumab: HER-2 (+) meme kanseri tedavisi için FDA onayı almış ilk ilaç olan Trastuzumab, HER-2/neu proteinine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. 1998 yılında FDA tarafından metastatik meme kanserli hastalarda kullanımı onaylanmıştır. 2005 yılında ise adjuvan tedavide kullanımı uygun görülmüştür. Trastuzumab HER-2/neu reseptörüne bağlandıktan sonra hücre siklusunun G1 fazında tutulmasını sağlayıp proliferasyonu azaltır, apoptozisi indükler ve vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu azaltıp anjiogenezi baskılar. Bu sayede anti-tümör etkisi ortaya çıkar(47). Konjestif kalp yetmezliği şeklinde ortaya çıkan kardiyotoksisite trastuzumabın en önemli toksisitesi olup reversibldir. Tek ajan olarak kullanıldığında kardiyotoksisite insidansı % 1,4 civarında iken, özellikle antrasiklinlerle birlikte kullanıldığında bu oran anlamlı şekilde artış göstermektedir(48–50). Bundan dolayı trastuzumabın kardiyotoksisite insidansının fazla artmadığı taksanlarla kombine edilerek kullanımı daha çok tercih

edilmektedir(50,51). İleri evre meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda tek başına trastuzumab kullanımının %11-15 civarında tedavi yanıt oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir(52,53). Ayrıca, kemoterapi ile birlikte kullanılması sonucu elde edilen sağkalım oranlarının tek başına kemoterapi alan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Pertuzumab: HER2 üzerinde trastuzumabtan farklı bir epitopa bağlanan ve trastuzumaba karşı önemli bir direnç mekanizması olduğuna inanılan HER2:HER3 heterodimerlerinin oluşumunu bloke eden bir monoklonal antikordur. 2013 yılında FDA, HER2 pozitif lokal ileri, inflamatuvar veya erken evre (2 cm'den büyük veya lenf nodu pozitif) meme kanseri olan hastalar için pertuzumab ve trastuzumabın kombinasyonuna onay vermiştir.

Trastuzumab-DM1: Trastuzumab emtansin (T-DM1); trastuzumab ile mikrotübül inhibitörü olan sitotoksik ajan emtansinin (DM1) oluşturduğu bir antikor-ilaç konjugatıdır(54). Bu konjugat, DM1'in HER2 pozitif kanser hücrelerine etkili bir şekilde girebilmesini sağlamaktadır.

Lapatinib: Hem HER2'yi hem de epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) etkileyen, oral olarak kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Lapatinib ile kapesitabin kombinasyonu HER2 aşırı eksprese eden metastatik meme kanserinin tedavisi için onaylanmıştır(55). Lapatinib, EGFR eksprese eden hücreleri radyasyona duyarlı hale getirmektedir. Bununla birlikte, ciltteki EGFR ekspresyonu sebebiyle cilt toksisitesine neden olabilmektedir(56,57).

Bu ajanların dışında meme kanserinde çeşitli endikasyonlarla FDA onayı bulunan birçok antiHER2 tedavi ajanı (trastuzumab derukstekan, neratinib, tucatinib, margetuksimab) bulunmaktadır.

2.5.5. Kemoterapi

2.5.5.1. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapinin amacı, klinik ve radyolojik olarak görülmeyen mikroskobik hastalığı yok etmektir. Adjuvan tedavi uygulamalarında günümüzde iki önemli grubun önerileri rehber olarak kullanılmaktadır(44,49). St Gailen Konsensüsü tümör ve hasta özelliklerine göre risk gruplarını belirlemiştir ve orta-yüksek riskli gruplara adjuvan tedavi önermektedir(44). National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) farklı olarak aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER2 pozitif ve triple negatif hastalar için 0,6 cm'den büyük tümörü olan ve ER, PR pozitif ve HER2 negatif hastalar için 0,6 cm'den büyük tümörü ve rekürrens skoru yüksek olanlara adjuvan kemoterapi önermektedir(49).

Meme kanserinin tedavisinde genel yaklaşım, doksorubisin ve siklofosfamid (AC) sonrasında paklitaksel veya dosetakseli içeren taksan bazlı tedavinin verilmesidir. Bu rejime üstünlüğü kanıtlanmamış olsa da, antrasiklin içermeyen rejimler bazı hasta grupları için tercih edilebilir. Kardiyak hastalık öyküsü, ileri yaş, toraksa radyoterapi öyküsü, kemoterapinin endike olduğu düşük riskli hastalığı olan ve antrasiklin bazlı tedavi sonucunda oluşacak riskleri kabul etmeyen hastalara dosetaksel ve siklofosfamid (TC) tedavisi önerilmektedir. Taksan bazlı rejimlerde periferik nöropati ve alerjik reaksiyon gelişmesi durumunda ise siklofosfamid, metotreksat ve florourasil tedavileri alternatif olabilmektedir.

2.5.5.2. Neoadjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi, cerrahi tedaviden önce meme kanserinin sistemik tedavisini ifade eder. Metastatik olmayan, invaziv meme kanseri için verilen tüm sistemik tedaviler uzak nüks riskini azaltmayı hedeflerken, ameliyattan önce uygulanmasının nedeni tümörün evresini küçültmek ve tedaviye cevap hakkında bilgi sağlamaktır. Tümörün evresinin düşürülmesi, mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi uygulanabilecek hastalarda meme rekonstrüksiyonu ile ilişkili risklerden kaçınmak, kozmetik sonuçları iyileştirmek ve lenfödem gibi cerrahi sonrası komplikasyonları azaltmak dahil olmak üzere meme ve/veya aksillada daha az kapsamlı cerrahiye olanak sağlar(58–60).

Bazı hormon reseptörü pozitif hastalarda hormon tedavisi kullanılabilse de, lokal ileri hormon reseptörü pozitif hastalığı olanlar da dahil olmak üzere çoğu hastada kemoterapi standart neoadjuvan yaklaşım olmaya devam etmektedir. HER2 pozitif olan hastalar, neoadjuvan kemoterapilerinin tamamı veya bir kısmı ile eş zamanlı olarak bir veya daha fazla HER2 hedefli ajan almalıdır.

Adjuvan tedavide kullanılan rejimler neoadjuvan tedavide de kullanılmaktadır. HER2 negatif hastalara doksorubisin, siklofosfamid gibi antrasiklin bazlı kemoterapiler veya dosetaksel, siklofosfamid gibi antrasiklin içermeyen rejimler

uygulanabilir. HER2 pozitif hastalar için, kemoterapi rejimine HER2'ye yönelik bir ajan (trastuzumab ve/veya pertuzumab) eklenmelidir.

2.5.5.3. Palyatif Tedaviler

Metastatik evredeki hastalara tedavi palyatif amaçla uygulanır. Palyatif amaçlı kombine tedaviler yanında monoterapi protokolleri de uygulanır. Kombine kemoterapi uygulamalarının genellikle tek ajan uygulamalarına üstünlüklerinin bulunmadığı gösterilmiştir(51,61). Ancak yaygın visseral metastazı olan semptomatik hastalarda kombinasyon kemoterapi rejimlerinin tercih edilmesi önerilir.

Hormon reseptör pozitif metastatik meme kanserli hastalarda endokrin tedavi ilk seçenektir. Premenopozal dönemde LHRH agonist ve antagonistleri, postmenopozal dönemde ise aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol ve eksemestan) östrojeni bloke eden ajanlar olarak kullanılabilir. Bunların haricinde direkt olarak östrojen reseptörünü hedefleyen tamoksifen ve fulvestrant tercih edilebilir. Bununla birlikte HER2 pozitif hastalara HER2'ye yönelik tedavi de verilmelidir.

Metastatik meme kanserinin postmenopozal tedavisinde CDK 4/6 (siklin bağımlı kinaz) inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib) ve aromataz inhibitörü kombinasyonu tercih edilmelidir. Bu kombinasyon ile tek ajan aromataz inhibitörü tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kombine tedavinin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir(62,63).

Hormon duyarlı premenopozal metastatik meme kanserinde tamoksifen, ovaryan ablasyon veya bu iki tedavinin kombinasyonu tercih edilebilir. GnRH agonistlerinin tamoksifen ile kombinasyonunun, tek başına GnRH agonisti tedavisine göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(64).

Hormon reseptörü negatif ya da hormona dirençli vakalarda, multipl visseral organ metastazı ve kansere bağlı ciddi semptomların varlığında sistemik kemoterapiler önerilmektedir. Sistemik kemoterapide ardışık tek ajan ya da kombine tedavi seçenekleri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kombine tedavilerin ardışık tek ajan tedavilere göre sağkalımı artırmadığı ve toksisite artışına yol açtığı görülmüştür(65).

HER2 pozitif metastatik meme kanserinde ise tek ajan trastuzumabın etkinliği ispatlanmıştır(49). Trastuzumab'a dirençli vakaların tedavisinde ise lapatinib veya pertuzumab tercih edilebilir. HER2 pozitif metastatik hastalıkta yeni gelişmeler ile çok sayıda tedavi ajanı (trastuzumab emtansin, trastuzumab derukstekan, neratinib, tucatinib, margetuksimab) kullanıma girmiştir. Ancak şu an için ülkemiz şartlarında bu ajanların bazılarının ulaşım sınırlıdır.

Ayrıca, bevacizumab ile yapılan çalışmalarda, paklitaksel ile kombinasyonunun tek ajan paklitaksele göre progresyona kadar geçen sürede anlamlı artış sağladığı gösterilse de sağkalıma katkısı bulunmamaktadır(66).

Kemik metastazı bulunan hastalara osteoklast inhibitörleri (bifosfanatlar veya RANKL inhibitörü olan denosumab) verilmelidir. Bu ajanların kırık oluşumu, kemiğe yönelik ameliyat veya radyoterapi ihtiyacı, spinal kord basısı ve malign hiperkalsemi gibi durumların riskini azalttığı gösterilmiştir.

2.6. Serbest Radikaller

Biyolojik sistemde meydana gelen radikaller organik veya inorganik moleküller halinde bulunurlar. Ortaklanmamış elektron bulunduran atom, atom grubu veya moleküller, serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Diradikal yapısındaki oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine rağmen serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer(67).

2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri

Organizmada geçiş metallerini (Cu^{+2} ve Fe^{+2} gibi metaller) içeren enzimler aracılığıyla moleküler oksijene tek elektron transferi sonucunda oksidasyon reaksiyonları ortaya çıkar. Moleküler oksijen, diradikal yapısına bağlı olarak yüksek derecede reaktif oksijen türleri oluşturma eğilimindedir(67). Süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\bullet-}$) oksijenin bir elektron almasıyla oluşur. Eğer iki elektron transfer edilirse meydana gelen ürün hidrojen peroksittir (H_2O_2). Hidrojen peroksit radikal bileşiği olmamasına rağmen kuvvetli bir oksidan maddedir. İki elektron alabilir ve güçlü sitotoksik maddelere dönüşme özelliğine sahiptir. Ferro demirin (Fe^{+2}) üçüncü

elektronunun hidrojen perokside transfer edilmesi sonucu su ve hidroksil radikali oluşur. Hidroksil ($\bullet\text{OH}$) radikali en güçlü serbest radikaldır(68).

2.6.2. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller çeşitli dış kaynaklı etkenlerle oluşabildiği gibi organizmada normal fizyolojik durumlarda gerçekleşen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında da oluşabilmektedir. Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki grupta incelenebilir(69).

2.6.2.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Normal şartlar altında metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller ortaya çıkmaktadır. Serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyellerinin olmasına rağmen, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bu maddelerin varlığı şarttır. Reaktif oksijen türleri, hücrede aralıksız bir şekilde üretilmektedir. Kullandığımız oksijenin yaklaşık % 3-5'i serbest oksijen radikaline çevrilir(67,70). Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşturur.

Mitokondriyal elektron transport sistemi fizyolojik koşullar altında serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Endoplazmik retikulumda ve nükleer membranlarda bulunan sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak birçok substratı oksitler. Peroksizomlar güçlü hidrojen peroksit kaynağıdır.

Araşidonik asit metabolizması, hemoglobin gibi metalloproteinler, monoaminler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipidlerinin otooksidasyonu, fagositoz, glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NAD(P)H oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidaz gibi enzimlerin katalizlediği oksidan reaksiyonlar diğer başlıca endojen serbest radikal kaynaklarıdır(69,70).

2.6.2.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Ekzojen sebeplere bağlı olarak da serbest radikaller oluşabilir. Bazı yabancı toksik maddeler hücrede serbest radikal oluşumunu artırmaktadır. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikallerin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan aktiviteyi baskırlar. Serbest radikal oluşumunun ekzojen

kaynakları arasında sigara, alkol, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, güneş ışınları, ilaçlar, X-ışınları hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler başlıcalarıdır. Ağır bedensel aktivitede de oksijen kullanımındaki artışa bağlı olarak radikal oluşumu artmaktadır(69).

2.6.3. Serbest Radikallerin Etkileri

Oksijen radikalleri fazla miktarda olmadıkça patolojik etkileri başlamaz. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşikleriyle tepkimeye girerek hücrede işlev bozukluğuna yol açarlar(71).

Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücrede hasar meydana gelir. Meydana gelen bu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (şekil 4). Ateroskleroz, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, preeklampsi, maligniteler, alkolik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur(67).



Şekil 4: Serbest radikallerin etkileri

2.6.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu engelleyen veya geciktirebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanır. Hücre metabolizması esnasında oluşan serbest radikaller, antioksidan savunma sistemleri ile sınırlandırılır.

Sonuç olarak antioksidan savunma sistemleri serbest radikallerin düşük veya sabit konsantrasyonlarda kalmalarını sağlar(72,73). Antioksidan mekanizmalar başlıca iki şekilde etki göstermektedir:

1. Serbest radikal oluşumunun engellenmesi

- Başlatıcı reaktifleri uzaklaştırıcı etki
- Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etki
- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

- Toplayıcı etki
- Bastırıcı etki
- Zincir kırıcı etki
- Onarıcı etki

Antioksidanlar, yapılarına göre enzimatik ve non-enzimatik, fonksiyonlarına göre; radikal oluşumunu engelleyen ve radikallerin dokulardaki etkilerini engelleyen, bulundukları yere göre ise; intrasellüler ve ekstrasellüler olarak gruplara ayrılabilirler(70,74).

2.6.4.1. Enzimatik Antioksidanlar ve Etkileri

Süperoksit dismutaz: $O_2^{\bullet-}$ anyonunun detoksifikasyonunu sağlar.

Katalaz: Yüksek konsantrasyonda H_2O_2 detoksifikasyonunu sağlar.

Glutasyon peroksidaz: Düşük konsantrasyonda H_2O_2 detoksifikasyonunu sağlar.

Glutasyon redüktaz: Okside glutasyonun indirgenmesinde rol alır.

Mitokondrial sitokrom oksidaz: Radikal oluşumunun önlenmesinde rol alır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz: $NADP^+$ 'ın $NADPH$ 'a dönüşmesini sağlar.

2.6.4.2. Nonenzimatik Antioksidanlar ve Etkileri

α - tokoferol: Lipit peroksidasyon zincirinin kırılmasında rol alır.

β -karoten: Radikallerin tutulmasını ve singlet oksijeninin baskılanmasını sağlar.

Melatonin: •OH ve O₂•- tutulmasını sağlar.

Askorbik asit: E vitamininin rejenerasyonunu ve •OH ve •O₂ tutulmasını sağlar.

Ürat: Radikalleri tutar ve metal bağlanmasında rol alır.

Glukoz: •OH tutar.

Bilirubin: Peroksil radikalini tutar.

Sistein: Elektron vererek organik moleküllerin indirgenmesini sağlar.

Seruloplazmin: Bakırı bağlar ve O₂•- detoksifikasyonunu sağlar.

Albumin: LOOH ve HOCl tutar, hem ve bakırın bağlanmasını sağlar.

Transferrin: Dolaşımdaki demiri bağlar.

Ferritin: Dokudaki demiri bağlar.

Laktoferrin: Düşük pH'da demiri bağlar.

Haptoglobulin: Hemoglobini bağlar.

Hemopeksin: Hem bağlar.

Koenzim Q10: ETS'de gerekli bir kofaktördür.

α-lipoik asit: •OH, singlet oksijen, NO tutar.

Ürik asit: •OH, peroksil, singlet oksijen tutulması

Kreatin: Mitokondri biyoenerjitiklerinin korunmasında rol alır(67,70,71,75).

2.6.5. Tiyo-Disülfid Homeostasisi

Tiyoller; sülfhidril grubu içeren ve antioksidan olarak önemli görevleri olan bileşiklerdir. Biyolojik önemi olan başlıca tiyo bileşikleri tablo 3'te gösterilmiştir. Glutatyonun %90'ından fazlası redükte halde hücre içinde bulunur ve vücutta en çok görülen tiyo bileşiktir. İntrasellüler redükte tiyo havuzunun %70'ini protein tioller oluşturur. Plazmadaki ana tiyodisülfid redoks havuzu, sistein(CyS)-sistin(CySS) çiftidir, diğer düşük molekül ağırlıklı plazma tiyolleri sisteinilglisin ve homosisteindir. Plazmada en çok bulunan tiyo %75'i redükte yapıda olan albümindir(76). Birçok tiyo sülfhidril grubu içermesine rağmen sadece sistein (ekstrasellüler ortamda) ve glutatyon (intrasellüler ortamda) redoks dengesinde

dikkate alınır(77). Disülfid konsantrasyonu, tiyollerdeki karşılıklı değişikliklerle ilişkili olarak değişiklik göstermektedir(76).

Tablo 3: Biyolojik önemi olan ana tiol bileşikleri

Sınıf	Tür	Örnek
Düşük molekül ağırlıklı tioller	Küçük bileşikler	Sistein Sisteamin Asetil-KoA Hidrojen sülfid
	Peptitler	Glutasyon Sisteinilglisin
Thiol proteinleri	Tiyolle regüle sinyal proteinleri	Kinazlar Fosfatazlar Transkripsiyon faktörleri
	Tiyol depo proteinleri	Albümin
	Profesyonel tiyol redoks proteinleri	Glutasyon peroksidazlar Peroksiredoksinler Glutasyon transferazlar Tiyoredoksinler (Trx) Protein disülfid izomerazlar

Thioller antioksidan bileşiklerdir ve tiol-disülfid değişimi ile intrasellüler redoks tamponu etkisi oluştururlar; plazmadaki tiol-disülfid çiftleri arasındaki değişimler dinamik ve hızlı regülasyon sağlayarak oksidatif yükün radikal olmayan mekanizmalarının esas hedefi olarak rol alırlar(78). Oksidatif stres altında protein Cys rezidülerinin reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONS) tarafından oksidasyonu ile oluşan bileşikler, komşu tiyollerle etkileşerek molekül içi veya moleküller arası disülfid bağlarının ya da düşük molekül ağırlıklı tiyollerle kovalent disülfid bağlarının (S-S) oluşmasına sebep olmaktadır. İki yönlü olan bu reaksiyon tiyosülfat redüktaz enzimiyle gerçekleşen, vücuttaki önemli bir antioksidan sistem mekanizmasıdır(79,80). Bu oksidatif tiyol modifikasyonları reversibl olup, bu sayede dinamik tiol-disülfid homeostasisi sağlanır(81,82).

Dinamik tiol-disülfid homeostasisinin antioksidan, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli yeri vardır(83,84). Antioksidan sistemde görev alan tiol-disülfid homeostasisinin bozulması ve oksidoredüktaz enzim düzeylerinin azalmasının bakterilerin virülansını etkilediği ve böylece enfeksiyonların daha kolay meydana geldiği öne sürülmüştür. Ayrıca ankilozan

spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, böbrek yetmezliği ve maligniteler gibi kronik enflamasyonla giden birçok hastalıkta da tiyoldisülfid homeostasisinin bozulduğu gösterilmiştir(85–89).

Okside ve redükte thiol havuzu seviyelerini etkileyen durumlar; thiol-disülfid değişim oranları, reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından thiol oksidasyon oranları ve olası onarım süreçleri, ekstrasellüler enzimatik glutatyon yıkım oranları, plazma ve hücreler arasında taşınma oranları, albümin ve redükte glutatyon (GSH) gibi thiol bileşiklerinin karaciğerden salınım ile böbrekten atılım oranları ve intrasellüler metabolizmadır(90).

Erel ve Neşelioğlu, dinamik tiyol/disülfid homeostasisinin değerlendirilmesinde yeni bir yöntem geliştirip; native thiol [-SH], dinamik disülfid [-S-S-], toplam thiol [(-SH) + (-S-S-)], disülfid/native thiol [(-SS-/-SH)], disülfid/toplam thiol [-SS-/(-SH+SS-)], native thiol/toplam thiol [-SH/(-SH+SS-)] parametrelerini içeren bir çalışma yapmışlardır. Bu yöntemin öncesinde plazma/serum dinamik disülfid seviyelerinin ölçülebildiği otomatize kolometrik bir yöntem bulunmamaktaydı ve çalışmalarda GSH/GSSG ve Cys/CySS redoks parametreleri hücresel düzeyde ve plazma düşük molekül ağırlıklı tiyollerinin tiyol disülfid seviyeleri ölçülebilmekteydi. Yeni bulunan bu yöntemle ayrı ayrı değerlendirilebilen native thiol, okside olmamış fonksiyonel thiol grubu içeren molekülleri kapsarken; total thiol düzeyleri ise native ve okside tiyollerin toplamını kapsamaktadır. Diğer parametreler bu ölçümlerin oranıyla hesaplanmaktadır(79). Native thiol/total thiol oranı düşük, disülfid oranları yüksek saptanan durumlarda oksidatif stres mevcuttur(77).

Ön çalışmalar neticesinde disülfid düzeyleri; sigara kullanımı, diyabet, obezite, pnömoni gibi dejeneratif hastalıklarda daha yüksek olup, multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri ve renal kanser gibi proliferatif hastalıklarda ise daha düşük seviyede tespit edilmiştir(79).

2.6.6. Thioldisülfid homeostasisi ve kanser ilişkisi

Serbest oksijen radikallerinin kanser etyopatogenezindeki rolü deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. ROS, mitokondride meydana gelen aerobik solunum da dahil olmak üzere çeşitli metabolik yollarla oluşmaktadır(91). ROS, birçok hücresel fonksiyon ile enzimatik reaksiyonun düzenlenmesinde önemli

bir göreve sahiptir. Ancak ROS seviyesi fizyolojik sınırın üzerine çıktığında, hücresel savunma sistemi ve redoks homeostazının bozulmasına sebep olur. Bu durum kontrolsüz hücre büyümesi ve karsinogenez ile sonuçlanır(92,93).

Meme kanserli hastalardaki tiol düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, düşük moleküler ağırlıklı tiol düzeyleri ve toplam tiol düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır(94). Bu çalışmanın sonucunda, meme kanserli hastaların tiol düzeylerindeki değişikliğin, peroksinitrit gibi ROS tarafından indüklenen nitrasyon sürecinin bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür(95).



3. MATERYAL VE METOT

Prospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışmaya 15.04.2021-30.09.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji polikliniğine başvurmuş yeni tanı meme kanseri tanılı 40 kadın hasta ile herhangi bir komorbiditesi olmayan 33 sağlıklı kadın birey dahil edildi.

Tanı aşamasında ve tedavi öncesinde hastalara ait klinik bilgiler, demografik özellikler (yaş, boy, kilo, alışkanlıklar, komorbidite, performans durumu, aile öyküsü, tümörün evresi) ve rutin tetkikleri (hemogram, ALT, AST, bilirubin, laktat dehidrogenaz) hastane kayıt sistemi kullanılarak elde edilmiştir.

Sağlıklı bireylerden ilk değerlendirme sırasında, hastalardan kemoterapi öncesi thioldisülfid düzeylerinin çalışılması amacıyla 8 saat açlık sonrası biyokimya tüpüne birer tüp venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 10 dakika 1500 rpm de santrifüj edilerek serum ve plazma kandan ayrıştırıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine alınarak -80 °C’de saklandı. Ayrıca hasta grubunun fat mass oranlarını ölçmek amacıyla tanita ölçümü yapılmış olup sağlıklı bireylerden thioldisülfid dışında tetkik bakılmamıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Herhangi bir evrede meme kanseri tanısı alan ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış olan 18 yaş üzeri kadın hastalar,
2. Thioldisülfid için kan örneği alındığı dönemde meme kanserine yönelik henüz opere olmamış erken evre meme kanserli hastalar,
3. Ciddi komorbid hastalıkları olmayan ve performansı iyi olan (ECOG PS $\leq$ 2) hastalar,
4. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllüler için; 18 yaş üzeri kadın olup, akut veya kronik bir rahatsızlığının [aktif enfeksiyon veya kronik enfeksiyon, ilaç kullanımı, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları ve diyabet gibi] ve herhangi bir kanser öyküsünün olmamasına dikkat edilmiştir. Ayrıca kontrol

grubunun yaş, cinsiyet, sigara ve diğer madde kullanım öyküleri ile demografik verilerinin hasta grubu ile benzer olmasına dikkat edilmiştir.

3.2. Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Thiol-Disülfid Ölçümü

Serum native tiyol (NT), total tiyol (TT) ve disülfid seviyesi ($\mu\text{mol} / \text{L}$), Erel ve Neşelioglu tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemde öncelikle sodyum borohidrat ile dinamik disülfid bağları redükte edilerek serbest fonksiyonel thiol grupları ekstrakte edilir. Kullanılmamış sodyum borohidrat, DTNB (5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit)'nin ek redüksiyonunu engellemek için ortamdan formaldehit ile uzaklaştırılır. Total thiol düzeyi modifiye Ellman reaktifi ile oluşturduğu kromojen bileşiğin 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplanır. Native thiol düzeyi modifiye bir Ellman reaktifi kullanılarak ölçülür. Total thiol ile native thiol düzeyleri farkının yarısı disülfid bağı miktarını verir. Bu ölçümlerden disülfid/native thiol, disülfid/total thiol ve native thiol/total thiol oranları hesaplanır(79).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında native thiol, total thiol, disülfid, disülfid/native thiol, disülfid/total thiol, native thiol/total thiol ve iskemik modifiye albümin (İMA) değerleri bakılmıştır.

3.4. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 249/2021 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından imzalı onam formu alınmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplardaki verilerin normal dağılıma uygun olduğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılan

parametreler ortalama ve standart sapma ile belirtildi. Normal dağılmayan parametrelerin ise median, minimum ve maksimum değerleri belirtildi. Univariant analizde independent-t testi, anova testi ve lineer regresyon uygulandı. Anova testinde anlamlı ilişki saptanan parametreler arasında post hoc analiz yapıldı ve yöntem olarak Tamhane yöntemi kullanıldı. Multivariant analizde ise çoklu regresyon uygulandı ve yöntem olarak Backward yöntemi kullanıldı. Thiol-disülfid düzeyleri açısından anlamlı cut off değeri saptanması için roc analizi yapıldı. Tüm testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanserli hasta grubundan 40 ve sağlıklı kontrol grubundan 33 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin hepsi kadın cinsiyetli kişilerdir. Hastaların tümör lokalizasyonu incelendiğinde tümör 13 (%32) hastada sağ memede, 25 (%62,5) hastada sol memede olup, 2 (%5) hastada ise bilateral tümör mevcuttu.

Hormon reseptör durumuna göre incelendiğinde 8 (%20) hastada ER negatif saptanmış olup; 32 (%80) hastada pozitif saptanmıştır, 11 (%27,5) hastada PR negatifliği mevcut olup; 29 (%72,5) hastada pozitif saptanmıştır. HER2 durumu açısından toplamda 21 (%60) hasta negatif saptanmış olup; bunların 17'si (%42,5) negatif, 3'ü (%7,5) 1+, 4'ü de 2+ olmasına rağmen FISH negatif saptanan kişilerdir. HER2 pozitifliği tespit edilen 16 (%40) hastanın 3'ü (%7,5) 2+ olup FISH pozitif olan, 13'ü (%32,5) ise 3+ saptanan kişilerdir (Tablo 5).

Bu veriler neticesinde subtiplendirme yapılan hastaların 6 (%15) tanesi luminal A, 14 (%35) tanesi luminal B, 16 (%40) tanesi HER2 pozitif, 4 (%10) tanesi de triple negatif olarak belirlenmiştir (Tablo 4).

Hastaların 13'ünde (%32,5) ailede malignite öyküsü mevcutken, 27'sinde (%67,5) aile öyküsü saptanmadı. Komorbiditeler açısından incelendiğinde hasta grubunda 30 (%75) hastanın eşlik eden bir hastalığı yokken; 6 (%15) hastada hipertansiyon, 2 (%5) hastada astım, 2 (%5) hastada da hipotiroidi mevcuttu. Hastaların 27'si (%67,5) premenopozal olup, 13'ü (%32,5) postmenopozaldi. 15 (%37,5) hastanın sigara içme öyküsü mevcut olup, 25 (%62,5) hastada sigara öyküsü bulunmamaktaydı. İlk tanı anındaki performans skorları göz önüne alındığında 30 (%75) hasta ECOG 0, 9 (%22,5) hasta ECOG 1, 1 (%2,5) hasta ise ECOG 2 skora sahipti. Klinik evrelerine göre incelendiğinde 2 (%5) hasta evre 1, 20 (%50) hasta evre 2, 11 (%27,5) hasta evre 3, 7 (%17,5) hasta ise evre 4 metastatik saptandı. Tanı, evrelendirme ve değerlendirmeler sonrası 28 (% 70) hastaya neoadjuvan, 5 (%12,5) hastaya operasyon sonrası adjuvan, 7 (%17,5) hastaya da metastatik hastalık tanısı ile palyatif tedavi verildi (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların klinik özelliklerinin sıklık ve dağılımı

Klinik Özellik (n=40)		Sayı	Yüzde
Tümör Lokalizasyonu	Sağ	13	32,5
	Sol	25	62,5
	Bilateral	2	5
Aile Öyküsü	Yok	27	67,5
	Var	13	32,5
Komorbidite	Yok	30	75
	HT	6	15
	Astım	2	5
	Hipotirodi	2	5
Menopoz Durumu	Premenopoz	27	67,5
	Postmenopoz	13	32,5
Sigara Öyküsü	Yok	25	62,5
	Var	15	37,5
Performans Skoru	ECOG 0	30	75
	ECOG 1	9	22,5
	ECOG 2	1	2,5
Klinik Evre	1	2	5
	2	20	50
	3	11	27,5
	4(Metastatik)	7	17,5
Subtip	Luminal A	6	15
	Luminal B	14	35
	HER2 pozitif	16	40
	Triple negatif	4	10
Tedavi Türü	Neoadjuvan	28	70
	Adjuvan	5	12,5
	Palyatif	7	17,5

Tablo 5: Hastaların hormon reseptör durumu dağılım ve sıklığı

RESEPTÖR	RESEPTÖR DURUMU	FISH	SAYI	YÜZDE
ER	-		8	20
	+		32	80
PR	-		11	27,5
	+		29	72,5
HER2	-		17	42,5
	1+		3	7,5
	2+	FISH-	4	10
		FISH+	3	7,5
	3+		13	32,5

Evre 4 metastatik hastalar metastaz yeri açısından değerlendirildiğinde; hastaların tamamında iskelet sistemi metastazı mevcuttu. Bunun yanında 5 (%71,4) hastada akciğer, 3 (%42,8) hastada karaciğer, 1 (%14,2) hastada beyin ve 1 (%14,2) hastada da surrenal metastaz mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6: Metastatik hastalarda metastaz yerleri ve sıklıkları

Metastaz Yeri	Sayı	Yüzde
İskelet Sistemi	7	100
Akciğer	5	71,4
Karaciğer	3	42,8
Beyin	1	14,2
Surrenal	1	14,2

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını yaş, native thiol, total thiol, disülfid, disülfid/native thiol, disülfid/total thiol, native thiol/total thiol oranı ve İMA değerleri açısından karşılaştırdık. Belirtilen parametrelerin her iki gruba ait ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük ve en büyük değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Parametre	Grup	Mean	Median	St. Sapma	Min.	Max.	P
Yaş	Hasta grubu	45,37	44,00	10,02	29,00	70,00	0,05
	Kontrol grubu	39,66	39,00	12,37	20,00	67,00	
Native Thiol	Hasta grubu	421,94	441,70	96,87	205,40	612,30	0,060
	Kontrol grubu	461,30	464,20	74,87	198,10	607,30	
Total Thiol	Hasta grubu	462,45	475,45	100,2	240,80	657,50	0,038
	Kontrol grubu	507,28	508,30	75,72	251,50	649,30	
Disülfid	Hasta grubu	20,25	22,32	5,94	6,80	33,25	0,018
	Kontrol grubu	22,99	22,25	3,56	17,60	34,20	
Disülfid/ Native Thiol Oranı	Hasta grubu	5,00	4,78	1,78	1,76	9,02	0,671
	Kontrol grubu	5,18	4,98	1,69	3,31	13,48	
Disülfid/ Total Thiol Oranı	Hasta grubu	4,50	4,36	1,46	1,70	7,64	0,638
	Kontrol grubu	4,65	4,53	1,26	3,11	10,62	
Native Thiol/ Total Thiol Oranı	Hasta grubu	90,99	91,27	2,92	84,71	96,59	0,638
	Kontrol grubu	90,68	90,93	2,52	78,77	93,78	
İMA	Hasta grubu	0,81	0,81	0,05	0,73	1,01	0,016
	Kontrol grubu	0,73	0,75	0,19	0,39	1,05	

Hasta grubunun yaş ortalaması 45,37 (ortanca yaş 44) ve standart sapma 10,02 olarak tespit edildi. En küçük hasta yaşı 29 olup en büyük hasta 70 yaşındaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 39,66 (ortanca yaş 39) ve standart sapma 12,37 olarak tespit edildi. En küçük kişi 20 yaşında olup en büyüğü 67 yaşındaydı. İki grup yaş açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,05$).

Hastaların native thiol düzeylerinin ortalaması 421,94 (ortanca değer 441,70) ve standart sapma 96,87'di. En küçük native thiol değeri 205,40 olup en büyük değer 612,30'du. Kontrol grubunun native thiol düzeylerinin ortalaması 461,30 (ortanca değer 464,20) ve standart sapma 74,87'ydı. Kontrol grubu için en küçük native thiol değeri 198,10 olup en büyük değer 607,30'du. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,060$).

Hastaların total thiol düzeylerinin ortalaması 462,45 (ortanca değer 475,45) ve standart sapma 100,2'ydı. En küçük total thiol değeri 240,80 olup en büyük değer 657,50'ydı. Kontrol grubunun total thiol düzeylerinin ortalaması 507,28 (ortanca değer 508,30) ve standart sapma 75,72'ydı. Kontrol grubu için en küçük total thiol değeri 251,50 olup en büyük değer 649,30'du. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,038$).

Hastaların disülfid düzeylerinin ortalaması 20,25 (ortanca değer 22,32) ve standart sapma 5,94'tü. En küçük disülfid değeri 6,80 olup en büyük değer 33,25'ti. Kontrol grubunun disülfid düzeylerinin ortalaması 22,99 (ortanca değer 22,25) ve standart sapma 3,56'ydı. Kontrol grubu için en küçük disülfid değeri 17,60 olup en büyük değer 34,20'ydı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,018$).

Hastaların disülfid/native thiol oranı ortalaması 5 (ortanca değer 4,78) ve standart sapma 1,78'di. En küçük disülfid/native thiol oranı 1,76 olup en büyük oran 9,02'ydı. Kontrol grubunun disülfid/native thiol oranı ortalaması 5,18 (ortanca değer 4,98) ve standart sapma 1,69'du. Kontrol grubu için en küçük disülfid/native thiol oranı 3,31 olup en büyük oran 13,48'di. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,671$).

Hastaların disülfid/total thiol oranı ortalaması 4,50 (ortanca değer 4,36) ve standart sapma 1,46'ydı. En küçük disülfid/total thiol oranı 1,70 olup en büyük oran 7,64'tü. Kontrol grubunun disülfid/total thiol oranı ortalaması 4,65 (ortanca değer

4,53) ve standart sapma 1,26'ydı. Kontrol grubu için en küçük disülfıt/total tiol oranı 3,11 olup en büyük oran 10,62'ydi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,638$).

Hastaların native tiol/total tiol oranı ortalaması 90,99 (ortanca değer 91,27) ve standart sapma 2,92'ydi. En küçük native tiol/total tiol oranı 84,71 olup en büyük oran 96,59'du. Kontrol grubunun native tiol/total tiol oranı ortalaması 90,68 (ortanca değer 90,93) ve standart sapma 2,52'ydi. Kontrol grubu için en küçük native tiol/total tiol oranı 78,77 olup en büyük oran 93,78'di. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,638$).

Hastaların İMA değerlerinin ortalaması 0,81 (ortanca değer 0,81) ve standart sapma 0,05'ti. En küçük İMA değeri 0,73 olup en büyük değer 1,01'di. Kontrol grubunun İMA değerlerinin ortalaması 0,73 (ortanca değer 0,75) ve standart sapma 0,19'du. Kontrol grubu için en küçük İMA değeri 0,39 olup en büyük değer 1,05'ti. İki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,016$).

Native tiol, total tiol, disülfıt ve İMA değerlerinin fat mass yüzdesi, vücut kitle indeksi(VKİ) ve yaş ile korelasyonuna ait veriler tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Tiyoldisülfıt düzeyleri ile fat mass, VKİ ve yaş arasındaki korelasyon tablosu

		Fatmass yüzdesi	VKİ	Yaş
Native tiol	r	-0,389	-0,410	-0,257
	p	0,013	0,009	0,028
Total Tiol	r	-0,392	-0,412	-0,251
	p	0,012	0,008	0,032
Disulfit	r	-0,140	-0,136	-0,021
	p	0,388	0,403	0,863
IMA	r	0,313	0,264	-0,052
	p	0,049	0,099	0,662

r: Pearson korelasyon katsayısı

Native tiol ile fat mass yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup orta düzeyde negatif korelasyon görülmüştür ($p=0,013$, $r= -0,389$). Native tiol ile VKİ arasında yapılan değerlendirmede anlamlı ilişki mevcut olup orta düzeyde negatif korelasyon görülmüştür ($p=0,009$, $r= -0,410$). Yaş ile native tiol arasındaki ilişkiye

bakıldığında anlamlı ilişki mevcut olup, zayıf negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,028$, $r= -0,257$).

Total tiol ile fat mass yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup orta düzeyde negatif korelasyon görülmüştür ($p=0,012$, $r= -0,392$). Total tiol ile VKİ arasında yapılan değerlendirmede anlamlı ilişki mevcut olup orta düzeyde negatif korelasyon görülmüştür ($p=0,008$, $r= -0,412$). Yaş ile total tiol arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı ilişki mevcut olup, zayıf negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,032$, $r= -0,251$).

Yapılan değerlendirmede disülfid düzeyleri ile fat mass yüzdesi ($p=0,388$), VKİ ($p=0,403$) ve yaş ($p=0,863$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İMA düzeyleri ile fat mass yüzdesi arasında yapılan incelemede anlamlı ilişki saptanmış olup orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,049$, $r=0,313$). İMA düzeyi ile yaş ($p=0,662$) ve VKİ ($p=0,099$) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hasta grubunun tiyol disülfid düzeylerinin klinik özellikleriyle ilişkisini değerlendirmek için multivariant ve univariant analizler yapıldı. Tablo 9 ve tablo 10'da native tiol ile ilgili univariant ve multivariant analiz sonuçları görülmektedir.

Tablo 9: Native tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz

Klinik parametre		N	Mean	St. sapma	Min	Max	P	Unstandardize Beta	R Square
Menopoz Durumu	Premenopoz	13	446,88	89,21	205,4	598,5	0,017		
	Postmenopoz	27	370,13	94,58	231,2	612,3			
Sigara Öyküsü	Yok	15	407,71	98,26	205,4	612,3	0,235		
	Var	25	445,66	92,88	292,6	598,5			
Evre	1	2	399,55	12,65	390,6	408,5	0,131		
	2	20	437,14	22,96	292,6	612,3			
	3	11	446,50	19,41	320,4	514,5			
	4	7	346,32	41,28	205,4	468,1			
Subtip	Luminal A	6	461,8	126,3	231,2	612,3	0,238		
	Luminal B	14	444,5	95,0	292,6	598,5			
	HER2	16	404,1	88,3	205,4	514,5			
	Triple Negatif	4	354,3	62,3	300,2	441,5			

Kororbidite	Yok	30	427,58	91,82	205,4	612,3	0,597		
	HT	6	375,41	131,1	231,2	579,9			
	Astım	2	430,55	130,6	338,2	522,9			
	Hipotiroidi	2	468,35	6,29	463,9	472,8			
Fatmass yüzdesi							0,013	-3,402	0,151
VKİ							0,009	-6,902	0,168
Hasta Yaşı							0,028	-2,007	0,066

Tablo 10: Native tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz

Klinik Parametre	Unstandardize B	P	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	Adjusted R Square
VKİ	-6,173	0,014	-10,994	-1,352	0,234
Menopoz durumu	-66,825	0,026	-125,329	-8,320	

Hastalar menopoz durumuna göre incelendiğinde premenopozal olan 13 hastanın native tiol ortalaması 446,88, standart sapma 89,21, en küçük native tiol düzeyi 205,4, en büyük değer ise 598,5 bulundu. Postmenopozal dönemde olan 27 hastanın ise native tiol ortalaması 370,13, standart sapma 94,58, en küçük native tiol düzeyi 231,2, en büyük değer ise 612,3 bulundu. Univariant analiz p değeri 0,017 bulundu. Yapılan multivariant analizde ise unstandardize beta değeri -66,825, p değeri 0,026 [%95 GA (-125,329)-(-8,320)] bulunmuş olup sonuç olarak premenopozlu hastalarda native tiol düzeyi daha yüksek bulundu ve menopoz durumuyla native tiol arasında anlamlı ilişki saptandı.

Klinik evrelere göre native tiol düzeyleri incelendiğinde; evre 1 hastalarda native tiol ortalaması 399,55, standart sapma 8,950, en küçük native tiol düzeyi 390,6, en büyük değer ise 408,5 bulundu. Evre 2 hastalarda native tiol ortalaması 437,14, standart sapma 22,96, en küçük native tiol düzeyi 292,6, en büyük değer ise 612,3 bulundu. Evre 3 hastalarda native tiol ortalaması 446,50, standart sapma 19,41, en küçük native tiol düzeyi 320,4, en büyük değer ise 514,5 bulundu. Evre 4

hastalarda native thiol ortalaması 346,32, standart sapma 41,28, en küçük native thiol düzeyi 205,4, en büyük değer ise 468,1 bulundu. Univariant analiz p değeri 0,131 bulundu. Sonuç olarak native thiol düzeyleri ile klinik evreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Native thiol düzeylerinin moleküler subtiplerle ilişkisi incelendiğinde luminal A olan hastaların native thiol ortalaması 461,68, standart sapma 126,3, en küçük native thiol düzeyi 231,2, en büyük değer 612,3 saptandı. Luminal B olan hastaların native thiol ortalaması 444,5, standart sapma 95,0, en küçük native thiol düzeyi 292,6, en büyük değer 598,5 saptandı. HER2 pozitif olan hastaların native thiol ortalaması 404,1, standart sapma 88,3, en küçük native thiol düzeyi 205,4, en büyük değer 514,5 saptandı. Triple negatif olan hastaların native thiol ortalaması 354,3, standart sapma 62,3, en küçük native thiol düzeyi 300,2, en büyük değer 441,5 saptandı. Yapılan analizler neticesinde native thiol düzeyi ile moleküler subtipler arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,238$).

Univariant analizde native thiol total düzeyi ile sigara öyküsü ($p=0,235$) ve komorbidite durumu ($p=0,597$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Fatmass yüzdesi ile native thiol arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,013 bulunmuştur (unstandardize beta= -3,402, R square= 0,151).

VKİ ile native thiol arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,009 bulunmuştur (unstandardize beta= -6,902, R square= 0,168). Yapılan multivariant analizde ise unstandardize beta değeri -6,173, p değeri 0,014 [%95 GA (-10,994)-(-1,352)] saptanmıştır. Sonuç olarak bu iki parametre arasında anlamlı ilişki mevcut olup VKİ düşük olan hastalarda native thiol düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların yaşları ile native thiol düzeyleri arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,028 bulunmuştur (unstandardize beta= -2,007, R square= 0,066).

Hasta grubunun total thiol düzeyleri ile klinik özelliklerinin ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan multivariant ve univariant analizler tablo 11 ve tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Total tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz

Klinik Özellik		N	Mean	St. sapma	Min.	Max.	P	Unstandardize Beta	R Square
Menopoz Durumu	Premenopoz	13	487,58	92,85	240,8	637,7	0,020		
	Postmenopoz	27	410,24	98,15	263,5	657,5			
Sigara Öyküsü	Yok	15	447,84	103,0	240,8	657,5	0,239		
	Var	25	486,80	93,81	341,0	637,7			
Evre	1	2	449,85	5,444	446,0	453,7	0,213		
	2	20	477,37	107,4	320,9	657,5			
	3	11	483,20	68,39	365,6	555,6			
	4	7	390,81	115,9	240,8	513,3			
Subtip	Luminal A	6	503,4	131,1	263,5	657,5	0,164		
	Luminal B	14	488,6	95,2	341,0	637,7			
	HER2	16	444,4	91,8	240,8	557,5			
	Triple Negatif	4	381,2	59,8	320,9	463,8			
Komorbidite	Yok	30	467,43	96,67	240,8	657,5	0,675		
	HT	6	418,45	133,8	263,5	625,1			
	Astım	2	479,95	124,6	391,8	568,1			
	Hipotiroidi	2	502,20	5,23	498,5	505,9			
Fatmass yüzdesi							0,012	-3,553	0,154
VKİ							0,008	-7,183	0,170
Hasta Yaşı							0,032	-2,026	0,063

Tablo 12: Total tiol düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz

Klinik Parametre	Unstandardize B	P	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	Adjusted R Square
VKİ	-6,452	0,013	-11,460	-1,444	0,229
Menopoz durumu	-66,968	0,032	-127,737	-6,199	

Hastalar menopoz durumuna göre incelendiğinde premenopozal olan 13 hastanın total tiol ortalaması 487,58 olup standart sapma 92,58, en küçük total tiol düzeyi 240,8, en büyük değer ise 637,7 bulundu. Postmenopozal dönemde olan 27 hastanın ise total tiol ortalaması 410,24, standart sapma 98,15, en küçük total tiol düzeyi 263,5, en büyük değer ise 657,5 bulundu. Univariant analiz p değeri 0,020 bulundu. Yapılan multivariant analizde ise unstandardize beta değeri -66,968, p değeri 0,032

[%95 GA (-127,737)-(-6,199)] bulunmuş olup sonuç olarak premenopozlu hastalarda total tiol düzeyi daha yüksek bulundu ve menopo  durumuy a total tiol arasında anlamlı ilişki saptandı.

Klinik evrelere göre total tiol düzeyleri incelendiğinde; evre 1 hastalarda total tiol ortalaması 449,85, standart sapma 5,444, en küçük total tiol düzeyi 446,0, en b   k değer ise 453,7 bulundu. Evre 2 hastalarda total tiol ortalaması 477,37, standart sapma 107,4, en küçük total tiol düzeyi 320,9, en b   k değer ise 657,5 bulundu. Evre 3 hastalarda total tiol ortalaması 483,20, standart sapma 68,39, en küçük total tiol düzeyi 365,6, en b   k değer ise 555,6 bulundu. Evre 4 hastalarda total tiol ortalaması 390,81, standart sapma 115,9, en küçük total tiol düzeyi 240,8, en b   k değer ise 513,3 bulundu. Univariant analiz p değeri 0,213 bulundu. Sonuç olarak total tiol düzeyleri ile klinik evreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Total tiol düzeylerinin moleküler subtiplerle ilişkisi incelendiğinde luminal A olan hastaların total tiol ortalaması 503,4, standart sapma 131,1, en küçük total tiol düzeyi 263,5, en b   k değer 657,5 saptandı. Luminal B olan hastaların total tiol ortalaması 488,6, standart sapma 95,2, en küçük total tiol düzeyi 341,0, en b   k değer 637,7 saptandı. HER2 pozitif olan hastaların total tiol ortalaması 444,4, standart sapma 91,8, en küçük total tiol düzeyi 240,8, en b   k değer 557,5 saptandı. Triple negatif olan hastaların total tiol ortalaması 381,2, standart sapma 59,8, en küçük total tiol düzeyi 320,9, en b   k değer 463,8 saptandı. Univariant analiz p değeri 0,164 bulundu. Sonuç olarak total tiol düzeyi ile moleküler subtipler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Univariant analizde total tiol total düzeyi ile sigara   k  s  (p=0,239) ve komorbidite durumu (p=0,675) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Fatmass yüzdesi ile total tiol arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,012 bulunmuştur (unstandardize beta= -3,553, R square= 0,154).

VK  ile total tiol arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki mevcut olup p değeri 0,008 bulunmuştur (unstandardize beta= -7,183, R square= 0,170). Yapılan multivariant analizde ise unstandardize beta değeri -6,452, p değeri 0,013 [%95 GA (-11,460)-(-1,444)] saptanmıştır. Sonuç olarak bu iki

parametre arasında anlamlı ilişki mevcut olup VKİ düşük olan hastalarda total tiol düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastaların yaşları ile total tiol düzeyleri arasında yapılan univariant analizde bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,032 bulunmuştur (unstandardize beta= -2,026, R square= 0,063).

Hasta grubunun disülfid düzeyleri ile klinik özelliklerinin ilişkisini incelemek amacıyla yapılan multivariant ve univariant analizler tablo 13 ile tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Disülfid düzeyi ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz

Klinik Parametre		N	Mean	St. sapma	Min.	Max.	P
Menopoz Durumu	Premenopoz	13	20,35	6,06	6,80	33,25	0,885
	Postmenopoz	27	20,05	5,91	8,40	27,70	
Sigara Öyküsü	Yok	15	20,06	6,35	6,80	33,25	0,796
	Var	25	20,57	5,39	8,40	28,60	
Evre	1	2	25,15	3,60	22,60	27,70	0,361
	2	20	20,11	6,27	6,80	31,85	
	3	11	18,35	5,58	8,40	23,00	
	4	7	22,24	5,63	16,15	33,25	
Subtip	Luminal A	6	20,87	3,28	16,15	24,00	0,083
	Luminal B	14	22,02	5,16	6,80	28,60	
	HER2	16	20,16	6,50	8,40	33,25	
	Triple Negatif	4	13,47	6,10	9,80	22,60	
Kororbidite	Yok	30	19,92	6,57	6,80	33,25	0,567
	HT	6	21,51	2,82	16,15	24,20	
	Astım	2	24,70	2,96	22,60	26,80	
	Hipotiroidi	2	16,92	0,53	16,55	17,30	

Tablo 14: Disülfid düzeyi ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz

Klinik Parametre	Unstandardize B	P	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	Adjusted R Square
Subtip	-1,986	0,067	-4,118	0,147	0,085

Disülfıt düzeyi ile klinik parametreler arasındaki ilişki univariant analiz ile değeriendirildiğinde; menopoz durumu (p=0,885), sigara öyküsü (p=0,796), evre (p=0,361) ve komorbidite durumu (p=0,567) ile disülfıt seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Disülfıt düzeylerinin moleküler subtiplerle ilişkisi incelendiğinde luminal A olan hastaların disülfıt ortalaması 20,87, standart sapma 3,28, en küçük disülfıt düzeyi 16,15, en büyük değeri 24,00 saptandı. Luminal B olan hastaların disülfıt ortalaması 22,02, standart sapma 5,16, en küçük disülfıt düzeyi 6,80, en büyük değeri 28,60 saptandı. HER2 pozitif olan hastaların disülfıt ortalaması 20,16, standart sapma 6,50, en küçük disülfıt düzeyi 8,40, en büyük değeri 33,25 saptandı. Triple negatif olan hastaların disülfıt ortalaması 13,47, standart sapma 6,10, en küçük disülfıt düzeyi 9,80, en büyük değeri 22,60 saptandı. Univariant analiz p değeri 0,083 bulundu. Yapılan multivariant analizde unstandardize beta değeri -1,986, p değeri 0,067 [%95 GA (-4,118)-(-0,147)] bulundu.

Tablo 15: Disülfıt ile moleküler subtipler arasındaki ilişkinin post hoc analizi

Referans Subtip	Subtip	P	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır
Luminal A	Luminal B	0,993	-6,980	4,680
	HER2 Pozitif	1,000	-5,523	6,942
	Triple Negatif	0,424	-8,216	23,016
Luminal B	Luminal A	0,993	-4,680	6,980
	HER2 Pozitif	0,949	-4,185	7,904
	Triple Negatif	0,305	-6,809	23,909
HER2 Pozitif	Luminal A	1,000	-6,942	5,523
	Luminal B	0,949	-7,904	4,185
	Triple Negatif	0,512	-8,051	21,432
Triple negatif	Luminal A	0,424	-23,016	8,216
	Luminal B	0,305	-23,909	6,809
	HER2 Pozitif	0,512	-21,432	8,051

Yapılan univariant ve multivariant analizler neticesinde disülfıt düzeyi ile moleküler subtipler arasında anlamlılık sınırına yakın ilişki saptanmıştır. Bu nedenle disülfıt düzeyleri açısından subtipler arasında anlamlı farklılık olup olmadığının

değerlendirilmesi için post hoc analiz yapıldı (tablo 15). Post hoc analiz sonrası disülfid düzeyleri açısından moleküler subtipler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta grubunun İMA düzeyleri ile klinik parametrelerin ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan univariant ve multivariant analizler tablo 16 ve tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 16: İMA düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki univariant analiz

Klinik Parametre		N	Mean	St. sapma	Min.	Max.	P	Unstandardize Beta	R Square
Menopoz Durumu	Premenopoz	13	0,80	0,06	0,73	1,01	0,329		
	Postmenopoz	27	0,82	0,04	0,75	0,89			
Sigara Öyküsü	Yok	15	0,82	0,05	0,75	1,01	0,796		
	Var	25	0,80	0,05	0,73	0,94			
Evre	1	2	0,81	0,01	0,80	0,82	0,099		
	2	20	0,80	0,05	0,73	0,94			
	3	11	0,80	0,03	0,77	0,86			
	4	7	0,86	0,08	0,77	1,01			
Subtip	Luminal A	6	0,79	0,04	0,75	0,88	0,672		
	Luminal B	14	0,81	0,05	0,73	0,94			
	HER2	16	0,81	0,06	0,75	1,01			
	Triple Negatif	4	0,84	0,01	0,83	0,86			
Kororbidite	Yok	30	0,81	0,06	0,73	1,01	0,690		
	HT	6	0,83	0,04	0,76	0,88			
	Astım	2	0,84	0,07	0,79	0,89			
	Hipotiroidi	2	0,79	0,03	0,77	0,82			
Fatmass yüzdesi							0,049*	0,002	0,098
VKİ							0,099	0,003	0,070

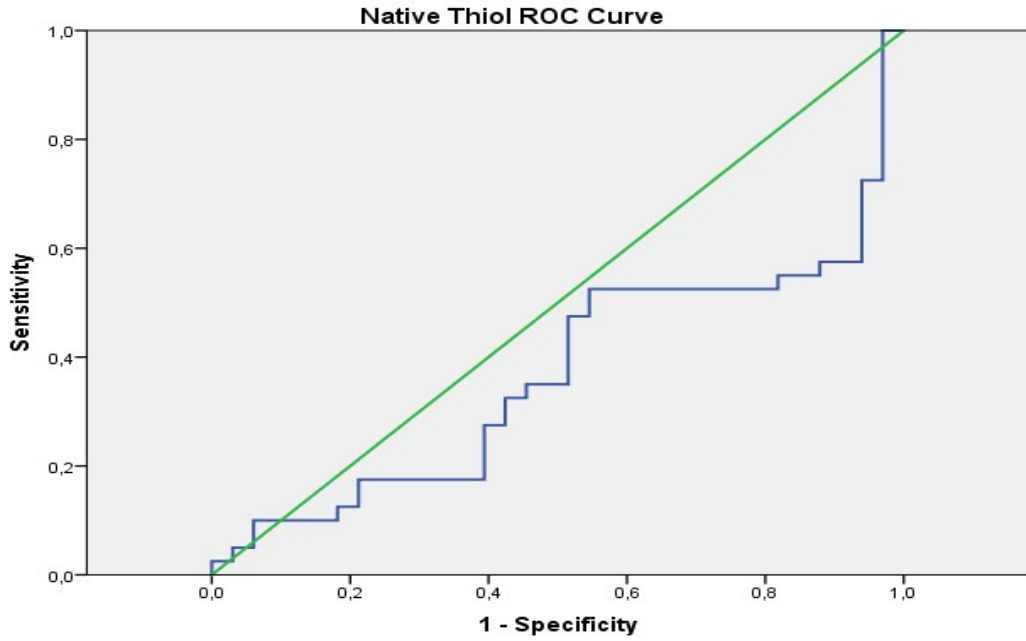
Tablo 17: İMA düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki multivariant analiz

Klinik Parametre	Unstandardize B	P	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	Adjusted R Square
Fat mass	0,002	0,061	0,000	0,003	0,121

İMA düzeyi ile klinik parametreler arasındaki ilişki univariant analiz ile değerlendirildiğinde; menopoz durumu ($p=0,329$), sigara öyküsü ($p=0,796$), evre ($p=0,099$), moleküler subtip ($p=0,672$) ve komorbidite durumu ($p=0,690$), VKİ ($p=0,099$) ile İMA seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Fatmass yüzdesi ile İMA arasında yapılan univariant çalışmada bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmış olup p değeri 0,049 bulunmuştur (unstandardize $\beta=0,002$, $R^2=0,098$). Yapılan multivariant analiz sonucunda ise bu iki parametre arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup p değeri 0,061'dir [unstandardize $\beta=0,002$, %95 GA (0,00)-(0,003)].

Native thiol düzeyinin ROC eğrisi ve bu eğrinin analizi şekil 5 ve tablo 18'de gösterilmiştir. Yapılan analizde AUC değeri 0,367, %95 GA (0,239)-(0,496) olup p değeri 0,052 bulunmuştur. Native thiol düzeyi için anlamlı cut off değeri saptanmamıştır.

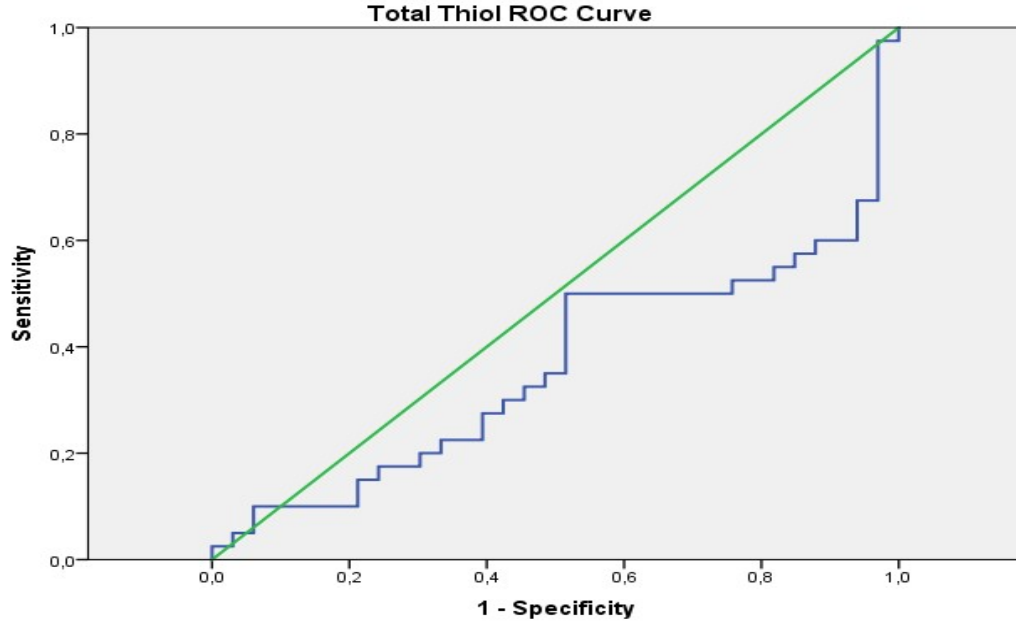


Şekil 5: Native thiol ROC eğrisi

Tablo 18: Native thiol ROC eğrisi analizi

	AUC	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	P
Native Thiol	0,367	0,239	0,496	0,052

Total thiol düzeyinin ROC eğrisi ve bu eğrinin analizi şekil 6 ve tablo 19’da gösterilmiştir. Yapılan analizde AUC değeri 0,364, %95 GA (0,236)-(0,492) olup p değeri 0,046 bulunmuştur. Sonuç olarak total thiol düzeyi için %50 sensitivite ve %49 spesifite ile 486,25 değeri cut off değeri olarak tespit edilmiştir.

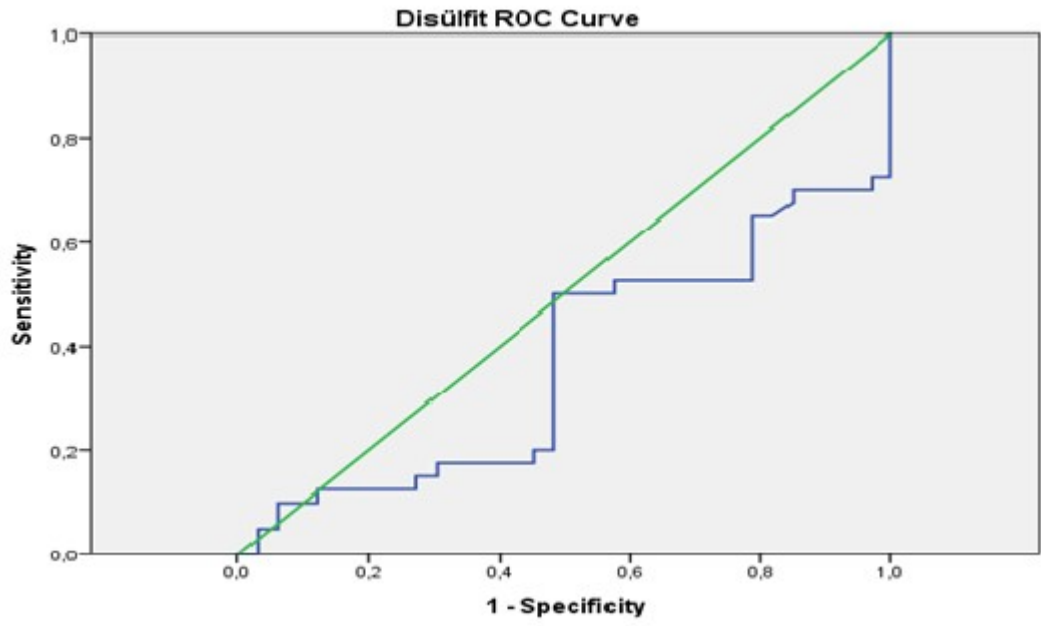


Şekil 6: Total thiol ROC eğrisi

Tablo 19: Total thiol ROC eğrisi analizi

	AUC	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	P	Cut off değeri (sensitivite-spesifite)
Total Thiol	0,364	0,236	0,492	0,046*	486,25 (%50-%49)

Disülfid düzeyinin ROC eğrisi ve bu eğrinin analizi şekil 7 ve tablo 20’de gösterilmiştir. Yapılan analizde AUC değeri 0,367, %95 GA (0,239)-(0,495) olup p değeri 0,052 bulunmuştur. Disülfid düzeyi için anlamlı bir cut off değeri saptanmamıştır.



Şekil 7: Disulfite düzeyi ROC eğrisi

Tablo 20: Disulfite düzeyi ROC eğrisi analizi

	AUC	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	P
Disulfite	0,367	0,239	0,495	0,052

5. TARTIŞMA

Serbest oksijen radikallerinin kanser etyopatogenezindeki rolü deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. ROS, mitokondride meydana gelen aerobik solunum da dahil olmak üzere çeşitli metabolik yollarla oluşmaktadır(91). ROS, birçok hücresel fonksiyon ile enzimatik reaksiyonun düzenlenmesinde önemli bir göreve sahiptir. Ancak ROS seviyesi fizyolojik sınırın üzerine çıktığında, hücresel savunma sistemi ve redoks homeostazının bozulmasına sebep olur. Bu durum kontrolsüz hücre büyümesi ve karsinogenez ile sonuçlanır(92,93).

Thioller, sülfhidril (-SH) grubu içeren ve hücrelerde herhangi bir oksidatif stresin oluşmasını önlemede önemli rolü olan organik bileşiklerdir. Thiol bileşikleri vücutta proteinlere bağlı veya indirgenmiş glutatyon şeklinde oluşan serbest formda bulunmaktadır. Tiorredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde bulunan thiol ve sistein, glutatyon peroksidaz ve glutatyon S transferaz enzimlerini aktive ederek hücreleri oksidatif strese karşı korumaktadır(96).

Thioldisülfid homeostasisinin vücutta birçok fonksiyonun (antioksidan aktivite, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite) düzenlenmesinde rolü vardır(83,84). Thioldisülfid homeostasisinin bozulması ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, böbrek yetmezliği gibi hastalıkların yanı sıra maligniteler gibi kronik inflamasyonla giden birçok hastalıkla ilişkili bulunmuştur(85–89).

Meme kanseri, dünyada akciğer kanserinden sonra en sık teşhis edilen ikinci malignitedir ve her yıl iki milyondan fazla vaka görülmektedir(1). Meme kanserinin oluşumunda genetik (BRCA1 ve BRCA2, HER-2/neu ve p53) ve genetik olmayan etkenler rol almaktadır. Meme kanserli hastaların yaşı, tümörün evresi, çapı, histolojik tipi, nükleer derecesi ve metastatik aksiller lenf nodu sayısının sağkalım ve hastalık nüksü üzerindeki etkileri bilinmektedir(97,98).

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmamızda thioldisülfid homeostasisinin meme kanserindeki klinik değerini ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini göstermeyi

amaçladık. Literatürde bu amaçla yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu durum çalışmamızı önemli kılmaktadır.

Meme kanserinin en sık görüldüğü yaş aralığı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Örneğin; ABD’de ortalama tanı yaşı 61’dir ve ortalama yaş siyahi kadınlar için (58 yaş) beyaz kadınlara (62 yaş) kıyasla daha küçüktür. Asya ve Afrika ülkelerinde tanı anında en sık görülen yaş grubu 40-50 yaş iken batı ülkelerinde 60-70 yaş olarak görülmektedir(99). Kedzierska ve arkadaşlarının Polonya’da yaptığı bir çalışmada meme kanserli hastaların yaş ortalaması 55,1 olarak görülmüştür(95). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı meme kanserli 39 hastayı içeren çalışmada hastaların yaş ortalaması 51,75 saptanmıştır(100). Bizim çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması 45,37 olup, yaş aralığı 28-70 yaş arasındadır. Ülkeler arasındaki bu farklılıkta genetik yapı, sosyokültürel farklılıklar, sağlık hizmetlerine ulaşım imkanı gibi faktörlerin etkisi rol oynamaktadır.

Eryılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan 37 meme kanserli hasta ile 31 sağlıklı gönüllüyü içeren çalışmada hasta grubunun native thiol ortalaması 350,39, total thiol ortalaması 398,04 bulunmuştur. Kontrol grubunun ise native thiol ortalaması 380,60, total thiol ortalaması 419,11 bulunmuştur. Hasta grubunda thiol düzeyleri daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(4). Kedzierska ve arkadaşları tarafından yapılan 47 meme kanserli hasta ile 55 sağlıklı gönüllüyü içeren çalışmada ise glutatyon, sistein, sisteinil glisin ve homosistein gibi thiol bileşiklerinin düzeylerine bakılmış olup hasta grubunda bu bileşiklerin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır(95). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı 39 meme kanserli hasta ile 41 sağlıklı gönüllüyü içeren çalışmada ise hasta grubunun native thiol ortalaması 262,98, total thiol ortalaması 296,01 bulunmuştur. Kontrol grubunun ise native thiol ortalaması 268,45, total thiol ortalaması 302,06 bulunmuştur. Hasta grubunda thiol düzeyleri daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(100). Bizim çalışmamızda hasta grubunun native thiol ortalaması 421,94, total thiol ortalaması 462,45 bulunmuştur. Kontrol grubunun ise native thiol ortalaması 461,30, total thiol ortalaması 507,28 bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunda thiol düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda iki grup arasında native thiol düzeyleri açısından

anlamli fark yokken($p=0,060$), total thiol düzeyleri açısından anlamli fark bulunmuştur($p=0,038$).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları disülfıt düzeyleri açısından da tetkik edildi. Hasta grubunun disülfıt düzeyi ortalaması 20,25 olup, kontrol grubunda ise disülfıt ortalaması 22,99 bulundu. Hasta grubunda disülfıt düzeyleri istatistiksel olarak anlamli bir şekilde daha dūřuk bulundu($p=0,018$). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grubunun disülfıt ortalaması 16,52 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise disülfıt ortalaması 16,81 bulunmuş olup, iki grup arasında anlamli farklılık saptanmamıştır(100). Eryılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grubunun disülfıt ortalaması 24,96 bulunmuştur. Kontrol grubunda ise disülfıt ortalaması 19,25 bulunmuş olup, iki grup arasında anlamli farklılık saptanmıştır(4).

Çalışmamızda native thiol/total thiol, disülfıt/native thiol ve disülfıt/total thiol oranları açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bu oranların ortalama değerleri her iki grupta benzer bulundu ve anlamli farklılık saptanmadı. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu oranlar iki grup arasında benzer bulunmuş olup anlamli farklılık saptanmamıştır(100). Eryılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grubunda disülfıt/native thiol ve disülfıt/toplam thiol oranları daha yüksek, native thiol/toplam thiol oranı ise daha dūřuk bulunmuş ve iki grup arasında anlamli farklılık saptanmıştır(4).

Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada İMA düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmıştır(100). Çalışmamızda ise hasta grubunun ortalaması kontrol grubundan daha yüksek bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli farklılık saptandı. İMA albüminin oksidatif olarak modifiye edilmiş formudur. Hipooksijenasyon ve artan hidroksil serbest radikalleri nedeniyle oluşan yeni bir iskemi belirtecidir. Bu iskemi belirteci, oksidatif stres koşulları altında da yükselir(101). DM, miyokard infarktüsü ve periferik vasküler hastalık gibi durumlarda hassas bir biyobelirteç olarak incelenmiştir(102). İMA dūřuk sıcaklıklara duyarlı bir yapıya sahiptir. Dūřuk sıcaklıklarda İMA düzeyleri artış gösterebilir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildiğinden İMA düzeyleri etkilenmiş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca thioldisülfid ve İMA düzeylerinin yaş, VKİ ve fatmass yüzdesi ile korelasyonunu inceledik. Analizler sonucunda native thiol ve total thiol düzeyleri ile fatmass ve vki arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon, yaş arasında negatif yönde zayıf korelasyon saptadık. Disülfid düzeyleri ile bu klinik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptamadık. İMA düzeyleri ile fatmass arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptadık. Ayrıca thioldisülfid düzeylerinin hastaların klinik özellikler ile ilişkisini univariant ve multivariant analizlerle değerlendirdik. Postmenopozal hastalarda ve VKİ yüksek olan hastalarda native thiol ve total thiol düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük saptadık. Elmas ve arkadaşları tarafından obeziteli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, disülfid/native thiol ve disülfid/total thiol oranları gibi oksidan parametreler ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Native thiol, total thiol ve native thiol/total thiol oranı gibi antioksidan parametreler ile VKİ arasında ise çalışmamızla uyumlu şekilde negatif bir korelasyon bildirilmiştir(103). Obezitenin yağ dokusu enflamasyonu sonucunda oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir. Thiol grubu içeren bileşikler oksidatif strese karşı savunmada önemli göreve sahiptir. VKİ ve fatmass yüzdesi arttıkça oluşan oksidatif stres thioldisülfid homeostasisinin bozulduğunu işaret edebilir.

Kolesnikova ve arkadaşlarının yaptığı premenopozal dönemdeki 37 hasta ile postmenopozal dönemdeki 41 hastanın antioksidan kapasitesinin karşılaştırıldığı çalışmada postmenopozal kadınların kandaki toplam antioksidan aktivitesinin premenopozal kadınlara göre % 26 azaldığı tespit edilmiştir(104). Çalışmamızda da native thiol ve total thiol gibi antioksidan parametreler postmenapozal dönemde daha düşük seviyede bulundu. Disülfid ve İMA düzeyleri ise premenopozal ve postmenopozal grupta benzer bulundu.

Çalışmamızda meme kanseri subtipleri ve klinik evreleri arasında thioldisülfid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Şimdiye kadar meme kanseri dışında akciğer kanseri, serviks kanseri ve multiple myelomada thioldisülfid dengesinde bozulma gösterilmiştir(105–107). Karsinogenez mekanizmasında ROS'un önemli bir rolü vardır. Thioldisülfid homeostasisi gibi antioksidan mekanizmaların karsinogenezi önlemede rolü büyüktür. Oksidatif stres dışında; tiyol içeren moleküllerin karaciğerden salınım miktarı, plazma kompartmanı

ile eritrositler ve endotel hücreleri arasındaki taşınma miktarı gibi thioldisülfid homeostasisini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Diğer çalışmalarla bizim çalışmamızdaki veriler bu faktörler neticesinde farklılık gösterebilir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre total thiol düzeyi için %50 sensitivite ve %49 spesifite ile 486,25 değeri cut off değeri olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızın sınırlamalarını, çalışmamızın az sayıda hasta ve kontrol grubunu içermesi, tek merkezli bir çalışma olması oluşturmaktadır.

Literatürde bu amaçla yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu durum çalışmamızı önemli kılmaktadır. Thioldisülfid homeostasisinin meme kanserli hastalardaki klinik değerini ve diğer klinik parametrelerle ilişkisini göstermek için çok merkezli ve daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*. 2020 Feb;60:14–27.
3. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):725–34.
4. Eryilmaz M, Kozanhan B, Solak I, Çetinkaya Ç, Neselioglu S, Erel Ö. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(5):1062.
5. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. :11.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34.
7. Morrow M. The Evaluation of Common Breast Problems. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 15;61(8):2371.
8. Santen RJ. Benign Breast Disorders. *N Engl J Med*. 2005;11.
9. Harrison TR, Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al., editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. 20th edition. New York Chicago San Francisco Athens London Madrid Mexico City Milan New Delhi Singapore Sydney Toronto: McGraw-Hill Education; 2018.
10. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. :34.
11. Dennis A. Solid Breast Nodules: Use of Sonography. 1995;12.
12. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *RadioGraphics*. 2006 Nov;26(6):1719–34.
13. American College of Radiology BI-RADS breast MRI reporting. *MRI-Reporting.pdf* [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/MRI-Reporting.pdf>
14. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Jul 8;100(14):8418–23.

15. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Sep 11;98(19):10869–74.
16. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Sep 2;100(18):10393–8.
17. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of Clinically Distinct Molecular Subtypes in Estrogen Receptor–Positive Breast Carcinomas Through Genomic Grade. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1239–46.
18. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1684–91.
19. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Paré L, Martinez D, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1458–67.
20. Fan C, Weigelt B. Concordance among Gene-Expression–Based Predictors for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;10.
21. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006 Dec;7(1):96.
22. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736–47.
23. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast Cancer Subtypes as Defined by the Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), and the Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) among Women with Invasive Breast Cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009 Nov;15(6):593–602.
24. O’Brien KM, Cole SR, Tse C-K, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race, and Long-Term Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010 Dec 15;16(24):6100–10.
25. Barakat RR, Markman M, Randall M, editors. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1072 p.
26. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. *Nat Cell Biol*. 2013 Feb;15(2):126–34.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer (Version 6.2020-September 8, 2020) 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

28. Upponi S, Kalra S, Poultisidis A, Bobrow L, Purushotham AD. The significance of intramammary nodes in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2001 Dec;27(8):707–8.
29. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, Krishnamurthy S, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1330–7.
30. Günhan-Bilgen I, Memiş A, Üstün E. Metastatic intramammary lymph nodes: mammographic and ultrasonographic features. *Eur J Radiol*. 2001 Oct;40(1):24–9.
31. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mittra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 1996 Apr;22(2):140–3.
32. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2007 Apr;33(3):281–4.
33. Têtu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer*. 1994 May 1;73(9):2359–65.
34. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994 May 4;86(9):705–12.
35. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30;333(22):1456–61.
36. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):974–84.
37. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948 Mar;2(1):7–13.
38. Alexanian AA, Scorpiglione N, Apolone G, Fossati R, Liberati A, Grilli R, et al. Breast cancer surgery in 30 Italian general hospitals. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 1993 Apr;19(2):123–9.
39. Fowble B, editor. *Breast cancer treatment: a comprehensive guide to management*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991. 647 p.
40. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Mar;12(3):447–53.
41. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2, tumors. In: Perez CA, Brady LW(eds). *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia:JB Lippincott; 1992.877-947;

42. Lee MC, Jagsi R. Postmastectomy radiation therapy: indications and controversies. *Surg Clin North Am*. 2007 Apr;87(2):511–26, xi.
43. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319–29.
44. Cinieri S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D’Amico M, Rizzo P, et al. Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi63–65.
45. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007 Mar;8(3):235–44.
46. Volpi A, Nanni O, De Paola F, Granato AM, Mangia A, Monti F, et al. *HER-2* Expression and Cell Proliferation: Prognostic Markers in Patients With Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2708–12.
47. Nahta R, Esteva FJ. Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett*. 2006 Feb 8;232(2):123–38.
48. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2162–71.
49. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. :8.
50. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
51. Marty M, Cогnetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265–74.
52. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2639–48.
53. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal

- antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):737–44.
54. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
 55. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533–43.
 56. Zhou H, Kim Y-S, Peletier A, McCall W, Earp HS, Sartor CI. Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-overexpressing breast cancer cell line proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Feb 1;58(2):344–52.
 57. Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2007 Mar;43(5):845–51.
 58. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814–9.
 59. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940–9.
 60. Schwartz GF, Hortobagyi GN, Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2512–32.
 61. Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jun;18(12):2385–94.
 62. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–36.
 63. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738–48.
 64. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):745–52.

65. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): Sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18_suppl):570–570.
66. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3239–47.
67. Lieberman M, Marks AD, Erden Inal M, Smith CM. Marks' temel tıbbi biyokimyası: klinik yaklaşım. Ankara: G??nes Tıp Kitabevleri; 2007.
68. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S17-21.
69. Mine Erden. Serbest Radikaller. *Türkiye Klin Tıp Bilim Derg*. 1992;12(3):201–7.
70. Jurcau A. ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA AND OXIDATIVE STRESS. 2008;(2):12.
71. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: mimoza yayınları; 1995. 1–73 p.
72. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2001 Jan;21(1):2–14.
73. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas*. 2007 Apr;28(4):R41-55.
74. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992 Nov;59(5):1609–23.
75. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995 Dec;41(12 Pt 2):1819–28.
76. Oliveira PVS, Laurindo FRM. Implications of plasma thiol redox in disease. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2018 Jun 29;132(12):1257–80.
77. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4128152.
78. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008 Oct;295(4):C849-868.
79. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014 Dec;47(18):326–32.
80. Coşkun C, Emre HÖ, Gümüş A, Uzun S, Karadağ S, Behlül A, et al. DIYABETİK VE DIYABETİK OLMAYAN KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DİNAMİK TIYOL DISÜLFİT HOMEOSTAZİ VE İLERİ PROTEİN OKSİDASYON ÜRÜNLERİ (AOPPs). :10.

81. Ulrich K, Jakob U. The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic Biol Med*. 2019 Aug 20;140:14–27.
82. Klomsiri C, Karplus PA, Poole LB. Cysteine-based redox switches in enzymes. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Mar 15;14(6):1065–77.
83. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010 Mar 15;48(6):749–62.
84. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006 Feb 28;71(5):551–64.
85. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J SCJ*. 2015 Apr;49(2):95–100.
86. Yuksel M, Ates I, Kaplan M, Alışık M, Erel Ö, Saygılı F, et al. The dynamic thiol/disulphide homeostasis in inflammatory bowel disease and its relation with disease activity and pathogenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Jun;31(6):1229–31.
87. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2000 Dec;58(6):2571–8.
88. Yucel A, Sanhal CY, Daglar K, Kara O, Uygur D, Erel O. Thiol/disulphide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. 2016 Nov;21(6):287–91.
89. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, Neselioglu S, Erel O, Tunc SE, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016 Aug 2;16(3):187–92.
90. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:244–53.
91. Alpay M, Backman LRF, Cheng X, Dukel M, Kim W-J, Ai L, et al. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 May;151(1):75–87.
92. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009 Jan;3(1):73–80.
93. Burhans WC, Weinberger M. DNA replication stress, genome instability and aging. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(22):7545–56.
94. Kędzierska M, Głowacki R, Czernek U, Szydłowska-Pazera K, Potemski P, Piekarski J, et al. Changes in plasma thiol levels induced by different phases of treatment in breast cancer; the role of commercial extract from black chokeberry. *Mol Cell Biochem*. 2013 Jan;372(1–2):47–55.

95. Kedzierska M, Olas B, Wachowicz B, Jeziorski A, Piekarski J. Relationship between thiol, tyrosine nitration and carbonyl formation as biomarkers of oxidative stress and changes of hemostatic function of plasma from breast cancer patients before surgery. *Clin Biochem.* 2012 Feb;45(3):231–6.
96. Özdemir A, Erel Ö. Thiol-Disulphide Balance: Could Be a New Marker for Thyroid Cancer? *J Cancer Ther.* 2018;09(08):598–604.
97. Cerutti PA. Prooxidant states and tumor promotion. *Science.* 1985 Jan 25;227(4685):375–81.
98. Özkan S, Büyükdogan M. Meme kanserinde prognostik faktörler: vakalarımızın retrospektik analizi. :6.
99. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2022 Feb 16]. p. 1–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301126>
100. ÖZDEMİR A, DİLLİ U. D, ÖZDEMİR D, NEŞELİOĞLU S, EREL Ö. MEME KANSERLİ HASTALARDA DİNAMİK TİYOL, DİSÜLFİT DENGESİ İLE CA-15-3 SEVİYELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ. *Kocatepe Tıp Dergisi*; 2020.
101. Yarcı Gursay A, Caglar GS, Demirtas S. Ischemia modified albumin in perinatology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar;210:182–8.
102. Hazini A, Cemek M, Işıldak İ, Alpdağtaş S, Önül A, Şenel Ü, et al. Investigation of ischemia modified albumin, oxidant and antioxidant markers in acute myocardial infarction. *Postepy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol.* 2015;11(4):298–303.
103. Elmas B, Karacan M, Dervişoğlu P, Kösecik M, İşgüven ŞP, Bal C. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers. *Anatol J Cardiol.* 2017 Nov;18(5):361–9.
104. Kolesnikova L, Semenova N, Madaeva I, Suturina L, Solodova E, Grebenkina L, et al. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2015 May;81(1):83–7.
105. Şener MU, Sönmez Ö, Keyf İA, Erel Ö, Alışık M, Bulut S, et al. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Lung Cancer. *Turk Thorac J.* 2020 Jul;21(4):255–60.
106. Guney T, Kanat İF, Alkan A, Alisik M, Akinci S, Silay K, et al. Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. *Redox Rep Commun Free Radic Res.* 2017 Nov;22(6):246–51.
107. Sezgin B, Kinci MF, Piringçi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, et al. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Nov;46(11):2423–9.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Şehit Polis Mehmet Erçin İlköğretim Okulunda 2005 yılında, lise öğrenimimi Bingöl Fen Lisesinde 2009 yılında tamamladım. 2010-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi aldım. Yaklaşık 1,5 yıl kadar Diyarbakır Kayapınar Toplum Sağlığı Merkezinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Mart 2018’den beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.