

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1.BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MEME KANSERİNİN ADİPOZ DOKUDAN SALGILANAN HORMONLARLA İLİŞKİSİ

Dr.ZEYNEP ŞAHİNER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NEŞE ERSÖZ GÜLÇELİK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA - 2017



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1.BÖLGE GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MEME KANSERİNİN ADİPOZ DOKUDAN SALGILANAN HORMONLARLA İLİŞKİSİ

Dr.ZEYNEP ŞAHİNER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NEŞE ERSÖZ GÜLÇELİK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA - 2017

ÖNSÖZ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' başladığım günden itibaren bilgi ve klinik tecrübesini her fırsatta aktararak eğitimime katkı sağlayan, tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof.Dr. Neşe Ersöz Gülçelik'e,

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyerek iç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım, Prof.Dr.Gül Gürsoy'a, Doç.Dr.Murat Kekilli'ye,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Uzm.Dr.Anara Karaca'ya,

Araştırma sürecinde desteklerinden dolayı Prof.Dr.Mehmet Ali Gülçelik'e ve Op.Dr.Giray Nevzat'a,

Kardiyoloji, Radyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıklarında rotasyoner olarak geçirdiğim toplam 8 aylık süre zarfında bilgilerinden faydalandığım kıymetli hocalarıma ve 4 yıl boyunca uyum içinde çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatımın olmazsa olmazları eşim ve meslektaşım Dr.Enes Şahiner'e, varlığını hep hissettiren ve tez sürecinin uzamasına yoğun katkıda bulunan canım kızım Nur Ebru'ya ve şu anda tam 40 günlük olan ikinci kızım Ayşe Duru'ya,bu zamana kadar üzerimde olan emekleri ve destekleri için aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Şahiner

ÖZET

Meme kanserinin adipoz dokudan salgılanan hormonlarla ilişkisi

AMAÇ: Obezitenin bazı kanser formlarıyla olan ilişkisi uzun zamandır bilinmekte olup, adipositokinlerin kanserojen olarak obezite ve kanser arasında başka bir bağlantısının olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Meme kanseri ise kadınlarda dünyada en sık görülen ve sıklığı da giderek artmakta olan ölümcül bir hastalıktır. FGF21, glukozun yağ dokusuna uptake'ini, insulin duyarlılığını arttıran ve adipositlerden salgılanan adiponektinin aracılığı ile gerçekleştirdiği hücresel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ortamda adiponektin olmazsa adipositlere glukoz uptake'ini FGF21 tek başına yapamadığı da çalışmalarda gösterilmiştir.Adiponektinin de anti inflamatuar özellikleri ile diyabet, obezite, kanser gibi kronik hastalıklardan koruduğu bilinmektedir. Bu çalışmadaki amacımız meme kanseri hastalarında FGF21 düzeylerini ölçmek ve meme kanseri ile ilişkisini göstermektir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamıza 39 yeni tanı almış meme kanseri hastası ve 39 sağlıklı birey kontrol grubu olarak katılmıştır. Hastaların yaş, VKİ, bel ve kol çevresi, diyet ve egzersiz bilgileri, menapoz durumu, komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaç gibi verileri alınmıştır. Hastaların rutin kan tetkik sırasında fazladan bir tüp kan örneği alınmıştır ve serum örneklerinden ELİSA yöntemi ile FGF-21 çalışılmıştır.

BULGULAR: Yeni tanı meme kanserli hasta grubu ve kontrol grubu demografik ve laboratuar verileri karşılaştırıldı.Kemoterapi almayan hastalar grubu preoperatif aşamada değerlendirildi.Kontrol grubu yaş ortalamaları 52,49 ±7,02 olan 39 katılımcıdan oluşturuldu. Hasta grubunda ise yaş ortalamaları 52,15 ±6,21 olan 39 katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu FGF21 ölçümleri 121,35 ±88,43 iken hasta grubunda 171 ±117,45 olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptandı (p: 0,036). Kol çevresi ölçümleri kontrol grubunda 34,15 ±6,11 iken,hasta grubunda 31,38 ±3,65 olarak ölçüldü ve anlamlı olarak farklı bulundu (p: 0,018). Kontrol ve hasta grubu VKİ'leri ve bel çevreleri benzer bulundu.Aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.AKŞ, total kolesterol, ürik asit, ldl,trigliserid, tsh, t.bilirübin, sedimentasyon, düzeyleri benzerdi.Beyaz küre, trombosit, hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

SONUÇ: FGF21’in, glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında önemli ve olumlu etkilerinin yanında kanser hücrelerinde büyümeyi yavaşlatıcı etkiler gösterebileceği ve ilerleyen zamanlarda meme kanseri tanısında biyolojik marker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.Evre ve tedavi cevabıyla ilişkisi incelendiğinde takip ve tedavide faydalı bir ajan olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: FGF21,Meme Kanseri,Obezite

ABSTRACT

Relation of breast cancer to hormones secreted from adipose tissue

OBJECTİVE: The association of obesity with certain forms of cancer has been known for a long time and attempts are being made to determine whether there is another link between adipocytokines as carcinogen and obesity and cancer.Breast cancer is the most frequent fatal disease in women and the frequency is increasing. FGF21 has been observed in cellular studies in which glucose uptake in adipose tissue is mediated by adiponectin, which increases insulin sensitivity and is secreted from adipocytes.Without adiponectin in the medium, adipocytes have also been shown to be able to perform glucose uptake by FGF21 alone. Adiponectin is also known to protect against chronic diseases such as diabetes, obesity and cancer with its anti-inflammatory properties. Our aim in this study is to measure FGF21 levels in breast cancer patients and show the relation with breast cancer.

MATERIALS and METHODS: 39 newly diagnosed breast cancer patients and 39 healthy individuals participated in the study as a control group.Data such as age, BMI, waist and arm circumference, diet and exercise information, menopausal status, comorbid diseases and medication were taken.An extra tube blood sample was taken during routine blood testing of the patients and FGF-21 was performed by ELISA method in serum samples.

RESULTS: Demographic and laboratory data were compared between the newly diagnosed breast cancer patient group and control group. Patients without chemotherapy were evaluated preoperatively. The control group consisted of 39 participants with a mean age of 52.49 ± 7.02.In the patient group, 39 participants with a mean age of 52.15 ± 6.21 were included in the study.FGF21 measurements were 121,35 ± 88,43 in the control group and 171 ± 117,45 in the patient group and significant difference was found (p: 0,036). Arm circumference measurements were 34,15 ± 6,11 in the control group and 31,38 ± 3,65 in the patient group and were significantly different (p: 0,018).The control and patient group BMI and waist circumference were similar.Fasting blood gulcose,total cholesterol, uric acid, LDL, triglyceride, TSH, T.bilirubine, sedimentation were similar. There was no significant difference between white blood cell, platelet and hemoglobin levels.

CONCLUSION: FGF21 has been shown to have significant and beneficial effects on glucose, lipid and energy metabolism as well as slowing down the growth of cancer cells and may be used as a biological marker for breast cancer later on. It is envisaged that when the relationship with stage and treatment response is examined, it can be used as a useful agent in follow-up and treatment.

Key Words: FGF21,Breast Cancer,Obesity

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLOLAR

ŞEKİLLER

1.GİRİŞ ve AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MEME KANSERİ

2.1.1.Meme Kanserinde Epidemiyoloji

2.1.2.Risk Faktörleri

2.1.3.Meme Kanserinde Prognoz

2.1.4.Adipositokinler ve Meme Kanseri İlişkisi

2.1.5.Görüntüleme

2.1.6.Tanı

2.1.7.Tedavi

2.2.OBEZİTE

2.2.1.Epidemiyoloji

2.2.2.Obezite Risk Durumu

2.2.3.Obezite Tedavisi

2.3.FGF21

2.3.1.FGF21 Farmakolojik Etkileri

2.3.2.Hepatik FGF21 Fonksiyonları

2.3.3.FGF21 ile Ketogenez Modülasyonu

2.3.4.FGF21 ve Yağ Asidi Oksidasyonu

2.3.5. FGF21 ve Büyüme Hormonu direnci

2.3.6.Adipoz Dokuda FGF21 Etkileri

2.3.7.FGF21 İle Lipoliz Düzenlenmesi

2.3.8.Merkezi Sinir Sisteminde FGF21 Etkileri

2.3.9.FGF21 Malignite İlişkisi

3.GEREÇ ve YÖNTEM

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

6.KAYNAKÇA

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AC : Adriamisin+Siklofosfamid

ADİPO-Q : Adiponektin-Q

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Transaminaz

AP-1 : Aktivatör Protein-1

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAT : Kahverengi Yağ Dokusu

BÇ : Bel çevresi

BRCA : Breast Cancer Susceptibility

CAF : Cancer Associated Fibroblast

CEF : Siklofosfamid+Epirubisin+Florourasil

CMF : Siklofosfamid+Metotreksat+Fluorourosil

DCIS : Duktal karsinoma in situ

DHEA : Dehidroepiandrosteron

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ER : Östrojen Reseptör

ERK : Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz

FAD : Flat adiponektin

FFA : Serbest yağ asidi

GAD : Globuler adiponektin

G-CSF : Granülosit koloni stimüle edici faktör

GGT : Gama Glutamil Transferaz

GnRH : Gonadotropin-releasing hormon

HER-2 : İnsan Epidermal Growth Faktör Reseptör-2

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF-1 : İnsülin-Like Growth Faktör-1

İİAB : İnce İğne Aspirasyon Bİyopsisi

KT : Kemoterapi

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LCIS : Lobüler Karsinoma In Situ

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

MRM : Modifiye Radikal Mastektomi

MS : Metabolik Sendrom

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NAMPT : Nicotinamide Phosphoribosyltransferase

NASH : Non Alchoholic Steatohepatits

NOS : Nitrous Oxide Systems

NPY : Nöropeptid Y

PCOS : Polycystic Ovary Syndrome

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

PR : Progesteron Reseptörü

RT : Radyoterapi

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

STAT-3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TAC : Taksotere/dosetaxel, adriamisin, siklofosfamid

TC : Taksotere Siklofosfamid

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF-a : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TOHTA : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon AraÇtırması

TURDEP: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo 1: Bloom Richardson Skorlama Sistemi

Tablo 2: TNM sistemine göre evreleme

Tablo 3: Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin kardiyovasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi. (Grubbs L, 1993)

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuar ve Klinik Özellikleri

Tablo 5: FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi(tüm gruplar)

Tablo 6: FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi(kontrol grubu)

Tablo 7: FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi(hasta grubu)

ŞEKİLLER

Şekil 1: TURDEP-I'denTURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete gore obezitenin değişimi

Şekil 2: Adipoz doku üzerinde FGF21 aktivitesi

Şekil 3: Fgf 21 malignite ilişkisi

Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda serum FGF21 düzeyleri

Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunda kol çevresi ölçümleri

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup, yine kadınlarda akciğer kanserinden sonra kanser ile ilişkili ölümlerin en sık sebebidir (Muss HB, 2008). Son yıllarda özellikle endüstrileşmiş ülkelerde obezitenin yaygınlaşması ile meme kanseri ve metabolik sendrom insidansında artış görülmeye başlanmıştır (Xue F, 2007). Metabolik sendrom; diyabet, koroner arter hastalıkları, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar açısından risk faktörü oluşturan bir grup metabolik bozukluğun iç içe geçişi ile karakterize bir durumdur (Balkau B, 2007). İnsidansındaki hızlı artış nedeniyle meme kanserinin modifiye edilebilir risklerini tanımlamak ve kontrol altına almak ihtiyacı doğmuştur (Lorincz AM, 2006). Metabolik sendromun, içlerinde meme kanserinin de bulunduğu çok sayıda kanserde risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Russo A, 2008). Benign meme tümörü olanlarla ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; meme kanseri olan kadınlarda tip 2 diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon prevelansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Çeşitli hormonal, metabolik ve inflamatuar mekanizmaların meme kanseri gelişimde ve progresyonunda rol aldığı bilinmektedir (Pasanisi P, 2006).

Adipositokinlerin kanserojen olarak obezite ve kanser arasında başka bir bağlantısının olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmaktadır.En yaygın şekliyle adipoz doku içerisinde belirginleşenler leptin ve adiponektindir.

Falk Libby E. ve ark. erken evre meme kanserinde tümör hücre proliferasyonuna adiponektinin etkisini araştırmıştır.Farklı adinopektin izoformlarının meme kanseri hücrelerine etkisi,meme kanseri metastazının erken evresini düzenleyen tümor hücrelerinin üzerine doğrudan etki eden meme dokusundaki hangi adinopektin olduğu incelenmiştir.

Miyoslhi ve ark. düşük serum adiponektin seviyeleriyle meme kanser riskinin hem menopoz sonrası hem de öncesi kadınlarda yüksek serum adiponektin seviyelerindeki hastalara kıyasla artışı konusunda bir ilişki tanımlamıştır.

FGF-21, 19q13.33 sitogenetik lokalizasyonunda bulunan, mitojenik ve hücresel yaşamsal faaliyet aktivitesine sahip, embriyonik gelişme, hücresel büyüme, morfogenez, doku tamiri ve tümör büyüme ve invazyonu gibi biyolojik süreçlerle ilişkili olan FGF ailesinin bir üyesidir. FGF21, glukozun yağ dokusuna uptake'ini insülin duyarlılığını arttıran ve adipositlerden salgılanan adiponektinin aracılığı ile gerçekleştirdiği hücresel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ortamda adiponektin olmazsa adipositlere glukoz uptake'ini FGF21 tek

başına yapamadığı da çalışmalarda gösterilmiştir.Adiponektinin de anti inflamatuar özellikleri ile diyabet, obezite, kanser gibi kronik hastalıklardan koruduğu bilinmektedir.Birkaç yıl önce önemi keşfedilen yağ dokusu hücrelerinin(kahverengi yağ dokusu) mitokondri aracılığı ile enerjiyi ısıya dönüştürerek kilo kaybına yol açtığı varsayılmaktadır.

Yani, FGF21 de beyaz adipoz dokuyu "kahverengi"leştirerek organizmada depolanan yağ dokuyu azaltarak enerji harcamasını sağlayarak vücut ağırlığını azaltmaktadır. Obezitenin de organizma için bir stres durumu olduğunu kabul edersek 2010'da M Fisher tarafından yapılan bir çalışmada FGF21'in obezitede kompansatuar artışı bu durumu açıklamaktadır.

Organizmada stres durumu geliştiğinde, örneğin açlıkta veya soğukta, FGF-21 ekspresyonu artmakta ve adipoz dokuda FGFR1-KLB kompleksi üzerinden lipoliz, serbest yağ asitleri, karaciğerde glukoneogenez gibi enerji üreten maddelerin salınımı uyarılmaktadır. 2005'de Kharitonenkov'un yaptığı hayvan çalışmasında çok önemli sonuçlar elde edilmiştir. Obez veya diyabetik farelere FGF21 verilince hareket ve diyetinde değişiklik olmaksızın insulin duyarlılığını arttırarak glukozun yanında glukagon, kan lipidlerini, visseral yağ dokuyu ve vücut ağırlığını azalttığı ve serbest yağ asitlerini, glukoz uptake'ni, HDL'yi arttırdığı gösterilmiştir.

2013'te Luo Y ve arkadaşlarının çalışmalarında FGF-21'in de farelerde meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve progresyonunu durdurduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak; FGF21, glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında önemli ve olumlu etkilerinin yanında kanser hücrelerinde büyüme ve invazyon üzerine inhibe edici etkiler gösterebilmektedir.

Meme kanseri kadınlarda dünyada en sık görülen ve sıklığı giderek artmakta olan ölümcül bir hastalıktır. Bu çalışmadaki amacımız meme kanseri hastalarında FGF21 düzeylerini ölçmek ve meme kanseri ile ilişkisini göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MEME KANSERİ

2.1.1.Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde kadınlarda en sık görülen kanserdir (Muss HB., 2008; Jemal A, 2009). Meme kanseri dünyadaki her yedi kadından birinde gelişebilmektedir. Kadınlarda tüm kanserlerin %32'sini teşkil etmektedir. Kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser ile ilişkili ölüm nedenidir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 210.000, tüm dünyada 1.000.000 yeni meme kanseri vakası görülürken, her yıl ABD'de 41.000 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Muss HB., 2008; Kabat GC, 2009; Bjorge T, 2010). Hastalık uzun seyirli olup heterojen bir yapıya sahiptir. Hastalığın tanıdan önceki periyodu, klinik olarak belirgin hale gelmesi ve metastazların ortaya çıkma süreci 1 yıldan 10 yıla kadar değişebilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı yaşla artış gösterirken menopozdan sonra göreceli olarak sıklığı azalmaktadır (Moynihan TC, 2009). Risk faktörlerinin belirlenmesi, erken tanı ve gelişen sistemik tedaviler sayesinde meme kanserinin mortalitesi de azalmaktadır (Giuliano AE, 2009). Meme kanseri için en önemli risk faktörleri aile öyküsü ve hormonal faktörlerdir (Jemal A, 2009). Bununla birlikte meme kanseri olan kadınların %75'inde kanser gelişimi için belirgin bir risk faktörü yoktur (Giuliano AE, 2009).

2.1.2.Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişen kadınların yaklaşık %25'inde meme kanseri gelişmesi açısından belirgin bir risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin çoğu östrojene maruziyet süresi ve düzeyi ile ilişkilidir. Östrojene maruziyet süresi arttıkça meme kanseri görülme riski artmaktadır. Meme kanseri olan hastaların %20-30'unun ailesinde en azından bir kadında meme kanseri öyküsü mevcuttur. Ancak %10'unda herediter predispozisyon görülür. Bu herediter predispozisyonun en önemlileri BReast CAncer (BRCA) 1 ve 2 gen mutasyonlarıdır. Meme kanseri ile ilişkili bu genler (BRCA 1 ve BRCA 2) % 5 ile %10 vakada görülmektedir. Bu geni taşıyan kadınların yaşamları boyunca meme kanseri gelişme riski %50 ile %80

arasındadır. Meme kanseri gelişimi açısından risk faktörleri yüksek, orta ve düşük olarak sınıflandırılabilir (16).

Yaş ve cinsiyet, benign meme hastalığı, özgeçmişinde meme kanseri hikayesi bulunması, yaşam şekli ve diyetsel faktörler, reprodüktif ve hormonal faktörler, aile öyküsü ve genetik faktörler, radyasyona maruziyet öyküsü, çevresel faktörler risk faktörleri arasında sayılabilir.

Meme kanseri açısından yüksek riskli kadınların düzenli takibi önemlidir. Bazı yüksek riskli durumlarda profilaktik mastektomi, ooferoktomi veya tamoksifen gibi seçenekler düşünülmelidir.

Yaş ve Cinsiyet

Yaş ve cinsiyet, meme kanseri için en önemli risk faktörleridir. Meme kanseri,kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür. ABD'de 182,460 invaziv meme kanseri tanısı alan kadın bulunduğu, 1900 erkek hasta olduğu tahmin ediliyor (Jemal A, 2009). Meme kanseri insidansı 45-50 yaşına kadar hızlı bir yükseliş gösterirken, menopozla birlikte insidans hızında azalma görülür. 75-80 yaş sonrasında ise azalarak devam eder.

Irk ve Etnik Köken

ABD'de meme kanseri kadınlar arasında tüm etnik kökenlerde en sık görülen kanser türüdür. En yüksek oran, beyazlarda görülmekte olup (133/100,000), zencilerde bu oran daha düşüktür (18/ 100,000). Amerikan/Alaska yerlilerinde ise en düşük oranda görülmektedir (70/100,000) (Peto J, 1999).

Bu etnik kökene bağlı farklılıkların yaşam şekli ve sosyoekonomik statüyle ilgili olduğu düşünülmektedir (ör: teshis ve tedavideki başarı). Ayrıca genetik ve/veya biyolojik faktörlerle de ilişkilidir (Worsham MJ, 2007; Degnim AC, 2007).

Zenci kadınlarda her ne kadar daha düşük meme kanseri insidansı görülse de, daha yüksek mortalite oranına sahiptir. Bunun sebebiyse, tanı anında meme kanserinin ileri evrede olmasıdır. Meme kanserinde sağkalım oranları ise ülkelerin gelişmişlik seviyeleriyle, ırksal özelliklere göre farklılık göstermektedir. Beş yıllık toplam sağkalım Kanada da %86 iken, ABD de % 88, Güney Afrika da ise beyazlarda %86, siyahlarda %64 tür (National Cancer Institute of Canada, 2006; American Joint Committee on Cancer, 2002).

Benign meme hastalığı

Tekli non proliferatif lezyonlar (fibrokistik değişiklik, soliter papilloma, basit fibroadenoma) artmış meme kanseri riskiyle ilişkili değildir. Çoklu nonproliferatif lezyonların varlığı riski arttırır (Kelsey JL, 1981). Invaziv ya da non-invaziv meme kanseri riskinin en önemli prekürsörü sitolojik atipinin eşlik ettiği lezyonlardır. Atipisiz proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenoma, orta veya ilerlemiş hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papilloma) da invaziv meme kanseri riski artmıştır (relative risk 1.3'ten 2'ye kadar). Atipili proliferatif lezyonda ise risk en yüksektir (relative risk 4ten 6 ya kadar) (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) (Whittemore, 2003).

Meme kanseri özgeçmişi

Bir memede invaziv ya da in-situ meme kanseri öyküsünün bulunması, karşı memede de invaziv meme kanseri gelişme riskini arttırır. In-situ lezyonlarda, karşı memede 10 yıllık invaziv meme kanseri gelişme riski % 5' tir(Kulldorff, 1997). Invaziv meme kanserli kadınlarda, her 1 yıl için, karşı memede de invaziv meme kanseri gelişme riski, premenoposal kadınlarda %1, postmenoposal kadınlarda da % 5 'tir.

Beslenme ve diyet faktörleri

Yüksek yağ içerikli diyetle meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir. Sebze tüketiminin meme kanserine karşı hafif bir koruyucu etkisinin olabileceği bununla birlikte özellikle tüketilen miktara bağlı olarak alkol kullanımı ile meme kanseri riski arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (Singletary KW, 2001) .

Tüm dünyada meme kanseri vakalarının %25'inin aşırı kilo, obezite ve sedanter hayat tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca postmenopozal obez kadınlarda seks-hormonu bağlayıcı globulin oranı daha düşüktür ve bunun sonucunda dokularda östrojen oranı daha yüksektir.

Hiperinsülinemi ve yüksek düzeyde IGF-1 salınımı olan kişilerde overlerde androjen üretimi artar ve bunun sonucunda yağ dokusunda aromatizasyon ile

östrojen düzeyi artabilir (Hankinson SE, 1998). Bazı çalışmalarda egzersiz ile meme kanseri riskinde azalma gözlenmiştir (Thune J, 2001).

Premenopozal meme kanseri ile obezite arasında ters ilişki bulunmaktadır. Daha önce yapılan 7 prospektif kohort çalışmada,VKİ 31 kg/m2 olan premenopozal kadınlar VKİ 21kg/m² olanlara göre, %46 daha az meme kanseri gelişme ihtimaline sahip bulunmuştur (Morimoto, 2002).

Altta yatan biyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, yüksek VKİ oranları düzensiz ve uzun menstrüel siklus ile ilişkili olabilir, veya PCOS ve yarattığı anovulasyon ile birlikte azalmış östrojen ve progesteron düzeyleri de meme kanseri riskini azaltmaktadır (Ahlgren, 2004).

Boy ile meme kanseri arasındaki ilişki daha önce bahsedilen 7 prospektif çalısmada ilişkilendirilmiştir. Uzun boyun, premenopozal ya da postmenopozal meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır. Boyu 175cm ve üzeri olan kadınlarda meme kanseri gelişme riski, boyu 160cm ve altında olanlara göre % 20 daha fazla saptanmıştır(Morimoto LM, 2002; Ahn J, 2007). Bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte prenatal ve çocukluk çağı doğum kilosu, kilo, diyet / enerji dengesi ya da IGF aksı bileşenlerinin etkisine bağlı olabilir.

Fiziksel aktivite ile meme kanseri arasında, meme kanserinden koruyuculuk açısından orantılı bir bağlantı bulunmakla birlikte bu durum premenopozal kadınlarda karışıktır. Bazı çalışmalarda, adolesan dönemde yapılan egzersizin, meme kanserinden koruyucu olduğu gösterilmişken, adolesan çağ dışındakilerde koruyuculuk açısından fark görülmemiştir (Maruti SS,2008).

Bu tutarsız bulgu, risk faktörü üzerinde dengeleyici etkiye neden olmaktadır. Premenopozal kadında yapılan ağır egzersiz, anovulatuar sikluslara yol açarak riski azaltmaktadır. Postmenapozal kadınlarda ise ağır egzersiz yapılmasının meme kanserinden koruyucu olduğu görülmüştür (McTiernan A, 2003; Friedenreich CM, 2001).

Fiziksel aktiviteden en fazla yarar gördüğü saptanan grup 35 yaşa göre daha genç (18 yas) ve daha yaşlı kadınlar (55 yas) ile karşılaştırıldığında, 35 yasındaki kadınlar için daha faydalı olduğu saptanmış. (Armstrong B, 1975; Hunter DJ, 1996). Diyet ile ilişkili faktörlerden ise alkol ile hormon reseptör pozitif meme kanseri insidansını arttırdığı saptanmıştır.

Üreme / hormonal risk faktörleri

Östrojene uzun süre maruziyet ve yüksek endojen östrojen düzeyleri, meme kanseri riskini arttırır. Östrojen subtiplerinin üretimi (östradiol, östriol, östron) overian fonksiyonlarla düzenlenir: menarş, hamilelik ve menopoz. Menopozdan sonra östrojen kaynağı, adrenal bezden salgılanan ve periferik yağ dokuda östradiol ve östrona dönüşen dehidroepiandrosterondur (DHEA) (Hsieh, 1990). Progestin, prolaktin ve IGF'nin rolü net olarak kanıtlanamamıştır. Meme kanseri riskini arttıran anahtar üreme faktörleri, kadının ilk adet yaşı, ilk doğum yaptığı yaş, menopoza girme yaşı, doğurganlık ve emzirmedir (Colditz GA, 2000;Hamilton AS, 2003).

Menarş ve menopoza girme yaşı: erken yaşta menarş, meme kanseri riskini arttırır(Brinton LA, 1988). Bir çalışmada, menarş yaşındaki her 2 yıllık gecikmenin, kanser riskinde % 10 azalma sağladığı tespit edilmiştir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer,1997).

Yaşam boyunca kümülatif östrojen maruziyeti, meme kanseri ile menarş arasındaki bağlantıyı açıklar. Buna bağlı olarak, geç menopoza girmek de meme kanseri riskini arttırır (Brinton LA, 1988; Rossing MA, 1996). Risk, menopoza girmede her 1 yıllık gecikme ile 1.03 % artar. 40 yaşından önce bilateral ooferektomi yapılması, yaşam boyunca riski % 50 azaltır,ancak dışarıdan östrojen replasmanı yapılırsa, bu riskte azalma ortaya çıkmaz.
Doğurganlık: Nullipar kadınlar, doğum yapmış olanlara göre 1,2-1,7 aralğında değişen artmış meme kanseri riskine sahiptir (Brinton LA, 1988; Beral V, 2004).
İlk doğum yapılan yaş: full term gebeliğini ne kadar genç yaşta yaparsa, bir kadın için meme kanseri riski aynı derecede düşer (Brinton LA, 1988; Beral V, 2004). Bir çalışmada, 70 yaşına kadar olan dönemde doğurgan bir bayanın meme kanseri insidansı, nullipar bayana göre, ilk doğumunu 20 yaşında yapanlarda % 20, 25 yaşında yapanlarda %10 daha azdır,35 yaşında doğuranlarda ise meme kanseri insidansı % 5 daha fazladır (Beral V, 2004).
Erken doğum yapmanın koruyucu etkisinin, gebelik esnasında ve sonrasında oluşan tam hücresel farklılaşma nedeniyle memeyi koruyucu etkisinden kaynaklandığı düşünülüyor . Emzirmek: emzirmenin meme kanseri için koruyucu olduğu birçok vaka kontrollü ve kohort çalısmada gösterilmiştir (Breast cancer and breastfeeding-Lancet, 2002).

Aile öyküsü

Bir çalışmada, 50,000 meme kanserli kadın ve 100,000 kontrol grubu değerlendirildiğinde, birinci derece akrabalarından sadece 1 tane meme kanseri olgusu olması, meme kanseri riskini 1.80 kat arttırdığı görülmüştür. 2 tane etkilenmiş birinci derecede yakını olması ise, riski 2.93 kat arttırmıştır. Risk oranları, genç yaşta etkilenen akrabası olması durumunda daha yüksek bulunmuştur. Eğer meme kanseri olan akraba, 30 yaşından genç ise, risk 2.9 kat yükselmiştir. Eğer etkilenen akraba 60 yasından büyük ise, risk 1.5 kat artmıştır (Familial breast cancer-Lancet, 2001). Genetik mutasyon: bazı genetik mutasyonlar, %5-6 oranında, meme kanseri için predispozandır.

2.1.3.Meme kanserinde prognoz

Meme kanserinin seyri tanı sonrası hasta grupları arasında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle bu hastalardaki klinik ve biyolojik davranış farklılıkları ile hastalığın progresyonunu ve risk gruplarını öngörmek için prognostik faktörler kullanılır.

Yaş

35 yaş altında risk fazla olup, postmenapozal hastalarda daha iyi prognoz izlenmektedir .

Aksiller lenf nodu metastazı

Aksiller lenf nodu metastazı varlığı meme kanserinde hastalıksız yaşam süresini etkileyen önemli bir prognostik faktördür. Tutulan aksiller lenf nodu sayısı da önemli olup, çalışmalarda lenf nodu negatif, 1- 3 pozitif lenf nodu ve 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu tutulumu gibi gruplandırmalar yapılmaktadır. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça hastanın prognozu kötüleşmektedir. Ayrıca ekstranodal yayılım olması da kötü bir prognostik faktördür. Lenf nodu negatif hastalarda nüks oranı lenf nodu pozitiflere göre daha azdır. Lenf nodu pozitiflerde ise nüks negatiflere göre daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır .

Evrelemede aksiller lenf nodu diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda lenf nodu diseksiyonuna gerek görülmeyebilir .

Tümör çapı

Evreleme sisteminde kullanılan ve bağımsız bir prognostik faktör olan tümör çapı, tedavi seçimi ve nüks açısından da önemlidir. Çap büyüdükçe aksiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısı da etkilenir. Tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır. Tümör çapı tanının geç konduğunun bir göstergesi olsada, agresif tümörlerde çap hızla artabilmektedir (Crowe JP, 1992).

Histolojik Grade (Diferansiasyon)

İnvaziv tümörlerin mikroskobik olarak incelenerek tübül formasyonu oluşturma oranı, hücre çeşitliliğini gösteren nükleer pleomorfizm ve hücre bölünmesinin göstergesi mitoz sayısına göre değerlendirilmesidir. Tübül formasyonu ne kadar çoksa, hücrelerin şekil ve boyutları ne kadar az değişmişse ve mitoz sayısı ne kadar az ise yani grade ne kadar düşükse prognoz o kadar iyidir. Bu parametreler kullanılarak semikantitatif bir skorlama olan, 3 ile 9 puan arasındaki “Bloom Richardson Skoru” elde edilir. 3 puan ile 5 puan arası grade 1 (iyi diferansiye), 6 ve 7 puan grade 2 (orta derecede diferansiye), 8 ve 9 puan grade 3 (kötü diferansiye) tümörü ifade eder (Tablo 1) (Meyer JS , 2005; He L ve ark.,2012).

Tablo 1. Bloom Richardson Skorlama Sistemi

	Skor (puan)
Tubulus yapımı	
Tümörün büyük kısmında (>75)	1
Orta derecede (%10-75)	2
Minimal veya hiç yok (<10)	3
Nukleus özellikleri	
Küçük, uniform hücreler	1
Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleol varlığı	2
Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleol	3
Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)	
0-9	1
10-19	2
>20	3

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

Evre

Hastalığın anatomik yayılımını ve buna göre hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağını gösteren güçlü bir prognostik faktördür. Meme kanserinde sıklıkla American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastaz (M) varlığını esas alan TNM sistemidir (Kwan ML, 2012).

T- Primer tümör

Tx Saptanamayan tümör.
T0 Primer tümöre ait bulgu yok.
Tis Karsinoma in situ.
Tis (DCİS) Duktal karsinoma in situ.

Tis (LCİS) Lobüler karsinoma in situ.
Tis (Paget) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.
Not:Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.
T1 Tümör en büyük boyutunda 2 cm veya daha az.
T1mic Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1cm veya daha az.*
T1a Tümör en büyük boyutunda 0,1 cm' den büyük, 0,5cm veya daha küçük.
T1b Tümör en büyük boyutunda 0,5 cm' den büyük, 1 cm veya daha küçük.
T1c Tümör en büyük boyutunda 1 cm' den büyük, 2 cm veya daha küçük.
T2 Tümör en büyük boyutunda 2 cm' den büyük, 5 cm veya daha küçük.
T3 Tümör en büyük boyutunda 5 cm' den büyük ölçüde.
T4 Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın Bulunması (ülserasyon veya deri nodülü).
Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir ancak pektoral kası içermez.
T4a Göğüs duvarına yayılım.
T4b Ödem (portakal kabuğu görünümü), meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.
T4c Yukarıda belirtilen 4a ve 4b' nin birlikte görülmesi.
T4d İnflamatuar karsinom.**

* Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1 cm' den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

** Memenin inflamatuar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karekterlidir. Klinik olarak inflamatuar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d), eğer deri biopsisisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b ve T4d' de belirtilenler hariç, meme başının retraksiyonu veya diğer deri değişiklikleri T1, T2, T3' te de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1 Aynı taraf fikse olmayan düzey 1- 2 aksiller lenf nodları metastazı.
N2 Aynı tarafın fiske düzey 1- 2 aksiller lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarıının metaztazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tesbit edilebilen* metastaz.
N2a Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan ipsilateral düzey 1- 2 aksiller lenf nodlarında metastaz.
N2b Klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz, klinik olarak düzey 1- 2 aksiller lenf nodları tespit edilemiyor.
N3 Aynı taraf infraklavikular lenf nodları (düzey 3 aksiller) düzey 1- 2 aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf düzey 1- 2 aksiller lenf nodları ve internal mamarian lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklavikular lenf nodlarında aksiller ve internal mamarian lenf nodu tututlumu olarak veya olmaksızın metastazlı.
N3a İnfraklaviküler lenf nodu metastazı.
N3b İnternal mamarian ve aksiller lenf nodu metastazları.
N3c Supraklavikular lenf nodu metastazı.
*Klinik olarak tesbit edilebilenin anlamı lenfosintigrafi dışındaki görüntülemelerle veya klinik ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi incelemelerle yüksek malignite şüphesi olmasıdır.

M- Uzak Metastaz

M0 Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz yok.
cM0(i+) Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz yok ancak semptom veya metastaz bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya nonrejyonel nodlarda 0,2 mm' den büyük olmayan moleküler ya da mikroskopik depozitler.
M1 Klinik ve radyolojik olarak saptanmış histolojik olarak 0,2 mm' den büyük metastaz var.
TNM sisteminde M0 M0(i+)' yı da içermektedir.

Tablo 2: TNM sistemine göre evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1*	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T herhangi	N3	M0
Evre 4	T herhangi	N herhangi	M1

***** T1 T1mi' yi kapsamaktadır.
** Sadece nodal mikrometastaz içeren T0 ve T1 tümörler evre 2A' dan ayrılarak 1B' ye girerler.

Hormon Reseptörleri

Hormon reseptörleri hormon tedavisi, kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile ilişkili olduğundan tedavi planlaması ve prognoz açısından önemlidir (Lim E, 2012). Östrojen ve progesteron dolaşımdan hücre içine girerek sitozol ve nükleustaki östrojen ve progesteron reseptörlerine (ER, PR) bağlanarak hormon reseptör kompleksini oluşturur. Bu kompleks dimerize olan kısa DNA sekanslarındaki hedef noktalara bağlanarak fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler. ER ve PR pozitif tümörler tedaviye daha iyi yanıt verirler ve iyi prognozludurlar (Molino A,1997). Primer meme kanserlerinin % 55- 65' i, metastazlarının ise % 45- 55' i ER pozitifken, primer ve metastatik meme kanserlerinin % 45- 60' ı PR pozitiftir. ER pozitif tümörlerde tedavi yanıtı % 55- 60, negatiflerde ise % 8 oranındadır. ER ve PR birlikte pozitif olduğunda hormon tedavisine yanıt % 75- 80' lere çıkmaktadır (Tavanssol. Pathology of the breast,1999).

Histolojik tümör tipi

Tübüler karsinom, invaziv kribriform kasrsinom, müsinöz karsinom, papiller karsinom, sekretuar karsinom ve adenoid kistik karsinom iyi prognozlu meme kanserlerine örnek olurken, taşlı yüzük hücreli karsinom, metaplastik karsinom kötü prognozlu türlerdir. Meme kanserinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan histolojik tip sınıflaması kullanılmaktadır.

Memenin patolojik sınıflaması (DSÖ)

1) *İn Situ Karsinomlar:*
- Lobüler karsinoma in situ (LCIS)
- Duktal karsinoma in situ (DCIS)

2) *İnvaziv Karsinomlar:*
- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobüler karsinom
- Tübüler karsinom

- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom
    - Müsinöz karsinom
    - İnvaziv papiller karsinom
    - İnvaziv kribriform karsinom
- Nöroendokrin tümörler
    - Solid nöroendokrin karsinom
    - Atipik karsinoid tümör
    - Küçük hücreli / oat cell karsinom
- Apokrin karsinom
- Metaplastik karsinom
    - Saf epitelyal karsinom
    - Mikst epitelyal mezenkimal metaplastik karsinom
- Lipidden zengin karsinom
- Sekretuar karsinom
- Onkositik karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- İnflamatuar karsinom

DCIS duktusun içinde çoğalarak duktus boyunca yayılır ancak bazal membranı aşmazlar. İntraduktal karsinomların % 60' ı kalsifikasyon içerir. Tümöral epitel hücrelerindeki farklılıklara göre komedo, kribriform ve papiller olarak üç tipe ayrılırken, komedokarsinom bunların en kötü prognozlu olanıdır (Badruddoja M,2012).

LCIS terminal duktuslarda ve asinüslerde proliferasyonlar beraber kohezyon kaybı ve az sayıda mitoz gösteren oval veya yuvarlak çekirdekli hücrelerle karakterizedir. Tüm kanserlerin % 1- 6' sını, noninvaziv kanserlerin % 30' unu oluşturur. Multifokal ve bilateral izlenebilmekte olup genellikle mamografik ve klinik bulgu vermezler (Lewis JL, 2012). İnvaziv duktal karsinomlar memenin duktus epitelinden gelişen tümörler olup, herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba alınır. Son yıllarda duktal karsinom NOS (özellik göstermeyen tip) olarak adlandırılmaktadır. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 75' lik bir kısmını oluştururlar. Sıklıkla kalsifikasyon eşlik edebilirken, perinöral invazyon, lenfatik invazyon ve vasküler invazyonla birlikte görülebilir. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından

oluşmaktadırlar. Pleomorfik karsinom, osteoklastik dev hücreli karsinom, koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom ve melanositik özellik taşıyan karsinomlar gibi alt tipleri mevcuttur (Zhao XJ, 2012).

İnvaziv lobüler karsinomlar varyantlarıyla birlikte tüm invaziv lobüler karsinomların yaklaşık % 15' ini oluşturur. Kalsifilasyonu invaziv duktal karsinoma göre daha nadir olup, diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi nedeniyle mamografide saptanması güçtür. Bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign hücreler daha küçük, daha az pleomorfik, mitotik indeks düşük, nekroz daha nadirdir. Kohezyon yokluğu bu tümör için ayırt edici bir özelliktir (Lips EH ,2012; Skotnicki P, 2012).

Tübüler karsinom bir lümen etrafını çevreleyen tek kat iyi diferansiye epitel tarafından yuvarlak veya oval tübüler yapılarla karakterizedir. Tüm meme karsinomlarının % 2' sini oluşturmaktadır. Nükleer pleomorfizm ve mitotik aktitivite az olup, daha az aksiller metastaz eğilimindedir.

İnvaziv kribriform karsinom küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturmasıyla karakterize, genellikle kitle oluşturmayan, mikrokalsifikasyonların eşlik ettiği iyi prognozlu bir tiptir.

Müsinöz (Kolloid) karsinom genellikle ileri yaş kadınlarda görülmekle birlikte prognozu iyidir. Tümör yavaş büyüyüp gelişir ve lenf nodu metastazı neredeyse görülmez. Müsin ürettiklerinden bol miktarda müsinöz materyal ile çevrili karsinom hücrelerinden oluşması tipiktir. Müsinöz karsinom, müsinöz kistadenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere üç çesidi vardır (Cyrta J, 2012).

Medüller karsinom tüm meme kanserlerinin % 5- 7' sini oluşturan bu grup, duktal tip kanserlere göre daha genç yaşta görülmektedir. 35 yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin % 11' i medüller kanserdir. Medüller karsinom çok az stroma, belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon içerisinde az diferansiye hücrelerin oluşturduğu kordonlarla karekterize iyi sınırlı bir tümördür. Nükleer pleomorfizm ve mitoz yüksek seviyede olup, sinsityal bir yapı mevcuttur (Abdulrahman GO, 2012).

İnvaziv papiller karsinom sıklıkla postmenapozal dönemde ve % 1- 2 sıklıkta görülmektedir. Sınırlı ince veya künt papillaların solid alanlar şeklinde stromaya uzanımları ile karakterizedirler.

İnflamatuar meme karsinomu en agresif meme karsinomu olarak bilinen bu tip daha çok postmenapozal dönemde görülür. Memede kitle, ağrı, deride eritemle seyreden ağır bir

klinik tabloya sahiptir. Meme başı retraksiyonu, ciltte kalınlaşma da eşlik edebilen bulgulardır.

Paget Hastalığı (Meme başı karsinomu) meme başının kronik ekzamatoid görünümü ile santral duktal karsinomun birlikte bulunmasıdır. Sıklıkla menapozal ve perimenapozal dönemde görülen bu tip meme başında yanma, kaşınma ve ağrı ile başlar. Hiperemi ve ülserasyon izlenirken meme başı altındaki duktuslar dilatedir (Duan X, 2012).

2.1.4. Adipositokinler ve Meme Kanseri İlişkisi

Yağ dokusu, enerji homeostazında, glikoz, lipid metabolizmasının regülasyonunda rol alan ve adipositokinleri salgılayan aktif bir metabolik organdır. Visseral adipoz doku, metabolik hastalıkların gelişmesinde subkutan yağ dokusundan daha çok etkindir.Adiponektin bir insülin duyarlılaştırıcı, anti-inflamatuar ve antiatorejenik adipokindir. Bununla birlikte,65 yaş ve üstü yaşlı bireylerde adiponektin, yüksek mortalite ile ilişkilidir. (Gulcelik NE ve ark.2013)

Adipositokinler , leptinin tanımlanması ile keşfedilen bir grup adipoz doku kaynaklı hormon grubundan oluşmaktadır.Şimdiye kadar Adipositokin ailesinin 30 civarında üyesi tespit edilmiştir.

Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (TNF-α), beyaz adipoz dokuda ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde,örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilebilenler (rezistin), ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (leptin ve adiponektin) olarak sayılabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanseri ile adipositokinler arasında önemli bağlantılar bulunmuştur. Ayrıca adipositokin çalışmaları, bu hormonların kanser oluşumunda da etkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Adinopektin Q adipositlerden en fazla salgılanan adinopektinlerdendir.Yakın zamanda, meme kanserinin tedavisi için terapötik maddeler olarak AdipoQ ve AdipoQ reseptör agonistlerinin kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.(Falk Libby E, 2016)

Birden fazla epidemiyolojik çalışma,meme kanserli hastalarda düşük AdipoQ düzeylerinin kötü prognoza işaret ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte, son çalışmalar meme dokusunda yükselmiş AdipoQ seviyelerinin hastalığın ileri aşamaları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Falk Libby ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise, meme kanseri metastazının erken aşamalarını düzenleyen tümör hücreleri üzerinde meme dokusundaki hangi AdipoQ olduğunun ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.İnsan meme kanseri hücrelerinin metastaz potansiyeli farklı AdipoQ izoformlarının etkileri incelenmiştir.

Flat adiponektin (FAD), bu hücreler üzerinde herhangi bir etkiye sahip değilken, Globuler adiponektin (GAD) önemli ölçüde, meme kanseri hücrelerinin göçü ve yayılması ile ilgili olduğu belirtilmiştir.(Falk Libby E, 2016)

Belirli bir AdipoQ izoformu muhtemelen otofajik indüksiyon yoluyla, meme kanseri yayılımını arttırmaktadır.

Farklı AdipoQ izoformlarının rollerini anlamada AdipoQ bazlı tedavilerin meme kanseri tedavisinde kullanılması,meme kanseri üzerindeki etkilerini anlamada yardımcı olacaktır.

Leptin, normal meme dokusunda ve de kanserli meme dokusunda salgılanır (O'breien SN, 1999). Leptinin kanserojen etkisi, aromataz aktivitesiyle (Magoffin DA, 1999), hücreler arası proteolitik çatlaklar aracılığıyla yayılan malign hücreler (Castelluccı M, 1999) ve anjiogenik aktivite (Sierra-Honigmann MR,1998) ile ortaya çıkar. Tamoksifen ve toremifen gibi antiöstrojen ilaçlar, menopoz sonrası meme kanseri hastalarında serum leptin seviyelerini artırırlar (Ozet A, 2001).

Housa ve ark. (Housa D, 2006) tümör hücreleri sitoplazmalarında leptin reseptör pozitivitesi tespit etmişlerdir. Leptin STAT3, ERK ve AP-1 yollarını bu hücrelerde aktive edebilir ve sonuç olarak hücre üremesinde artış oluşabilir. Yüksek leptin seviyelerinin ERK fosforilasyonunu artırdığı fakat meme hücresi hatlarındaki VEGF üretimini arttırmadığı gözlemlenmiştir.

Resistin de adipositlerden üretilen bir proteindir.İnsülin rezistansı ve obeziteyle bağlantılı olabileceği vurgulanmaktadır. Rezistinin birçok inflamatuar durumda insülin rezistansının kritik bir belirteci olarak görev aldığı görülmüştür (Farluzzi G, 2005; Reilly MP, 2005).

Visfatinin ise obezite ve insülin rezistansının hayvan modellerinde insülin mimetrik etki gösterdiği görülmüştür(Reilly MP, 2005; Otero M, 2006).

Sonuç olarak, adipositokinlerin belli ölçüde kanserojen süreçte yer aldığı, yapılan *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir.

Adipositokin ailesinin diğer üyelerinin kanser üzerindeki etkisi daha az bilinmektedir. Adipositokinlerin kanser üzerinde etkili bir marker olabileceği düşüncesi nedeniyle bu konuda birçok yeni çalışma yapılmaktadır.

2.1.5. Görüntüleme

Kitle palpe edilmeden önce meme kanserini tanımlamada en güvenilir yöntem mamografidir. Yavaş büyüyen tümörler fizik muayene ile palpe edilebilecek çapa ulaşmadan 2 yıl önce mamografi ile saptanabilmektedir. Meme kanseri ile ilişkisi en kuvvetli olan ve meme kanserinde en sık görülen mamografi bulgusu küme yapmış polimorfik mikrokalsifikasyonların bulunmasıdır. Dominant veya şüpheli kitlesi olan hastaya mamografik bulgular ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Normal mamografik bulgular her zaman meme kanserini ekarte ettirmez. Şüpheli bir lezyon olduğunda fizik muayene ve ultrasonografi (USG) ile de değerlendirme yapılması gerekir (Giuliano AE, 2009).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek riskli meme kanserlerinde kullanılabilir ancak tüm popülasyona uygulanamaz (Giuliano AE, 2009). Memeye özel MRG kullanımı BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonu taşıyıcıları gibi bilateral hastalık riski yüksek olan kadınlarda tedavi sonrası izlem ve tarama için bir seçenek olarak düşünülebilir (20). Meme implantı olanlarda, önceden lumpektomi olan veya radyoterapi (RT) alan hastalarda MRG faydalıdır. Manyetik rezonans görüntülemenin duyarlılığı mamografiden daha yüksektir ancak özgüllüğü daha düşüktür (Giuliano AE, 2009).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) atipik lezyonlarda uygulanabilir. Ancak MRG ve mamografiden daha az duyarlıdır. Genel olarak PET' in asıl kullanım alanı metastaz taramalarıdır (Giuliano AE, 2009; Podoloff DA,2007).

2.1.6. Tanı

Meme kanserinin tanısı biyopsi ile çıkartılmış doku veya hücrelerin patolojik olarak incelenmesine dayanır. Kanser tanısı tümörün histolojik veya sitolojik tanısı konulmadan yapılamaz (Giuliano AE, 2009). Fizik muayenede veya mamografide saptanan bütün şüpheli lezyonlara biyopsi yapılmalıdır (Muss HB, 2008). Klinik olarak kanser olduğu düşünülen lezyonların %60'ı benigndir. Klinik olarak benign olduğu düşünülen lezyonların ise yaklaşık %30'u da malignndir. Bu nedenle bütün meme kitlelerine histolojik olarak tanı konmalıdır (Muss HB, 2008; Giuliano AE, 2009). Fibrokistik hastalık, fibroadenom, intraduktal

papillom, lipom ve yağ nekrozu ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken lezyonlardır (Giuliano AE, 2009). Adölesanlarda meme kitlesi sıklıkla fibroadenoma bağlıdır. 25-40 yaş grubunda görülen meme kitlelerinin yaklaşık %25' i fibroadenom iken yaklaşık %10' u malignndir. 35-55 yaş grubunda malignite oranı %35'dir. 55 yaşın üzerindeki meme kitlelerinde ise malignite riski %85' i bulmaktadır. Kistik kitleler solid kitlelerden iğne biyopsisi ile kolaylıkla ayırt edilir. Kanlı sıvıya neden olan veya aspirasyon ile tümüyle kaybolmayan kistler biyopsi ile değerlendirilmelidir. Paget karsinomu meme başında çekinti olması durumunda akla gelmelidir (Hodder SL, 2002).

2.1.7. Tedavi

Meme kanseri tedavisi; lokal hastalığın cerrahi, radyasyon veya her ikisi ile tedavisini ve sistemik hastalığın sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonlarıyla tedavisini kapsar (Muss HB, 2008). Evre I, II ve III meme kanserinin tedavisinde seçilecek kemoterapi tartışmalıdır. Şu anda evre I, II ve III hastalarda standart tedavi, cerrahi tedaviyi takiben adjuvan radyoterapi veya sistemik tedavidir. Neoadjuvan tedavi cerrahi öncesi kemoterapi ile tümör çapını küçültmeye yönelik olarak uygulanan bir tedavi şeklidir. Böylelikle mastektomi gereken hastalara lumpektomi yani meme koruyucu cerrahi yapılabilme şansı elde edilmektedir (Giuliano AE, 2009).

Primer tedaviden sonra uygulanan ek sistemik tedavinin (adjuvan tedavi) sistemik nüks riskini azalttığı ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Adjuvan tedavi kemoterapi (KT) ve hormonoterapi (HT), radyasyon tedavisi, biyolojik tedavi veya bunların kombinasyonundan oluşmaktadır (Muss HB, 2008, Moynihan TC, 2009).

Primer veya Lokal - Bölgesel Tedavi

İnvaziv meme kanserlerinin primer lokal tedavisi lumpektomi (meme koruyucu cerrahi) ve takiben radyoterapi veya mastektomidir. Meme koruyucu cerrahi ile mastektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda genel sağkalımda farklılık gösterilememiştir (Muss HB, 2008, Moynihan TC, 2009) Ancak mastektomi ile daha az lokal nüks görülmüştür (Fisher B,2002).

Erken evre meme kanserli hastalarda tercih edilen tedavi şekli meme koruyucu cerrahi ve radyoterapidir. Evre I ve II meme kanserli hastalarda lumpektomi ve aksiller diseksiyonu takiben postooperatif radyoterapi, modifiye radikal mastektomi (MRM) kadar etkili bir

yöntemdir. Meme koruyucu cerrahinin yapılıp yapılamayacağını belirleyen en önemli durum tümörün çapıdır. 5 cm' nin altındaki tümörlerde meme koruyucu cerrahi yapılabilir (Muss HB, 2008). Yapılan bir çalışmada çapı 4 cm'ye olan tümörler değerlendirilmiştir. Kabul edilebilir kozmetik sonuçlara ulaşmak için 4 cm'lik bir tümörün çıkarılmasına imkan verecek yeterli miktarda meme dokusu bulunmalıdır. Geniş tümör çapı meme koruyucu cerrahi açısından tek başına kontrendikasyon değildir. Subareolar tümörlerin de deformitesiz çıkarılması çok zordur. Ancak o da meme koruyucu cerrahi için kontredikasyon teşkil etmez. Klinik olarak tanımlanan birden fazla alanda yerleşim gösteren tümör meme koruyucu cerrahi için relatif bir kontredikasyondur. Göğüs duvarı, deri, meme başı ve etrafındaki deriye fikse olmuş tümörler de relatif kontredikasyondur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu aksiler nüksleri önlemede faydalıdır (Ozisik Y, 2003). Aksiller lenf nodu değerlendirmesi adjuvan tedavinin yönlendirilmesi açısından da önemlidir .

Erken evre meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda standart tedavi modifiye radikal mastektomi (MRM)' dir. Bu operasyon memenin, derinin, meme başının, areolanın, pektoralis fasianın ve aksiller lenf nodlarının çıkartılmasından oluşur. MRM'nin en önemli avantajı hastaların büyük kısmında radyoterapiye gereksinim olmamasıdır. Ancak çok sayıda lenf nodu tutulumu olan hastalarda radyoterapi uygulanmalıdır. Mastektominin en önemli dezavantajları fizyolojik ve kozmetik olumsuz etkileridir. Radikal mastektomide meme altıdaki pektoral kas da çıkarılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu infiltratif olmayan tümörlerde endike değildir. Çünkü lenf nodu metaztazı çok nadirdir. Deri koruyucu mastektominin büyük bir popülaritesi mevcut olmasına rağmen bütün hastalarda uygun değildir (Giuliano AE, 2009).

Mastektomi sırasında veya sonrasında seçilmiş hastalarda meme rekonstruksiyonu yapılabilir. Hasalarda mastektomiye bağlı olarak ortaya çıkan psikolojik hasarı azaltan, çoğu hastanın yaşam kalitesinde düzelme sağlayan bir uygulamadır .

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedavi orta ve yüksek risk gruplarındaki kadınlara önerilmektedir. Kemoterapi nüks riskini azaltır ve genel sağkalımı iyileştirir. Bu etkisini hem lenf nodu negatif hem de pozitif hastalarda gösterir . Kombinasyon tedavileri tek ajan ile yapılan tedaviden daha etkilidir (Muss HB, 2008). Ancak kemoterapi diğer sistemik tedavilerden daha toksiktir (Moynihan TC, 2009).

Adjuvan tedavi hastanın aksiller lenf nodu durumuna, tümör çapına, derecesine, reseptör durumuna, HER2/neu durumuna, yaşına, performansına ve eşlik eden sistemik hastalık durumuna göre seçilmelidir (Giuliano AE, 2009; Bedard PL, 2009).

Meme kanserinde tedavi küratif veya palyatif olabilir. Tanı anında bütün meme kanserlerinde sistemik hastalık mevcut olmayabilir. Erken meme kanserlerinin çoğunluğunda kür elde edilebilir. Evre I, II ve III hastalıkta küratif tedavi yaklaşımları uygulanır. Lokal ileri evre meme kanserleri (T3, T4) ve inflamatuar meme kanseri de kür şansı bulunmaktadır (Mehta RS,2008).

Adjuvan tedaviyle nüks riskinin, kanserle ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanır. Adjuvan tedavi ile aynı zamanda lokal nüks riski de azalır . Adjuvan tedavi 10 yıllık dönemde artmış nüks riski olan hastalara önerilir. Bu grup; patolojik tümör çapı 1 cm ve üzerinde olan invaziv duktal ve lobüler karsinomları ve tümör çapı ile histolojik bulgularına bakılmaksızın aksiller lenf nodu metastazı olan hastaları içerir (Moynihan TC, 2009). Aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda da %25 ihtimalle mikroskopik metastatik hastalık görülmektedir (Giuliano AE, 2009). Bu nedenle lenf nodu negatif olan yüksek riski hastalarda da adjuvan tedavi endikasyonu vardır (Moynihan TC, 2009).

Kemoterapi ilaçları 1970'li yıllarda ilk kez meme kanserinde kullanılmıştır. 1980'li yıllarda antrasiklinler tedaviye katılmıştır (doksorubisin-adriamisin, epirubisin, daunorubisin, idarubisin, mitoksantron). 1990'ların sonunda dosetaksel ve paklitaksel taksanlar tedaviye eklenmiştir (Moynihan TC, 2009).

Günümüzde adjuvan tedavide çeşitli kemoterapi protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında 6 kür taksotere/dosetaxel, adriamisin, siklofosfamid (TAC), 4 kür adriamisin, siklofosfamid (AC) ile sonrasında 4 kür paklitaksel, 6 kür siklofosfamid, epirubisin, florourasil (CEF), 4 kür siklofosfamid, adriamisin, 5 florourasil (CAF), 4 kür taksotere, siklofosfamid (TC) gibi çeşitli kemoterapi rejimleri bulunmaktadır (Ozisik Y, 2003).

Kemoterapi kombinasyonları tek ajanlı tedavilerden daha üstündür. Genellikle antrasiklin içeren tedaviler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin diğer ajanlarla kombinasyonu, antrasiklin içermeyen kombinasyonlara göre daha uzun sağkalım sağlamaktadır. Randomize çalışmalar ile siklofosfamid, adriamisin, fluorourasil (CAF) ve siklofosfamid, epirubisin, fluorourasil (CEF) tedavi protokollerinin klasik siklofosfamid, metotreksat, fluorourosil (CMF) tedavisinden üstün olduğu gösterilmiştir. Öte yandan antrasiklinlerin kardiak toksisite ve lösemi gibi komplikasyonları vardır (Moynihan TC, 2009).

Antrasiklin ve taksanlar metastatik meme kanserli hastalarda en etkili ajanlar olduğundan antrasiklin ve taksan kombinasyonu erken evre meme kanserinde de kullanıma

girmiştir (Moynihan TC, 2009). Paklitaksel lenf nodu pozitif meme kanseri olan hastalarda adjuvan tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Hormon resptörü pozitif ve negatif tümörlerde durum aynıdır. Yüksek riskli lenf nodu negatif hastalar da taksanlar ile tedavi edilmelidir . HER2 pozitif metastatik meme kanserinde taksan ve trastuzumab kombinasyon rejiminin klinik etkinliği kanıtlanmıştır (Bullock K, 2008).

Adjuvan kemoterapinin uygulanma süresi tartışmalıdır. Bugün için mevcut öneriler 3 ile 6 ay arasında değişmektedir. Taksanların eklenmesi ile kemoterapi süresi 6 aya kadar uzamaktadır. Kemoterapi sıklığının arttırılarak toplam sürenin kısaltılmasının standart tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak tolere edilmesi zor bir rejim olması nedeniyle nüks riski yüksek olan hastalarda veya performansı yüksek genç hastalarda tercih edilir (Giuliano AE,2009).

Günümüzde kemoterapi yan etkileri iyi kontrol edilebilmektedir. Bulantı ve kusma ilaçlarla kontrol altına alınabilmektedir. Eritropoetin gibi büyüme faktörleri eritrosit üretimini uyarır. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) hematopoetik hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonunu stimüle eder. Böylelikle anemi ve nötropeni daha az sıklıkla görülür (Giuliano AE,2009).

Monoklonal Antikor Tedavisi

Trastuzumab; insan epidermal growth faktör reseptör 2 (Her 2) tirozin kinazı hedefleyen bir monoklonal antikordur (Moynihan TC, 2009). HER2 proteini hücre proliferasyonunu, anjiojenezi, invazyonu, metastazı ve hücrenin ölümsüzlüğünü düzenler. Trastuzumab insan tümör hücrelerinin HER2 overekspresyonunu inhibe ederek hücrelerin proliferasyonunu azaltır. (Bedard PL, 2009). Her 2 pozitif metastatik hastalıkta taksanlar ile birlikte kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilmektedir (Bullock K, 2008). Erken evre Her 2 pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde de trastuzumab kullanımının sağkalımı iyi yönde etkilediği ve meme kanserinde nüks riskini azaltığı gösterilmiştir (Giuliano AE, 2009). Trastuzumab tek ajan aktivitesine sahiptir ve kemoterapiye dahil edildiğinde sağkalımı iyileştirir (Prat A, 2008). Trastuzumab hastalıksız sağkalımı tümör çapına, tipine, pozitif lenf nodu sayısına hormon reseptör durumuna ve hastanın yaşına bağlı olmaksızın artırmaktadır (Brufsky A, 2010; Cameron DA, 2008).

Trastuzumab tedavisinin kemoterapi ile birlikte mi yoksa kemoterapiden sonra mı verilmesinin daha faydalı olacağı hakkındaki tartışmalıdır. Genel uygulama kemoterapi

sonrasında verilmesi şeklindedir. Antrasiklinlerle trastuzumabın birlikte verilmesinin kardiyotoksisite oranlarını artırması bu tercihte etkili olmaktadır (Mackey J,2009).

Trastuzumab genellikle iyi tolere edilir ve hafif orta yan etkilere sahiptir. Ateş ve terleme gibi İnfüzyonla ilişkili yan etkiler rapor edilmesine rağmen bunlar genellikle hafiftir ve ilk infüzyonla sınırlıdır (Brufsky A,2010). Trastuzumab daha önceden antrasiklin almış hastalarda ve kombine antrasiklin tedavisi almış olanlarda kardiyotoksiktir. Kalp yetmezliği 1 yıllık adjuvan Trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %1 ila 4'ünde gözlemlenmiştir (Nielsen DL, 2009; Joensuu H,2009). Trastuzumab kullanan yaklaşık % 25 hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'den daha fazla azalır. Bu düşüş genellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 ayda görülür. Bununla birlikte kardiyotoksisite birçok hastada geri dönüşümlüdür. Vakaların çoğunda kardiyak disfonksiyon kalp yetmezliği tedavisi ile kontrol altına alınabilir (Dean-Colomb W, 2008).

Bevacizumab; vasküler endotelyal growth faktöre (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Yapılan bir çalışmada sadece paklitaksel alan grup ile karşılaştırıldığında bevacizumab paklitaksel kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (Giuliano AE,2009).

Lapatinib oral olarak alınan küçük bir molekül olup hem HER1 hem de HER2'yi inhibe eden bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Trastuzumab dirençli HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Seruga B,2008). Lapatinib ayrıca beyin metastazı olan HER2 pozitif meme kanserinin tedavisinde de kullanılmaktadır (Cameron DA, 2008).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar arasında pertuzumab ve neratinib de bulunmaktadır (Nielsen DL, 2009).

Adjuvan Hormonal Tedavi

Meme kanseri patogenezinde hormonal nedenler önemli rol oynamaktadır. Uzun süreli ve artmış östrojen maruziyeti meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (Moynihan TC, 2009). Çoğu meme kanseri vakasında tümör hücresi yüzeyinde hormon reseptörleri bulunmaktadır . Hormon reseptör durumunun belirlenmesi meme kanserinin patolojik değerlendirmesinde en önemli unsurlardan biridir. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron resöptörü (PR) durumu tanı anındaki biyopsisi ile belirlenmelidir. Meme kanserinin yönetiminde ER ve PR'nin varlığı veya yokluğu kritik öneme sahiptir. Reseptör pozitif olan hastalar reseptör negatif olan hastalardan farklı olarak hormonal tedavi alabilmektedirler (Giuliano AE, 2009). Östrojen veya progesteron reseptörü pozitif olan

hastalarda, hastanın yaşı, lenf nodu durumu veya adjuvan kemoterapi uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan endokrin tedavi planlanmalıdır (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Adjuvan hormonal tedavi; kemoterapi verilsin veya verilmesin reseptör pozitif tümörlerde ve adjuvan kemoterapi alan reseptör negatif lenf lodu metastazı olmayan tümörlerde sağ kalım oranlarını artırırlar (Giuliano AE, 2009). Metastatik PR pozitif tümörü olan hastalarının %80'i hormonal tedaviye yanıt verir.

Adjuvan hormonal tedavi hastalık nüksünü azaltmada etkilidir. Menopozal duruma bakılmaksızın ER pozitif tümörlerde hormonal tedavi mortaliteyi %25 oranında azaltır. Hormonal tedavi ile aynı memedeki nüks ile birlikte diğer memedeki meme kanseri gelişim riskini de azaltır. Ayrıca endokrin tedaviden sonra yaygın hastalığın büyüme hızı da azalır (Giuliano AE, 2009). Hormon reseptörü negatif olan hastalarda endokrin tedavinin faydası yoktur. Hormon reseptörlerinin kemoterapiye cevap ile ilişkisi yoktur. Hormonal tedaviye cevabı değerlendirmede PR durumu, ER durumundan daha duyarlıdır (Giuliano AE, 2009).

Tedavi primer tümörün veya metastazın östrojen reseptör durumuna göre yapılmalıdır. Endokrin tedavinin seçimi hastanın menopoz durumuna bağlıdır. Son menstrüasyon periyodundan sonra bir yıl geçmiş hastalar postmenopozal, bir yıldan daha az zaman geçmiş hastalar premenopozal kabul edilirler. Tedaviye cevap oranları postmenopozal ve premenopozal kadınlarda eşittir. Tedaviye endokrin tedavi ile başlanmış ise primer hormonal tedavi olarak isimlendirilir. Kemoterapi, radyoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerini takiben başlanmış endokrin tedaviler sekonder veya tersiyer hormonal tedavi olarak isimlendirilirler.

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri tedavisinde başlıca iki tip endokrin tedavi uygulanır:

1. Antiöstrojenler (tamoksifen); östrojenin östrojen reseptörü ile bağ kurmasını engeller.

2. Aromataz inhibitörleri (letrozol, anastrozol, ekzemestan); östrojen biosentezindeki son biyolojik basamak olan aromatizasyonu inhibe ederek östrojen üretimini azaltırlar (örn. letrozol, anastrozol ve ekzemestan) (Moynihan TC, 2009; Müller V, 2009; Ozisik Y, 2003).

Tamoksifen; potent bir selektif östrojen reseptör düzenleyicisidir (SERM). Nonsteroidal yapıya sahip olup meme kanseri hücreleri gibi seçilmiş dokular üzerinde antitümöral etki gösterirken, kemik, yağ doku, uterus gibi diğer dokularda östrojenik etkiye sahiptir (Moynihan TC, 2009). Premenopozal hastalarda en sık kullanılan hormonal tedavidir (Giuliano AE, 2009). Tamoksifen bir taraftan meme kanseri hücrelerindeki antitümöral etkileri ile hastalıksız sağkalımı uzatmakta ve diğer memede kanser gelişim riskini %40'a kadar azaltmakta iken diğer taraftan östrojenik etkileri ile kemik mineral dansitesini iyileşme

sağlamakta ve lipid profili üzerindeki olumlu etkiler göstermektedir (Moynihan TC, 2009; Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer-Lancet, 2005). Tamoksifenin yan etkileri ise vajinal kuruluk, sıcak basmaları, tromboemboli (%1-2), endometrium kanseri ve katarakt riskinde artıştır (Moynihan TC, 2009). Doz genellikle oral olarak 20mg/gün şeklindedir. 5 yıl boyunca adjuvan tamoksifen tedavisi alan hormon reseptör pozitif hastalarda, almayanlar ile karşılaştırıldığında nüks riskinde %41, mortalite riskinde %34 azalma görülmüştür (Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer-Lancet, 2005). Tamoksifenin olumlu etkileri tedavi bitiminde sonra da devam etmektedir.

Tamoksifen ile yapılan hormonal tedavilerin uzun dönem verilerinin mevcut olması nedeni ile Amerikan Klinik Onkoloji Derneği belirgin kontrendikasyonların olmaması durumunda adjuvan hormonal tedavide tamoksifen kullanımını önermektedir. Hormon reseptörü pozitif tümörlerde tamoksifen, yaşa, menopoz durumuna, diğer prognostik faktörlere, daha önce alınan kemoterapilere, HER2/neu durumuna bakılmaksızın etkilidir (Giuliano AE, 2009). Ancak potansiyel tümör direnci ve tedaviye dirençli olma nedeniyle klinik etkinliği azalabilir. Ayrıca ilacın zayıf östrojenik etkileri nedeniyle çeşitli komplikasyonlar görülebilir (Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer-Lancet, 2005).

Toremifen bir tamoksifen analoğudur. Tamoksifen ile benzer özelliklere ve yan etkilere sahiptir. Ancak endometrium kanseri riski tamoksifene göre daha azdır (Giuliano AE, 2009; Lippman SM, 2008).

Aromataz inhibitörleri hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınlarda tamoksifenin bir alternatifidir. Aromataz inhibitörleri tamoksifen tedavisi bittikten sonra veya 2-3 yıl tamoksifen tedavisi kullanıldıktan sonra da kullanılabilir (Giuliano AE, 2009). Östrojen reseptörüne agonistik etkileri yoktur. Tamamen antiöstrojenik etki gösterirler. Tamoksifen direnci olan hastalarda tercih edilebilir. Klinik çalışmalar 5 yıllık adjuvan aromataz inhibitörü tedavisinin en az tamoksifen kadar etkin ve daha iyi tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur (Lippman SM, 2008).

En sık kullanılan aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve ekzemestandır. Anastrozol ve letrozol nonsteridal, ekzemestan ise steroidal yapıdadır. Aromataz inhibitörleri fonksiyonel overleri olan hastalarda overyan fonksiyonlar bloke edilmeden kullanılmamalıdır (Giuliano AE, 2009). Aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre meme kanseri riskini azaltmada hafif üstünlükleri vardır (Moynihan TC, 2009). Östrojenik etkilerinin olmaması nedeniyle endometrium kanseri, tromboembolik olaylar ve sıcak basması gibi yan etkileri

yoktur (Giuliano AE, 2009). Ancak osteoporoz riskini artırabilirler (Moynihan TC, 2009). Kemik kaybı yolu ile kemik kırıklarında bir artışa neden olmaktadırlar (Giuliano AE, 2009).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer hormonal ajanlar ise bir progestasyonal ajan olan megestrol asetat, bir androjen olan fluoksimesteron, bir östrojen reseptör antagonisti olan fulvestrant, LHRH agonisti leuprolid ve Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti goserelindir . GnRH anologları kimyasal over ablasyonu amacıyla da kullanılabilirler (Giuliano AE, 2009).

Geçen yüzyılda meme kanseri tedavisinde ooferektomi, hipofizektomi ve adrenalektomi de endokrin medikal tedavi amacıyla kullanılmıştır (Fisher B, 2002). Bilateral ooferektomi ile tamoksifen tedavisi arasında sağkalım ve cevap yönünden belirgin bir farlıklık yoktur. Premonapozal kadınlarda ve ER pozitif tümörü olanlarda ovaryan ablasyon ile adjuvan sistemik kemoterapinin etkinliği benzerdir. Premenopozal kadınlarda ooferektomi tamoksifenin çok iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (Taliaferro-Smith L, 2009).

2.2. OBEZİTE

En basit tanımı ile obezite, vucutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vucut ağırlığına sahip erkeklerde vucut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vucut yağ yuzdesini belirlemek kolay olmadığı icin obezite, aşırı yağdan daha cok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016). DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine [VKİ= Ağırlık (kg) / Boy (m2)] dayanarak yapmaktadır. Buna gore;

Fazla kiloluluk: VKİ= 25.0-29.9 kg/m2 ve

Obezite: VKİ≥30 kg/m2 olarak kabul edilmektedir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Gelişmiş toplumların %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilmektedir. Bu son grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, bunlara dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde genetik altyapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdekine benzer biçimde calışmakta ve bu grup icin son yıllarda "metabolik obez" tanımı kullanılmaktadır. Öte yandan

araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan bir grup olduğunu, bunlar icin de "sağlıklı obez" tanımının kullanılması gerektiğini bildirmektedirler. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

ABD'de, etnik gruplarda ve yaş gruplarında farklı olmak uzere 1991 yılından 1999 yılına kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artmıştır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III), ABD'de 20 yaşın üzerindeki genel nüfusun %54.9'unun aşırı kilolu ve %22.5'inin obez olduğunu gostermiştir. ABD'de yeni yapılan tahminler, nüfusun %30'unun obez olduğunu ve 2030 yılında pek çok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağını gostermektedir.

Diğer gelişmiş ulkeler de obezite rakamlarında ABD'yi yakından izlemektedir. İngiltere'de 1980 yılından 1991'e hem erkeklerde, hem de kadınlarda fazla kiloluluk prevalansı yaklaşık %25, obezite prevalansı ise yaklaşık %100 artmıştır, Hollanda'da ise 1976 ile 1997 yılları arasında obezite prevalansı 37-43 yaş arası erkeklerde %4.9'dan %8.5'e, kadınlarda ise %6.2'den %9.3'e çıkmıştır.

Avrupa'nın karşılaştırmalı verileri prevalans oranlarının, en düşük değerler gosteren İsveç'te sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda %7 ve %9, en yüksek değerler gösteren Litvanya'da erkeklerde ve kadınlardaki %22 ve %45 aralığında olduğunu göstermektedir. Avrupa'daki ortalamalar erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla yaklaşık %15 ve %20'dir.

Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş batı ülkelerinden aşağı kalmamakta, hatta son yapılan calışmalarda Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı anlaşılmaktadır. Türk erişkin toplumunda obezite prevalansı, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik yuksek oranlara ulaşmıştır.

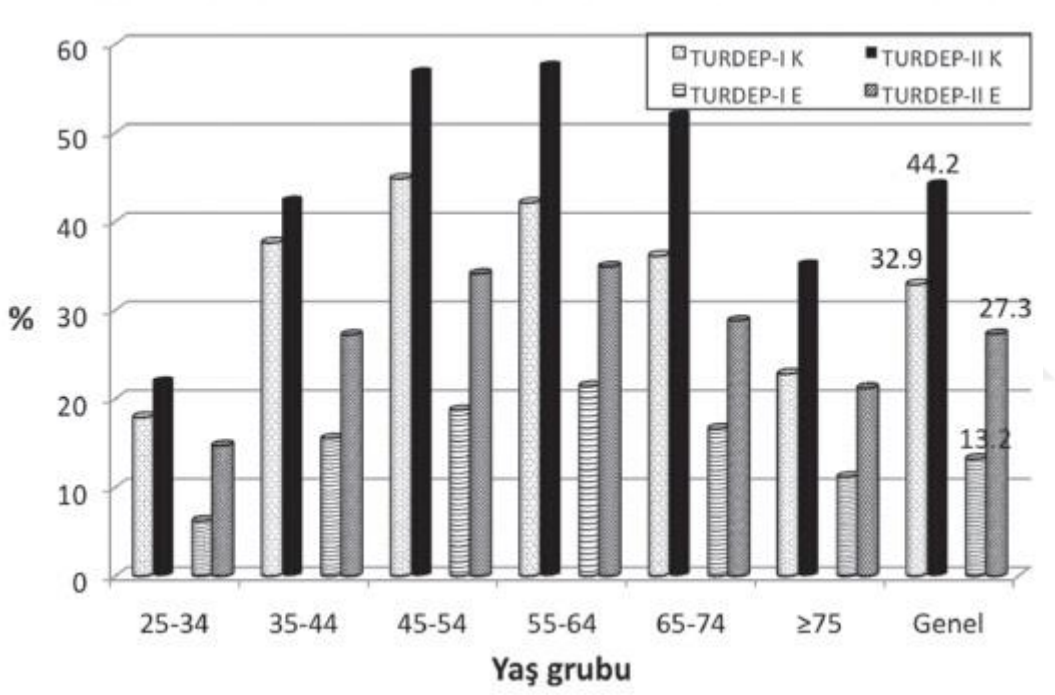
1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve uzeri 24788 kişinin incelendiği TURDEP-I calışması, kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2, genelde ise %22.3 duzeylerinde obezite prevalansı olduğunu bildirilmiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı gorulmuştur. Obezite prevalansı kentsel alanda %23.8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ulke geneli, değerlendirildiğinde Doğu ve Guneydoğu Anadolu bolgelerinde daha az obeziteye rastlanmıştır.

Yaklaşık 25000 kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite (VKİ≥30 kg/m2) prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %21.5 ve genel toplumda ise %25 olarak tespit edilmiştir.

TEKHARF calışmasında ise 1990'dan 2000 yılına ulkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı, 2000 yılında obezite prevalansının erişkin

kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğu bildirilmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bolgesel (Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Adana, Sivas vb.) çalışmalarda da Turkiye'de obezite prevalansının cok hızlı bir şekilde arttığı gosterilmiştir.

TURDEP-I calışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde 26500 erişkinin katılımı ile yapılan TURDEP-II calışmasında, kadınlarımızda ham obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. Bu calışmanın sonucları, TURDEP-I populasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına gore düzenlendiğinde, Türk erişkin toplumunda standardize obezite prevalansının 1998'de %22.3'ten %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı bulunmuştur. Buna gore son 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 1. TURDEP-I'denTURDEP-II'ye yaş grubu ve cinsiyete gore obezitenin değişimi

Obezite, hem kadınlarda hem de erkeklerde 20-24 yaş grubundan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar sürekli artış gostermekte, bu yaştan sonra ise ileri yaşlara kadar azalma eğilimine girmektedir (Şekil 1.1). Bölgesel obezite sıklığı Doğu Anadolu'da en düşük diğer bölgelerde ise birbirine yakındır. Çalışmanın yapıldığı 15 il içinde obezitenin en düşük oranda görüldüğü il Erzurum'dur. Adana ise %43.5 ile obezitenin en yoğun olduğu şehir olup bunu Bursa, İstanbul,Samsun, Malatya, Ankara ve Konya izlemektedir. Bu illerin tumunde obezite sıklığı %35'in uzerinde olup 12 yıl onceki ilk calışmaya gore ciddi artış gostermiştir.

TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuz ortalama olarak 4 yıl yaşlanmıştır. Her iki calışmanın karşılaştırılması; ortalama olarak kadın ve erkek boyunun 1'er cm artmış olduğunu göstermiş; kadınlarda ortalama kilonun 6 kg,VKİ'nin 1.7 kg/m2, bel çevresinin 6 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğunun saptanmasına karşılık; erkeklerde ortalama kilonun 8 kg,VKİ'nin 2 kg/m2, bel cevresinin 7 cm ve kalça çevresinin 3 cm artmış olduğunu ortaya koymuştur.

Bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)'nun artmış olduğu obezite tipi, santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılır. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüduü ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde ise, erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir.

TURDEP-I'de santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, ve genelde ise %34 olarak bildirilmiştir. TURDEP-II'de ise santral obezite sıklığı genel toplumda %53 olup kadınların yaklaşık olarak 2/3 (%64)'u, erkeklerin ise 1/3 (%35)'u santral obezdir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında metabolik sendrom (MS)'un tanımını yaparken,daha once MS'nin komponentlerinden biri olarak kabul edilen santral obeziteyi MS tanısının olmazsa olmazı konumuna cekmiş ve buna ilave olarak santral obezite tanımında populasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılması gerektiğini bildirmiştir .

IDF, bu verileri mevcut olmayan toplumlarda coğrafi ve yaşam tarzı ozellikleri en yakın olan bölgesel rakamların dikkate alınmasını önermektedir. Buna göre, Türk toplumunda Avrupa için belirlenmiş bel çevresi rakamları (kadın icin ≥80 cm, erkek icin ≥94 cm) kullanılmalıdır. Ancak ne DSO'nun ne de IDF'nin rakamları Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler risk profilini yansıtmamaktadır. Bu amaçla hem TURDEP-I çalışmasında hem de TURDEP-II çalışmasında katılımcıların kardiyovaskuler risk profiline dayanarak ROC (receiver operator characteristics) eğrileri ile erişkin yaş Türk toplumunda bel çevresi için duyarlılık ve özgüllüğü en iyi olan kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre TURDEP-I'de (hipertansiyon, diyabet ve makrovasküler hastalık öyküsü ve ilaç kullanım bilgilerine dayanarak) bel çevresi kesim noktası, kadınlarda 91 cm ve erkeklerde ise 93 cm olarak belirlenmiştir.

TURDEP-II'de ise (TURDEP-I'deki verilere ilave olarak lipid profili de dikkate alınmıştır) en iyi bel çevresi kesim noktalarının kadınlarda 90.5 cm, erkeklerde ise 95.5 cm olduğu saptanmıştır.

TEMD Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu ise Türk erişkin populasyonunda santral obezite icin kullanılması gereken bel çevresi kesme noktalarını Kadınlarda 90 cm, Erkeklerde ise 100 cm olarak tespit etmiştir.Bu calışmada bildirilen bel çevresi değerlerinin TURDEP-II'de bildirilen değerlerden daha farklı olduğu görülmektedir. Literaturdeki çalışma sonuçları arasında görülen bu farklılıkların temel nedeni, kesme noktalarını hesaplarken değişik yöntemlerin ve farklı kriterlerin kullanılmış olması ve ROC eğrilerinde alınan duyarlılık ve özgüllük noktalarının değişmesidir. Hangi kesme noktasının daha uygun olduğuna karar vermek icin, seçilen kriterlere bağlı yapılacak girişimlerin yarar ve maliyet oranlarının hesaplanması uygundur. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

TEMD Obezite Dislipidemi Hipertansiyon Calışma Grubu yukarıdaki çalışmada Turkiye'deki metabolik sendrom sıklığını da araştırmış ve İDF kriterlerine gore %44 oranında olduğunu ve bu sıklığın kadınlarda erkeklere gore 1.6 kat daha fazla olduğunu belirlemiştir. En az erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da cocukluk ve adolesan donemi obezitesinde yaşanmaktadır. Bu dönemdeki obezitenin erişkin dönemdeki obeziteye öncülük ettiği bilindiğinden koruyucu hekimliğin onemli bir hedefi de çocukluk ve adolesan döneminde kilo almayı engellemek olmalıdır. ABD' de son 30 yılda çocuklarda obezite sıklığı ikiye katlanmıştır. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

DSO'nun 2011 yılı tahmini verilerine göre dünyada 5 yaşından küçük 40 milyondan fazla çocuğun obez olduğu sanılmaktadır. Ülkemizde ise özellikle okul çocuklarında yapılan çeşitli çalışmalar çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10'un uzerine çıktığını göstermektedir.

2.2.2. Obezitede Risk Durumu

Beden kitle indeksi ≥25 kg/m2 olan veya bel çevresi (BÇ) kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm veya daha fazla olanlarda kilo fazlalığının ilerlemesini engellemek ve eşlik eden diğer faktorleri tespit etmek gerekir. Tip 2 Diyabet, hipertansiyon (HT) ve kardiyovaskuler hastalıklar (KVH) icin risk durumu kilo fazlalığının derecesi ile de ilişkilidir. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016).

Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve tıbbi komplikasyonlar:

Kardiyovasküler

Koroner arter hastalığı
Miyokard infarktusu
Konjestif kalp yetersizliği ve kor pulmonale
Ani olum
Serebrovaskuler olaylar (inme vb.)
Hipertansiyon
Sol ventrikul hipertrofisi
Varisler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli

Metabolik

İnsulin direnci
Tip 2 Diyabet
Dislipidemi
Metabolik sendrom
Kolesterol safra taşları
Hiperurisemi, gut
Duşuk dereceli inflamasyon

Kanser

Özefagus, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, bobrek, losemi, multipl miyelom ve lenfoma
Erkek: prostat
Kadın: meme, over, endometriyum ve serviks

Hormonal

PKOS, Mens bozuklukları, Hiperandrojenizm
Akantozis nigrikans
İnfertilite
Seks hormon bağlayıcı globulin duzeyinde azalma
Ostrojenlerde azalma
Erkeklerde testosteron duzeyinde azalma
Buyume hormonunda azalma
Prolaktin cevabında azalma
Kortizol yapımında artma

Romatolojik

Osteoartrit (ozellikle diz ve kalcalarda)
Tuzak noropatileri (karpal tunel sendromu)
İmmobilite

Pulmoner

Fonksiyonel reziduel kapasite, ekspiratuvar rezerv volum ve total akciğer kapasitesinde azalma
Residuel volum ve diffuzyon kapasitesinde artma
Erkeklerde maksimum ekspiratuvar akış hızında azalma
OSAS, obezite-hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu) ve astım

Gastrointestinal

Safra kesesi hastalığı (kolelitiyaz)
NAFLD veya NASH

Gastroozefagiyal reflu hastalığı
Herni

Üriner

Uriner stres inkontinensi
Obezite ile ilişkili glomerulopati

Çeşitli

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, demans
Cilt infeksiyonları, selulit, intertrigo, karbonkül
Lenfödem, bacaklarda staz hiperpigmentasyonu, akantozis nigrikans/papillomatoz cilt lezyonları(skin tags)
Periodontal hastalık

Psikolojik ve sosyal sonuçlar

Özgüvende azalma, anksiyete ve depresyon
Sosyal damgalanma, sosyal yaşamdan uzaklaşma ve işsizlik
Beden imaj bozukluğu

2.2.3.Obezite Tedavisi

Pozitif enerji dengesinin sağlanmasında, beslenmenin cok önemli rolü bulunmaktadır. Toplam enerji alımının uzun süreli olarak harcanandan daha fazla olması sonucu obezite beklenen bir durumdur. Enerjiyi oluşturan besin öğelerinin oranı da önemlidir. Yüksek yağ içerikli besin tüketimi ile obezite arasında pozitif korelasyon vardır. Benzer şekilde, yenilen besinlerin özellikle basit karbonhidrat oranının yüksek olması, fazla alınan enerjinin vücutta yağa dönüştürülüp depolanması ile yine kilo artışına neden olmaktadır. Hatalı beslenme davranışları bireyleri obeziteye götüren ana nedenlerdir. Obeziteye neden olabilen hatalı yeme davranışlarının en önemlileri şunlardır:

Normalin üstünde besin tüketimi;

• Özellikle çalışan kişilerde sağlıklı besinler yerine yenmeye hazır, enerji yoğunluğu yüksek besinleri çok tüketmesi.

• Akşam eve geldikten sonra yemek zamanına kadar atıştırmak ve sonra tekrar yemek yemek.

• Hızlı yemek, büyük lokmalar almak, az çiğnemek, çatalı kaşığı elinden hiç bırakmamak,

• Öğun atlamak, öğun aralarında sürekli bir şeyler atıştırmak,

• Yemek yerken başka aktivitelerle uğraşmak (sohbet etmek, TV seyretmek, okumak)

• Uzun süre sofrada kalmak,

• Sıkıntılı, stresli ve öfkeli durumlarda aşırı yemek,

• Ziyaret ve davetlere sık sık katılmak ve ikramları reddedememek,

• Akşam yemeğinden sonra yatıncaya kadar sürekli yemek,

• Gece uykudan uyanıp yemek yemek,

• Su içmemek veya az içmek, yerine yüksek enerjili içecekleri tercih etmek.

Diyet tedavisi

Obezitede beslenme tedavisi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile birlikte davranış değişikliği tedavisi kesinlikle gereklidir.Beslenme tedavisi ve egzersizin davranış değişikliği tedavisi ile birlikte kullanıldığı "kombine tedaviler" hem ağırlık kaybını sağlamada hem de kaybedilen ağırlığın korunmasında büyük başarı sağlar. (TEMD-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016). Obezitede tıbbi beslenme tedavisinin amacı:

1. Bireyin yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivite durumuna, yaşam şekline ve fizyolojik durumuna uygun besin öğesi gereksinimlerini yeterli ve dengeli bir şekilde sağlamak,
2. Yanlış beslenme alışkanlıkları yerine doğru ve kalıcı beslenme alışkanlıkları kazandırmak,
3. Vucut ağırlığını hedeflenen düzeye indirmek; bu düzey kişinin olması gereken ideal ağırlığı veya ideal ağırlığın üzerinde bir ağırlık olabilir,
4. Vücut ağırlığı hedeflenen düzeye geldiğinde tekrar kilo almayı engellemek ve sürekli istenen düzeyde tutmak,
5. Çocuklarda normal büyüme ve gelişmeyi sürdürmektir.

Egzersiz Tedavisi

Obezitenin en iyi bilinen nedeni fiziksel aktivite yetersizliğidir. İnsanlar çalışma hayatının getirdiği güçlükler ve stres, modern yaşamın sunduğu imkanlar nedeniyle çocukluktan, erişkin döneme doğru gittikçe daha az hareket etmektedir. (Strychar I, 2006)

Egzersiz, kilo kaybını sağlamada ve ideal kilonun sürdürülmesinde sıklıkla önerilen bir tedavi yöntemidir. Obezite tedavisine ilişkin veriler gözden geçirildiğinde, kilo kaybı sağlamada diyet ve egzersiz birlikteliğinin sadece diyet ya da sadece egzesize göre kilo kaybında daha etkili bir yöntem olduğu görülmektedir. Uzun süreli kilo düzenlenmesinin başarısı enerji harcamak ve hassas diyet değişikliklerinin kombinasyonuna bağlıdır. (Amisola RV, 2003; Miller W, 1997)

Egzersiz, enerji tüketimini arttırırken, yağsız vücut kitlesini korumakta ve bazal metabolik hızı arttırarak ağırlık kaybının devamını sağlamaktadır. Egzersizin diyet yapıldığında görülebilen kas kütle kayıplarını önlediği kesin olarak kabul edilmektedir. Egzersiz tedavisi ile bireylerin tıbbi beslenme tedavisini destekleyici nitelikte zayıflamaları ve tekrar ağırlık kazanımlarının önlenmesi sağlanmaktadır. (McGuire MT, 1999; Wareham N, 2007)

Kaslarda Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki tip kas lifi vardır. Kaslardaki dağılımı genetiktir ve farklı toplumlarda oldukça değişik dağılım gösterir. Tip 1 kas lifleri daha çok mitokondri ve myoglobin içerir ve daha yaygın kapiller ağına ve daha yüksek oksidasyon kapasitesine sahiptir. Ön planda uzamış aerobik egzersizde kullanılırlar. Tip 2 kas liflerinin glikolitik kapasitesi daha yüksektir. Ön planda anaerobik egzersizde kullanılırlar. Kas glikojeni ve kreatinin fosfatı enerji kaynağı olarak kullanırlar.(Pedersoen BK, 2006)

Aerobik (izotonik) egzersizler oksijen yakılarak yapılan egzersizlerdir. Bu tip egzersizlerde daha fazla enerji harcanır. Bu egzersizlere yürüme, koşma, bisiklete binme, dans etme, yüzme vs. örnek olarak verilebilir. İzotonik egzersiz kilo vermede daha etkilidir. Anaerop (izometrik) egzersizler ise kas gücünü ve dayanıklılığını artıran, kasların boyutlarının artmasına katkı sağlayan egzersiz tipleridir. Bunlara ağırlık kaldırma, şınav çekme vs. gibi hareketler örnek verilebilir. Büyük ve güçlenmiş kas kitleleri daha fazla enerji harcar. İzometrik egzersizler kilo vermede daha az etkili yöntemlerdir.

	Obezite	Egzersiz	Diyet	Diyet+egzersiz
Kardiyovasküler sistem				
Kalp hızı	----	↓	----	↓
Çalışma kapasitesi	↓	↑↑	↓	↑
Kan basıncı	↑	↓	↓	↓
Karbonhidrat metabolizması				
Plazma glukozu	↑	↓	↓	↓↓
Glukoz toleransı	↓	↑	↓	↑→
Plazma insülin	↑	↓	↓↓	↓↓↓
İnsülin duyarlılığı	↓	↑	↑	↑↑
Yağ metabolizması				
Trigliserid	↑	↓	↓↓	↓↓↓
HDL kolesterol	↓	↑	↓	↑
LDL kolesterol	↑	↓	↓	↓

Tablo 3. Fiziksel egzersiz, kalori kısıtlaması, egzersiz + diyet tedavisinin kardiyovasküler ve metabolik parametreler üzerine uzun dönem etkisi. (Grubbs L, 1993)

İlaç Tedavisi

Bir ilacın başarılı olması kilo kaybı derecesi ve eşlik eden risk faktörlerindeki azalmayla ölçülür. İlaç tedavisinin ilk ayında 2 kg kilo kaybı, üç-altı ay içinde başlangıç vücut ağırlığının %5'inden fazlasının verilmesi ve bu kiloda kalınması tedavinin başarılı olduğunu gösterir (Bray GA, 2007). Aksi halde ilaç tedavisi kesilmelidir. Başlangıç vücut ağırlığının %5-10'unun verilmesi diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Başlangıçtaki risk faktörlerinin kilo kaybıyla azalması da tedaviye devam açısından önemli bir faktördür (Avenell A, 2004).

İlaç tedavisine seçilen ilaçla yapılan çalışmaların süresi göz önünde bulundurularak devam edilmelidir (örneğin; orlistat için dört yıl, sibutramin için iki yıllık çalışmalar mevcuttur). Daha uzun süreli tedaviler için hasta bilgilendirilmelidir.

İlaç tedavisi kür sağlamaz. Maksimum terapötik etki sağlandığı zaman kilo kaybı durur ve ilaç kesildiğinde tekrar kilo alınır. Kilo kaybını sağlamak için kişinin aldığı enerji harcadığından az olmalıdır. Obezite ilaçlarından beklenen alınan gıdayı azaltması veya enerji harcanmasını arttırmasıdır. Günümüzde enerji harcamasını arttıran ilaç mevcut değildir. β3-adrenerjik agonistlerle yapılan çalışmalar başarılı olmamıştır (Redman LM, 2007). Enerji alımını azaltan ilaçlar ise kabaca iki gruba ayrılabilir: santral etkili ve periferik etkili.

Santral etkili olanlar sibutramin, rimonobant ve fentermindir. Periferik etkili olan ise orlistattır.

Sibutramin: Sibutramin, sinir terminallerinde norepinefrin, serotonin ve daha az oranda da dopamin geri alım inhibitörü olarak etki gösterir, sinaps boşluğunda bu nörotransmitterlerin artışını sağlar ve gıda alımını azaltır, insanlarda termojenik etkisi olup olmadığı halen tartışmalıdır. Serotonin salınımında artışa neden olmaz ve serotonin reseptörleri ile etkileşime girmez. Sinapslardaki serotonin düzeyleri serotonin stimülatörü ajanların yol açtığı serotonin düzeylerinden daha düşüktür (Buckett WR, 1988). Bu nedenle pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı gibi yan etkilere serotonin stimülatörlerinin aksine rastlanmamıştır (Rubin LJ, 1997).

Sibutraminin diğer sempatomimetikler gibi plazma yarı ömrü kısadır fakat sibutramin karaciğerde aktif metabolitlerine dö- nüşür ve günde bir kez kullanıma uygundur. Etkisinin daha çok yemenin başlangıcında doygunluk hissini arttırması olduğu öne sürülmektedir.

Sibutramin 10 ve 15 mglık dozlarda bulunmaktadır. Başlangıç dozu olarak 10 mg önerilir ve alınan cevaba göre titre edilir. Doz arttıkça kilo kaybı da artar, maksimum doz olarak 15 mg önerilmektedir (Bray GA, 1999). Altı ay boyunca sibutramin tedavisi alıp %5 ve üzerinde kilo kaybı olanların, takip eden 18 ay boyunca sibutramin ve plaseboya randomize edildiği bir çalışmada, sibutramin alan grupta hastalar kilo vermeye devam ederken veya en azından kilo almazken, plasebo grubundaki hastalar kilo almıştır.

Sibutraminin aralıklı kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada bir gruptaki hastalar 48 hafta boyunca sibutramin alırken diğer gruptaki hastalar iki kez altı hafta boyunca ilacı kesmişlerdir. Kilo kaybı açısından her iki grup arasında fark bulunamamıştır (Wirth A,2001).

Obez diyabetik hastalarda sibutramin kullanımı kilo verme, bel çevresinde azalma ve HbA1c'de %1.67 azalmayı sağlamıştır (Fujioka K, 2000; Vettor R, 2005). Yan etkileri; asteni, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, ağız kuruması, rinit ve konstipasyondur. Noradrenerjik etkisi ile kalp atım hızını ve kan basıncını arttırır. Kontrendike olduğu durumlar; kontrolsüz veya kötü kontrollü hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi, inme öyküsü, şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı, gebelik ve laktasyon, periferik arteryel hastalığı

olanlarda, selektif serotonin geri alım inhibitörü veya monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibitörü kullananlarda kesildikten iki hafta sonra sibutramin başlanabilir. Sibutramin sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edildiği için eritromisin ve ketokonazolün metabolizmasıyla etkileşebilir.

Diğer sempatomimetik ilaçlar: Sempatomimetik ilaçlarda benzefetamin, dietilpropion, fendimetrazin ve fentermin norepinefrin gibi etki gösterdikleri için beraber gruplandırılır. Alışkanlık yapıcı etkileri olduğu düşünüldüğü için sadece kısa dönem tedavi için endikasyon almışlardır.

Rimonobant: Endocannabinoid sistemin cannaboid reseptör 1 seviyesinde spesifik blokajını sağlar. Cannaboid 1 reseptörü iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar. Bu reseptörü olmayan hayvanların zayıf ve diyete bağlı obezite ve dislipidemiye dirençli olduğu gözlenmiştir (Kunos G, 2001).

Rimonobant obezite tedavisi ve sigarayı bıraktırıcı etkisi açısından araştırılmıştır. Kilo kaybını sağlayıcı etkisi gözlenmiştir fakat güvenilirliği konusunda tartışmalar vardır (Van Gaal LF, 2005; Scheen AJ, 2006).

Epilepsi ve intihara eğilimi arttırıcı etkisi olduğu düşünüldüğü için Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite tedavisi veya si garayı bıraktırıcı etkisi için onay alamamıştır. Avrupa'da ise obezite tedavisi için onay almıştır. Yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, sersemlik, anksiyete ve ruhsal durum değişiklikleridir. Kontrendike olduğu durumlar; depresyonu olan hastalar çalışmalarda dışlandığı için depresif hastalarda veya antidepresan kullananlarda etkileri bilinmemektedir.

Taranabant: Cannaboid reseptör 1'e yüksek afinitede bağlanır ve rimonobanta göre cannaboid reseptör 1 için daha selektiftir (Armstrong HE, 2007). Henüz faz 3 çalışmaları yapılmaktadır.

Orlistat: Streptomyces'den üretilen lipstatin derivesinden elde edilmiştir. Bir lipaz inhibitörü olup gastrik ve pankreatik lipazları inhibe eder ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozar. Lipazlarla irreversibl bir kompleks yapar. Trigliserid hidrolizini azaltır. Fekal yağ atılımı üzerinde doza bağlı etkisi vardır. %30 oranında yağ içeren bir diyette fekal yağ atılımını %30 arttırır. Düşük yağ içeren diyet alan hastalarda ilacın etkisi çok azdır.

Karbonhidrat, protein ve fosfolipidlerin absorpsiyonu üzerine etkisi yoktur. 120 mg'lık kapsülleri günde üç kez yemeklerden beş dakika önce veya yemekle birlikte alınır. Etki süresi orlistat miktarı ve alım süresine ve lipaz sekresyonuna bağlıdır. Orlistat gastrointestinal sistemden minimal olarak absorbe edilir ve atılımı çoğunlukla feçesle olur.

İki yıllık çalışmalarda orlistat plaseboya göre belirgin kilo kaybı sağlamış ve kilo alımı daha az olmuştur (Sjöstrom L, 1998). Ayrıca; kolesterol ve HbA1c düzeylerinde azalmaya neden olur (Kelley DE, 2002; Hollander P, 1998).

Dört yıl süren XENDOS çalışmasında glikoz tolerans bozukluğu olan hastalarda orlistat kullananların %6.2'sinde aşikar diyabet gelişirken plasebo alanların %9'unda diyabet geliştiği gösterilmiştir (Torgerson JS, 2004). Ayrıca, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde kullananlar olmuştur.

Yan etkiler; gastrointestinal sistemle ilgilidir. Yağlı lekelenme, gazla birlikte sızıntı, ani dışkılama gereksinimi, gevşek veya sulu dışkı, yağlı dışkı, defekasyon sıklığında artış ve dışkı kaçırma gibi yan etkiler görülür. Bu yan etkiler diyetteki yağ oranı arttıkça artar. Bazı hastalarda karın ağrısı, şişkinlik, rektumda ağrı, diş ve diş eti rahatsızlıkları, üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı, menstrüel düzensizlik, anksiyete ve yorgunluk görü- lebilir. Nadiren kaşıntı, ürtiker ve egzama görülebilir. Yağda çözünen vitaminlerin (vitamin A, D, E ve K) emilimi bozulduğundan vitamin ilavesi önerilebilir.

Kontrendike olduğu durumlar: Malabsorpsiyon, kolestaz ve hipersensitivitesi olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir. Siklosporin ile beraber kullanılırken dikkat etmek gerekir.

Obezite, yaşam süresini kısaltması, ortaya çıkarttığı komplikasyonlar ve yaşam standartlarında oluşturduğu bozulmalar nedeniyle mutlaka tedavi edilmesi gereken kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite tedavisi hekim ve hasta için sabırla yaklaşılması gereken uzun bir süreçtir. Öncelikle gerçekçi hedefler belirlenmelidir. Tedavinin temelini diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği kilo vermeyi sağlamada yetersiz kalırsa veya birlikte komorbidite varsa ilaç tedavisine başvurulabilir. Morbid obezite durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir.

2.3. FGF-21

FGF-21, 19q13.33 sitogenetik lokalizasyonunda bulunan, mitojenik ve hücresel yaşamsal faaliyet aktivitesine sahip, embriyonik gelişme, hücresel büyüme, morfogenez, doku tamiri, tümör büyüme ve invazyonu gibi biyolojik süreçlerle ilişkili olan FGF ailesinin bir üyesidir.

Glukoz ve lipid metabolizması farklı metabolik hormonların salgılandığı endokrin organlar tarafından kontrol edilir.Bunların arasında en önemlileri pankreatik hormonlar

(Insülin ve glukagon), adipoz dokudan salgılanan adipokinler(leptin ve adiponektin), bağırsak kaynaklı hormonlar (glukagon benzeri peptid-1 ve ghrelin) ve adrenal hormonlardır (glukokortikoidler).Bu metabolik hormonlar alt tabakadaki beslenmeye cevaben enerji dengesinin durumunu kontrol etmek için entegre bir ağ oluşturur.

Hormonların anormal sekresyon ve / veya metabolik bozukluğu obezite ile ilişkili tip 2 diyabet, nonalkolik karaciğer hastalığı,hipertansiyon, koroner kalp hastalığı,inme gibi kardiyometabolik olaylara önemli katkıda bulunmaktadır (Fukase N, 1993; Hui X, 2012).

FGF15, FGF19, FGF21 ve FGF23 gibi fibroblast büyüme faktörlerinin bazı üyelerinin (FGFs) son zamanlarda önemli metabolik roller oynadığı tespit edilmiştir(Fukumoto S, 2008).

FGF 21, FGF19 yağ hücreleri ve hepatositlerdeki KLB ve FGFR tirozin kinaz üzerinden glukoz,lipid ve enerji metabolizmasını etkiler,ayrıca, obezite ve metabolik anormallikler meme tümörünün ilerlemesine katkısı olan faktörlerdir. Karaciğerdeki FGFR4 üzerinde yapılan çalışmalar, hem metabolik hem hücresel homeostazdaki endokrin FGF21 sinyalizasyon rollerini ortaya çıkarmıştır.

Luo Y ve ark ise, FGFR4 eksikliğinden kaynaklanan sistemik ve metabolik değişikliklerin meme tümörogenezi üzerine etkilerini araştırdılar.

Bigenic farelerdeki meme tümör hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, adipositlerce çevrelenmiş duktal ve lobüler epitelde Her2 aktive edilerek,FGFR4 ve TGFα nın aşırı ekspresyonu uyarılmıştır.

FGFR4'ün ablasyonunun, normal meme dokusunun hücresel homeostazı ve Her2 aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi bulunamamıştır.Bununla birlikte, FGFR4'ün yokluğu, TGFa'ya bağlı meme tümörü insidansını, ilerlemesini ve sağ kalımı azaltmıştır.

Hepatik ve serum FGF21, ileal FGF15 / 19, adiponektin ve adipsinde belirgin artış izlenirken; sistemik Fetuin A, IGF-1, IGFBP-1, RBP4 ve TIMP1'deki azalmalar gözlenmiştir.

Ablasyonun, memelerde ve tümör odaklarında mitokondri, ER ve peroksizomların fonksiyonlarıyla ilişkili lipogenez, glikoliz ve enerji homeostazının yanı sıra adipositlerin adipogenezini ve salgı fonksiyonunu etkilediği ortaya konulmuştur.

Yolaklarda yer alan bir NAMPT kimyasal inhibitörü ile tedavi, meme tümörü hücreleri ve premalign hücrelerin büyümesini ve hayatta kalmasını engellediği,FGFR4 ablasyonunun memedeki inflamatuvar faktörlerin yükselmesine neden olduğu saptanmıştır.

FGF15 ve 19 kolesterol, safra asidi sentezinde, FGF23 fosfat, D vitamini metabolizmasında,FGF21 ise glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynamaktadır.(Fukumoto S, 2008)

FGF21, insulin duyarlılığı ve enerji homeostazı üzerinde birçok olumlu metabolik etkisi nedeniyle ,obezite ile ilgili yapılan birçok çalışmada üzerinde durulan bir molekül halini almıştır.(Kharitonenkov A, 2005; Chau MD, 2010)

Organizmada stres durumu geliştiğinde, örneğin açlıkta veya soğukta, FGF-21 ekspresyonu artmakta ve adipoz dokuda FGFR1-KLB kompleksi üzerinden lipoliz, serbest yağ asitleri, karaciğerde glukoneogenez gibi enerji üreten maddelerin salınımı uyarılmaktadır. 2005'de Kharitonenkov'un yaptığı hayvan çalışmasında çok önemli sonuçlar elde edilmiştir; obez veya diyabetik farelere FGF21 verilince hareket ve diyetinde değişiklik olmaksızın insulin duyarlılığını arttırarak glukozun yanında glukagon, lipidler, visseral yağ doku ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.Serbest yağ asitleri, glukoz uptake, HDL'yi ise arttırdığı tesbit edilmiştir.

Birkaç yıl önce önemi keşfedilen yağ dokusu hücrelerinin(kahverengi yağ dokusu) mitokondri aracılığı ile enerjiyi ısıya dönüştürerek kilo kaybına yol açtığı varsayılmaktadır. Yani, FGF21 de beyaz adipoz dokuyu "kahverengi" leştirerek, organizmada depolanan yağ dokuyu azaltıp enerji harcamasını sağlayarak, vücut ağırlığını da azaltmaktadır.

Obezitenin de organizma için bir stres durumu olduğunu kabul edersek 2010'da M-Fisher tarafından yapılan bir çalışmada FGF21'in obezitede kompansatuar artışı bu durumu açıklamaktadır.

FGF21'in, glukozun yağ dokusuna uptake'ini, insulin duyarlılığını arttıran ve adipositlerden salgılanan adiponektinin aracılığı ile gerçekleştirdiği hücresel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ortamda adiponektin olmazsa adipositlere glukoz uptake'ini FGF21 tek başına yapamadığı da çalışmalarda gösterilmiştir. Adiponektinin de anti-inflamatuar özellikleri ile organizmayı,diyabet, obezite, kanser gibi kronik hastalıklardan koruduğu da bilinmektedir. 2013'de Luo Y ve arkadaşlarının çalışmalarında FGF-21'in farelerde meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve progresyonunu durdurduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, FGF21, glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında önemli ve olumlu etkilerinin yanında kanser hücrelerinde büyüme ve invazyon üzerine inhibe edici etkiler gösterebilmektedir.

2.3.1. FGF 21 Farmakolojik Etkileri

Fgf 21'in metabolik etkisi ilk defa kharitonenkov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hücre bazlı adipositlerde glukoz alımının indüklenmesi ile olumlu sonuç verdi.(Kharitonenkov A, 2005)

Fgf 21'in rekombinant terapötik uygulamayla diyabetik ve obez farelerde kan şekeri,trigliserid düzeylerini düşürüp hepatik yağlanmayı tersine çevirip,insulin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir(Kharitonenkov A, 2005; Xu J, 2009).Karaciğer spesifik FGF21 aşırı ekspresyonu olan transgenik fareler muhtemelen artmış enerji harcamasına bağlı olarak obeziteye karşı dirençli bulunmuştur(Wang Y, 2011).Benzer bir şekilde 6 haftalık bir süre boyunca diyabetik Resus maymunlarına FGF21'in kronik uygulanması sonucunda açlık kan glukozu,fruktozamin,insulin, glukagon, trigliserit,ldl seviyelerinde düşüş, hdl değerinde ise yükselme olmuştur(Kharitonenkov A, 2007).

FGF21'in hem radlarda hem maymunlarda mitogenez ve hipoglisemiyi indüklemediği saptanması sonucunda,diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde FGF21'in terapötik özellik gösterdiği düşünülmüştür(Kharitonenkov A, 2005; Kharitonenkov A, 2007).

2.3.2. Hepatik FGF21 Fonksiyonları

Fgf 21'in üretimi ve etkileri açısından karaciğer önemli bir organdır.Fgf21' in hepatik ekspresyonu ve plazma düzeyi farelerde beslenmeyle hızla yükselmiş fakat sonrasında yeniden baskılanmıştır.Açlıkta indüklenen FGF21'in hepatik ekspresyonuna PPAR-a aracılık eder. Ligandda aktive edilen lipid metabolizması ve enerji homeostazını kontrol etmede merkezi rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür(Badman MK, 2007).

FGF21 mRNA ekspresyonu,;fare,keçi ve insan hepatositlerinde PPAR agonistleri tarafından indüklenmektedir(Badman MK, 2007).

Ketogenez dahil açlık ve açlığa adaptasyonda,yağ asidi oksidasyonu ve glukoneogenezde metabolik adaptasyona PPAR-a eşliğinde FGF21 aracılık etmektedir.

2.3.3. FGF21 ile ketogenez modülasyonu

Açlığa yanıt olarak, karaciğer metabolizması programlanır.Yağ asitleri oksidasyonu ile yakıt üretmek için keton cisimleri (b-hidroksibütirat, asetoasetat ve aseton) oluşur ve beyin için önemli bir enerji kaynağı haline gelir(Cahill GF Jr., 2006).

Birçok bağımsız çalışmalar göstermiştir ki FGF21 farelerde açlık kaynaklı ketogenez için gereklidir(Inagaki T, 2007; Badman MK, 2007).

Karaciğer spesifik FGF21 ekspresyonu olan transgenik farelerde keton cisimlerinin serum konsantrasyonlarında anlamlı artış, serum ve karaciğer trigliserid konsantrasyonlarında eşzamanlı azalma görülmüştür(Badman MK, 2007).

PPAR agonisti olan fenofibrat insanlarda kronik tedavilerde FGF21' in dolaşımdaki konsantrasyonlarını artırabilir. Bununla birlikte, ketojenik beslenme FGF21'in dolaşımdaki seviyeleri üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir(Badman MK, 2007). FGF21' in ketogenezdeki fizyolojik rolleri ise ileri araştırma gerektirmektedir.

2.3.4. FGF21 ve yağ asidi oksidasyonu

PPARa, yağ asidi oksidasyonuna katılan önemli bir gen kümesinin ekspresyonuna yol açan ana düzenleyicidir(Nakamura MT, 2004).PPARa' nın hepatik yağ asidi oksidasyonuna FGF 21'in kısmen aracılık ettiğine dair artan miktarda kanıt vardır.

FGF21 ekspresyonunun RNA aracılı supresyonu,ketojenik diyet kaynaklı yağ asidi oksidasyonunun karaciğer yağlanmasına neden olmasına rağmen,rekombinant FGF21 kronik tedavisi ile diyet kaynaklı obez farelerde karaciğer yağlanmasını azalttığı görülmüştür(Xu J, 2009).

Yapılan son bir çalışmada Li ve arkadaşları(Li H, 2012), farelerde oluşturulan obezitede, FGF21 'in hepatik expresyonu ve plasma seviyesindeki artışın dislipidemiye karşı koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur. Sodyum butirat enerji tüketimini arttırıp yağ asidi oksidasyonunu FGF21 KO farelerde iptal ettiği farkedilmiştir(Dushay J, 2010; Yilmaz Y, 2010).

İnsanlarda, yağlı karaciğer hastalarında FGF21 düzeyi anlamlı yükselmiştir(Dushay J, 2010; Yilmaz Y, 2010).Yağ asidi oksidasyonunda yüksek plazma FGF21 seviyesi veya FGF21 direnci olup olmadığı henüz net değildir(Yan H, 2011).

2.3.5. FGF21 ve Büyüme Hormonu direnci

GH ön hipofiz tarafından sentezlenir ve salgılanır.Büyüme ve metabolizmayı düzenler.Birçok büyüme hormonu IGF-1'in hepatik ekspresyonunun indüksiyonu ile ilişkilidir(30).

Açlığı engellemek için GH' un azalan hepatik üretimi ve büyüme eylemleri henüz açıklananmamıştır.Bu bağlamda FGF21 açlıkda inhibisyon yapan GH/IGF1 aksında anahtar rol oynamıştır.Sinyal ileticisi ve STAT5 aktivatörü aktif formunun bastırılmasıyla,IGF-1 expresyonunda azalma ortaya çıkar(Inagaki T, 2008).

FGF21 aynı zamanda IGF-1 bağlayıcı protein-1 ve sitokin sinyal baskılayıcı-2 ve büyüme hormonu sinyalizasyonunda yer alır.

Yapılan çalışmalarda 4 hafta yiyecek kısıtlamasından sonra FGF21 KO farelerde yabani tip olanlara göre daha büyük vücut ve daha uzun tibiaları olduğu görülmüştür(Kubicky RA, 2012).Ayrıca GH sinyallerinin üzerine FGF21 in baskılayıcı etkisinin, FGF 21 negatif feedback regulasyonu GH nun yağ dokusunda lipoliz indüklemesini bloke ettiği gösterilmiştir(Chen W, 2011)

Yüksek FGF 21 ve IGF 1 arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermiş,FGF 21 in insanlardaki GH direncine aracılık edebileceği düşünülmüştür.

2.3.6. Adipoz dokuda FGF 21 etkileri

FGF21'in bir başka önemli hedefi beyaz adiposit hücreleridir. PPAR-g aktifliğinde glukoz alımını uyarır , lipolizi modüle eder, mitokondriyal oksidatif kapasiteyi potansiyalize eder (Kharitonenkov A, 2005; Hotta Y, 2009; Inagaki T, 2007; Fazeli PK, 2010).Ayrıca FGF21 kahverengi yağ dokudaki termojenik aktiviteyi arttırır (Fisher FM, 2012; Chartoumpekis DV, 2011).

3T3-L1 adiposit ve insan primer adipositlerinde,FGF21 glukoz alımını uyarır.İnsülinin aksine, FGF 21' in glukoz taşıyıcı plazma zarı translokasyonu üzerinde etkisi yoktur. GLUT-1 sentezlenmesiyle transkripsiyonel aktivasyon indüklenir(Şekil 2).

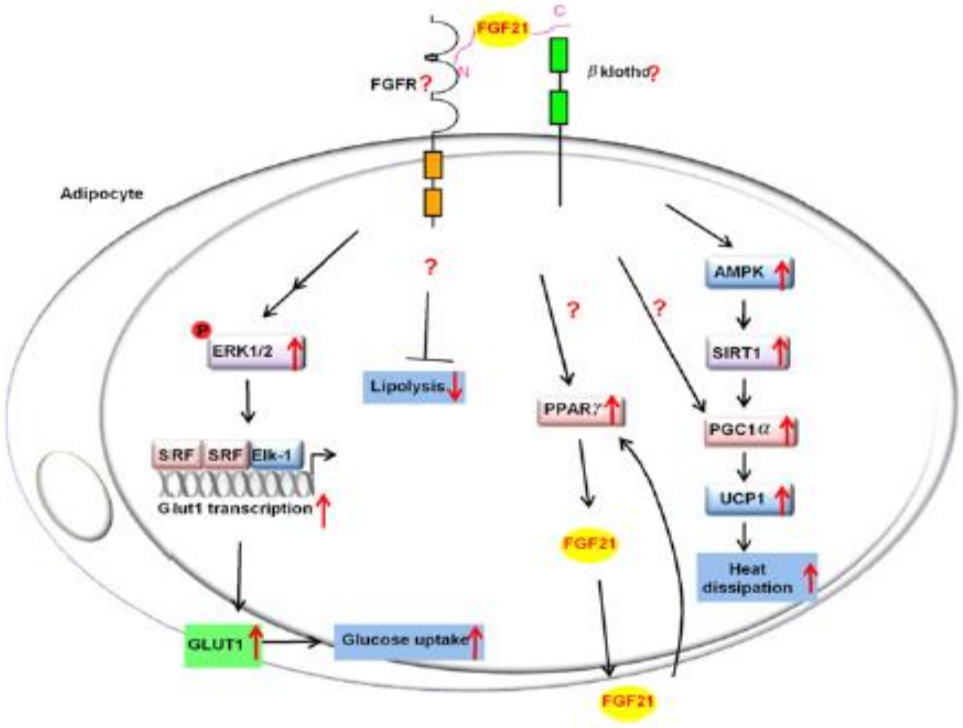
Kahverengi yağ dokusu (BAT) olmayan kemirgenler ve yenidoğanlarda termojenez titreme ile olur.Fonksiyonel BAT insan erişkinlerinde bulunabilir(Cypess AM, 2009; Virtanen KA, 2009).

FGF21'in farelerin kahverengi adipositlerindeki ekspresyonu beyaz adipositlere göre daha güçlü indüklenir.İndüksiyon, B-adrenerjik agonistler cAMP ve p38MAP-kinaz yoluyla

olur.Özellikle soğukta hepatik kaynaklı FGF 21 değişmeden dolaşımdaki FGF 21 artar(Dutchak PA, 2012).

FGF21 in yenidoğan farelerine enjeksiyonu termogenezde yer alan genlerin ekspresyonunu arttırır.FGF21 beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünde rol oynar.FGF 21 KO farelerde kronik soğuğa maruz kalma ile WAT ın BAT a dönüşüm uyumu azalmıştır.Bu etkisi FGF21'in adipoz dokuda PGCI-a arttırma yeteneğine bağlı olabilir (Fisher FM, 2012).

FGF 21'in amp-aktive protein kinaz ve SIRT1 etkinleştirme yoluyla adipositlerin PGC-1a mitokondriyal oksidasyonunu aktive ettiği gösterilmiştir (Chau MD, 2010).
BAT ın termogenezisinin destekleyici rolüne sahip FGF21 uygulanması, farelerde enerji harcanmasını artırır ve vücut ağırlığını azaltır (Xu J, 2009; Inagaki T, 2007).Bununla birlikte FGF 21 KO fareleri yabani tipteki kontrollerle karşılaştırıldığında benzer(Potthoff MJ, 2009) hafif vücut ağırlığı ve yağ kütlesi azalması sergilemiştir(Dutchak PA, 2012).BAT üzerindeki FGF21 fizyolojik fonksiyonları daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.



Şekil 2. Adipoz doku üzerinde FGF21 aktivitesi

2.3.7. FGF21 ile Lipoliz Düzenlenmesi

FGF21'in lipoliz üzerine etkilerine ilişkin çelişkili veriler bildirilmiştir(Inagaki T, 2007; Arner P, 2008; Li X, 2009).Yapılan son bir çalışmada 3T3-L1 adipositlerde rekombinant FGF21' in lipolizi arttırdığı gösterilmiştir(Inagaki T, 2007). Buna karşılık, başka bir çalışmada ise, 3T3-L1 adipositler veya insan adipositlerin 3 günlük kronik tedavisinde , sıçan ya da insan FGF21 leri ile belirgin bazal gliserol salınımı üzerindeki etkileri, noradrenalin ve forskolin bağlı belirgin lipoliz indüklenmesi ile sonuçlanmıştır(Arner P, 2008).

Benzer şekilde, FGF21 tek bir enjeksiyonu db / db farelerinde plazma içindeki serbest yağ asidi (FFA) düzeylerini düşürmüştür(Li X, 2009).Kısa bir tedavi sırasında adipositlerdeki lipolizi inhibe etmiş ve toplam lipaz aktivitesini azaltmıştır.Lipoliz üzerindeki FGF21 inhibisyonu son bir çalışma ile doğrulanmıştır. FGF 21, GH kaynaklı lipolizi negatif feedback ile suprese eder(Li X, 2009).

Açlığa yanıt olarak büyüme hormonu hipofizden salınır ve adipoz dokudan FFA salınımı için lipolizi uyarır. Bu da PPAR-g aktivasyonu ile hepatik FGF21 i indükler.Yüksek FGF 21 düzeyleri, yağ dokudaki GH bağımlı lipolizi negatif feedback ile sonlandırmak için sinyal oluşturur.

FGF 21 KO farelerde açlıkta FGF21 in lipoliz üzerine olan etkisinin baskılandığını gösteren raporlar elde edilmiştir(Hotta Y, 2009).Ancak bu çalışma göstermiştir ki organizmanın beslenmesi sırasında FGF 21 tersi rol oynamaktadır. Dolaşımdaki serbest yağ asidi profili FGF 21 ile yakın benzerlik göstermekte,FFA in hem gündüz hem gece konsantrasyonu FGF 21 ile güçlü bağlantılı bulunmuştur.Farkedilmiştir ki;dolaşımdaki FFA pik zamanı FGF21 ile benzerdir(Yu H, 2011).

İnsan hepatositlerinin in vitro gözlemde FGF21'in yağ asidlerinin üretimini indüklediği gösterilmiştir.Aynı zamanda bu çalışma göstermiştir ki; FGF 21 ve FFA arasındaki düzenlemeden sirkadyen ritm sorumludur.

Karaciğer FGF21 dolaşımına ana katkıyı sağlamasına rağmen, hayvanlarda ve insanlarda yağ dokusundan salınımın PPAR-g kontrolünde yapıldığı düşünülmektedir(Zhang X, 2008; Wang H, 2008).Özellikle adipositlerde, hepatositlerin aksine FGF21 tok halde artarak açlık halinde azaltılır(Dutchak PA, 2012). Ayrıca bu çalışmada FGF 21 ve PPAR-g 'nin antidiyabetik insulin duyarlılığını arttırıcı etkileri de gösterilmiştir.

2.3.8. Merkezi sinir sisteminde FGF21 etkileri

Beyin vücut yağ içeriğini ,glukoz ve lipit homeostazı kontrolünde merkezi rol oynar(Schwartz MW, 2005).

Rekombinant FGF21'in kronik intraserebroventriküler,serebral ventriküller infüzyonu, besin alımını, enerji harcanmasını ve erkek obez farelerde hepatik insülin duyarlılığını arttırdığı görülmüştür(Sarruf DA, 2010).

Enerji tassarrufuna yanıt olarak hayvanların fizyolojik aktivitesinin azalması,vücut ısısının ve metabolizma hızının azaltılmasında işlevi olan PPAR-a üzerinde FGF-21 etkileri görülmüştür(Ishida N., 2009). PPAR-a agonisti bezafibrat kullanımı, farelerde hepatik FGF 21 üretimini arttırır.

Benzer şekilde Nöropeptid Y nin intraserebroventriküler injeksiyonu hemstırlarda uyuşukluğu,hipotermiyi indükler.NPY üretimi kontrolü PPAR-a ve FGF 21-NPY aksı sirkadyen ritm ile olduğu düşünülmektedir.Ancak FGF 21'in NPY nin yukarı düzenleyicisi olduğuna dair kesin bir delil yoktur.

2.3.9. FGF21 ve malignite ilişkisi

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) 2, FGF4, FGF7 ve FGF20, heparan-sülfat proteoglikana ve fibroblast büyüme faktörü reseptörlerine (FGFR) bağlanan temsili parakrin FGF'lerdir; oysa FGF19, FGF21 ve FGF23; Klotho'ya ve FGFR'ne bağlanan endokrin FGF'lerdir.

FGFR1 sıklıkla meme ve akciğer kanserinde aşırı eksprese edilirken FGFR2 ise gastrik kanserde rol oynar.

Miyeloproliferatif neoplazmlarda BCR-FGFR1, CNTRL-FGFR1, CUX1-FGFR1, FGFR1OP-FGFR1, MYO18A-FGFR1 ve ZMYM2-FGFR1 füzyonları, reseptör tipi olmayan FGFR kinazlarken, FGFR1-TACC1, FGFR2-AFF3, FGFR2-BICC1, FGFR2 solid tümörlerde -PPHLN1, FGFR3-BAIAP2Ll ve FGFR3-TACC3 füzyonları, C-terminal değişiklikleri olan transmembran tip FGFR'lerdir

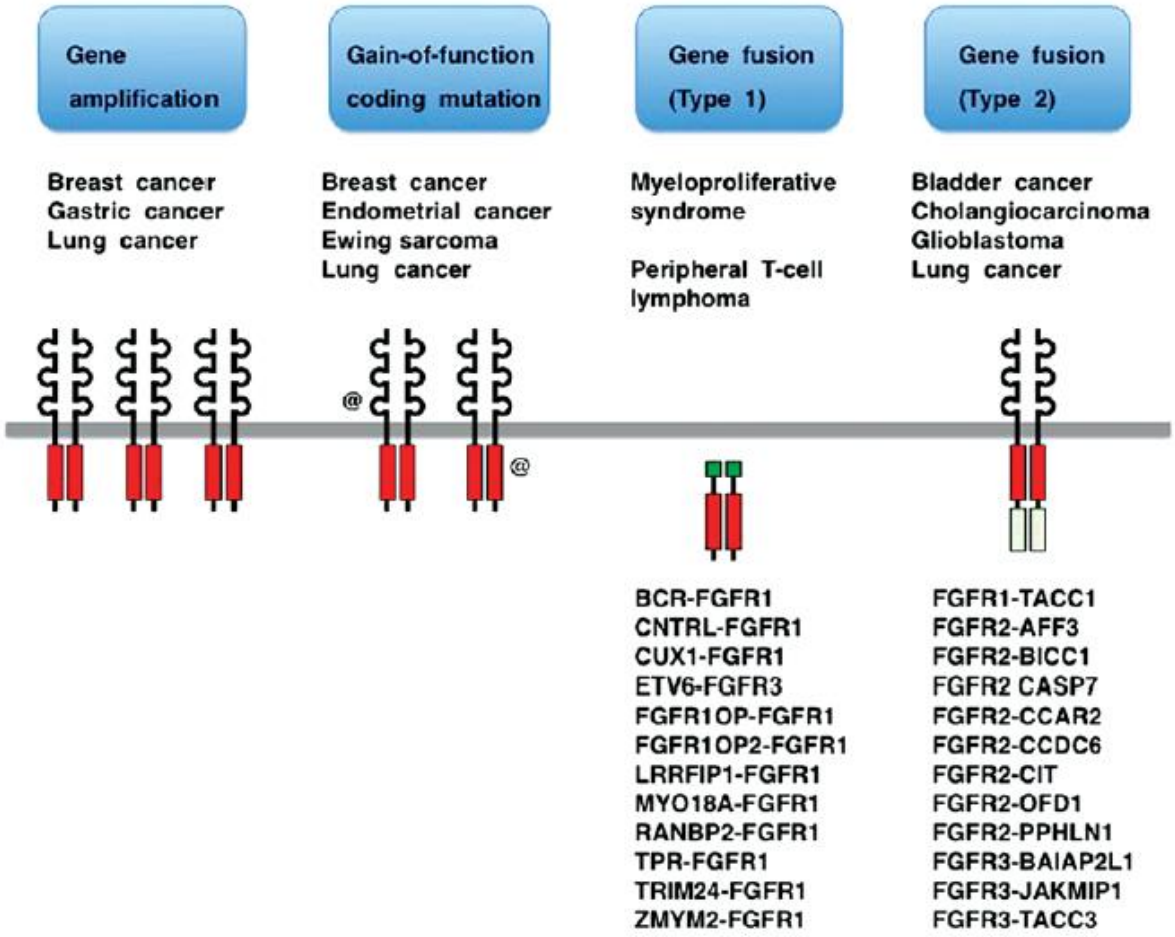
AZD4547, BGJ398 (infigratinib), Debio-1347 ve dovitinib FGFRl / 2/3 inhibitörleridir; BLU9931, seçici bir FGFR4 inhibitörüdür; FIIN-2, JNJ-42756493, LY2874455 ve ponatinib, pan-FGFR önleyicileridir.

AZD4547, dovitinib ve ponatinib, FGFR'leri, koloni uyarıcı faktör 1 reseptörünü (CSF1R), vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) R2'yi hedef alan çoklu kinaz inhibitörleridir. (Masaru Katoh ve ark 2016)

Tümör mikro ortamı, kansere bağlı fibroblastlar (CAF'ler), endotel hücreleri, M2-tipi tümör ilişkili makrofajlar (M2-TAM'lar), miyeloidden türetilen baskılayıcı hücreler (MDSC'ler) ve düzenleyici T gibi stromal / immün hücrelerden ve kanser hücrelerinden oluşur.FGFR inhibitörleri ise, doğrudan kanser hücreleri üzerinde parakrin sinyalizasyonunun kesilmesi yoluyla dolaylı olarak antitümör etkileri ortaya çıkarmaktadır.

Tirozin kinaz inhibitörleri (FGFR veya CSF1R inhibitörleri) ve bağışıklık kontrol noktası bloke edicileri (anti-PD-1 veya anti-CTLA-4 monoklonal antikorlar) kullanan kombinasyon tedavileri kanser hastaları için umut vadeden bir seçim olabilir.

FGF19-FGFR4 sinyalizasyonunun inhibisyonu karaciğer toksisitesi riski ile ilişkiliyken FGF23-FGFR4 sinyalizasyonunun aktivasyonu kalp toksisitesi ile ilişkilidir.



Şekil 3. İnsan kanserinde fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) değişiklikleri. FGFR genleri, gen amplifikasyonu, kodlayıcı mutasyon ve gen füzyonunun bir sonucu olarak insan kanserinde aktive edilir.FGFR gen füzyonları ayrıca iki gruba ayrılır. Hematolojik malignitelerde Tip 1 FGFR füzyonları transmembran-olmayan tip FGFR kinazları kodlamaktadır. Solid tümörlerde ise Tip 2 FGFR füzyonları, füzyon ortaklarının bulunduğu bölgeye C terminali ikame eden transmembran tipi FGFR'leri kodlar. (Masaru Katoh ve ark 2016)

FGFR genlerinin arttırıcı değişikliklerini ve diğer genlerin FGFR aşırı ekspresyonuna neden olan seyrek değişikliklerini tespit etmek için bütün genom dizilimi gereklidir.

Yaşlanma toplumunda sağlık sistemini sürdürmek için, kanser hastaları için genom tabanlı hassas ilaçların uygulanmasından önce hastalıksız sağkalıma ve toplam tıbbi masrafa odaklanarak bir fayda-maliyet analizi yapılmalıdır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2016-Ağustos 2016 arasında Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji hastanesi ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye ve genel cerrahi polikliniklerine başvuran, yeni tanı almış meme kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalar, çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra hepsinin sözlü onamı alınmıştır. Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmaya katılmama isteği, aktif enfeksiyonu bulunanlar, son dönem böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,ciddi kalp hastalıkları, romatolojik ve immunolojik hastalıkları ve diğer kanser hastalıkları bulunan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya meme kanseri evre 1 ve 2 tanısı alan gönüllü 40-70 yaş arası 39 hasta ve 39 sağlıklı gönüllü bayan hasta dahil edilmiştir.

Dahiliye ve genel cerrahi polikliniklerine başvuran kişilerin araştırmacı tarafından sosyodemografik özellikleri,öz ve soygeçmişleri,menopoz durumları,aldıkları ilaçlar,kolesterol,yaş, egzersiz durumu ve eğer egzersiz yapıyorsa haftada kaç gün ve ne kadar süre egzersiz yaptığı sorgulanmıştır.

Katılımcıların diyet yapıp yapmadıkları,kendilerinde ve ailelerinde meme kanseri başta olmak üzere herhangi bir kronik hastalık varlığı sorgulanmıştır.

Kişilerin VKİ'ni hesaplayabilmek için boyları ve kiloları ölçülmüştür. Kişilerin boyları ayakları çıplak ve bitişik olarak dik durumda durmaları sağlanarak standardize edilmiş boy ölçerde ölçülmüştür.

Kiloları standardize hassas terazide ölçülmüştür. Ölçüm yapılırken ayakların çıplak olmasına özen gösterilmiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Bireylerin VKİ leri [(Vücut ağırlığı (kg) / (Boy Uzunluğu)2 (m2)] formülü kullanarak hesaplanmıştır.

Mezura ile bel çevresi ve kalça çevresi ölçülerek bel/kalça oranı hesaplanmıştır.Bel çevresi; en alt kaburga kemiği ile crista ilaca anterior superior arasındaki mesafenin orta noktasından mezura ile ölçülerek elde edilmiştir. Kalça çevresi kişinin yan tarafında durularak kalçanın en geniş yerinden yere paralel olarak mezura ile ölçülmüştür.

Çıplak kolun uzunluğu (omuz ve dirsek çıkıntıları arası, acromium ve olecranon çıkıntıları arası) ölçülmüştür.Tam ortası bulunmuş ve kol çevresi ölçümü yapılmıştır. Boy,kol, bel ve kalça çevresi ölçümleri en yakın santimetreden alınmıştır.

Çalışmaya dahil olan bireylerden herhangi bir nedenle tetkik için alınan kandan ekstra bir tüp kan alındı..Alınan kan santrifüj edilip -20 de saklandı,kanlarda FGF21 çalışılmıştır.

Laboratuar Testleri

Katılımcılar, ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi. Hastalardan sekiz saat açlık süresini takiben sabah saatlerinde alınan venöz kan örneğinde hastanemiz biyokimya laboratuvarında glukoz, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gamaglutamil transferaz (GGT), Alkalen fosfataz (ALP), bilirubinler, TK, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, trigliserid,hemogram,tiroid fonksiyon testleri,anti-TPO,hs-CRP,sedimentasyon düzeyleri çalışıldı.

Serum FGF 21 düzeyi Biovendor Research and Diagnostic Products marka (antikor kaplı 96-well plate human FGF-21) ELISA kiti kullanılarak Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile saptandı. Biomedical Tecnologies Inc. USA ELx800 (Bio-Tek Instruments, INC.) microplate okuma cihazında 450 nm'de absorbans ölçümleri gerçekleştirildi. ELISA kit prospektüsüne göre FGF-21 düzeylerinin ölçümü için serum örnekleri analizden önce buffer dilüsyonuyla 1:2 oranında seyreltildi. Analiz için standart eğri aralığı 30 – 1920 pg/mL, sensitivite 7 pg/mL, intraassay ve interassay değişim sırasıyla % 3.0-4.1 ve % 3.6-3.9 idi.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Gruplar 39 meme kanseri hastası ve 39 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır.

Veriler, SPSS 22.0 (Statistical Packages for Social Sciences) paket programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik parametreleri olarak merkezi ölçütlerden aritmetik ortalama, standart hata ve yüzde kullanıldı. Meme kanseri ve kontrol grubu arasındaki farklar normal dağılıma uygun ise independent Student T testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Ki-kare testi kullanıldı. Meme kanseri olan ve olmayan gruplarda diyet yağ içeriği,egsersiz ve menopoz durumu ile kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Ki-kare

testi kullanıldı. Korelasyon analizi pearson correlation rank testi ile yapıldı. Önemlilik düzeyi olarak $p<0.05$ alındı.

4.BULGULAR

Yeni tanı meme kanserli hasta grubu ve kontrol grubu demografik ve laboratuar verileri karşılaştırıldı.Kemoterapi almayan hastalar grubu preoperatif aşamada değerlendirildi.Kontrol grubu yaş ortalamaları 52,49 ±7,02 olan 39 katılımcıdan oluşturuldu. Hasta grubunda ise yaş ortalamaları 52,15 ±6,21 olan 39 katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu FGF21 ölçümleri 121,35 ±88,43 iken hasta grubunda 171 ±117,45 olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptandı (p: 0,036). Kol çevresi ölçümleri kontrol grubunda 34,15 ±6,11 iken,hasta grubunda 31,38 ±3,65 olarak ölçüldü ve anlamlı olarak farklı bulundu (p: 0,018).

Kontrol ve hasta grubu VKİ'leri ve bel çevreleri benzer bulundu.Aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.AKŞ, total kolesterol, ürik asit, ldl,trigliserid, tsh, t.bilirübin, sedimentasyon, düzeyleri benzerdi.Beyaz küre, trombosit, hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Creatin(CRE),alanin transaminaz(ALT),high density lipoprotein (HDL),kalsiyum(CA), albumin, serbest tiroksin(sT4),direkt bilirubin,c-reaktif protein(CRP) düzeyleri, kol çevresi ölçümleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu .

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuar ve Klinik Özellikleri

	Meme Kanseri	Kontrol Grubu	P Değeri
Fgf21, pg/ml	171 ±117,45	121,35 ±88,43	0,036
Yaş	52,15 ±6,21	52,49 ±7,02	0,825
VKİ, kg/m2	28,81 ±5,17	30,44 ±4,11	0,128
Akş, mg/dl	107 ±28,69	103 ±9,21	0,386
Cre, mg/dl	0,69 ±0,12	0,77 ±0,11	0,001
Alt, u/l	17,66 ±8,69	29,97 ±25,30	0,005
Urik Asit, mg/dl	4,52 ±1,23	4,72 ±1,78	0,568
Total Kolesterol, mg/dl	201,53 ±42,07	214,46 ±35,77	0,148
Ldl, mg/dl	127,30 ±34,54	130,38 ±30,10	0,676
Hdl, mg/dl	44,53 ±9,34	54,58 ±13	<0,001
Trigliserid, mg/dl	141,58 ±67,40	156,97 ±86,71	0,384
Kalsiyum, mg/dl	9,40 ±0,71	9,71 ±0,47	0,026
Albumin, g/dl	4,03 ±0,74	4,42 ±0,30	0,003
Tsh, mIU/l	1,65 ±1,11	2,02 ±1,12	0,155
ST4, ng/dl	1,06 ±0,30	0,82 ±0,17	<0,001
T.Bilirubin, mg/dl	0,65 ±0,39	0,58 ±0,29	0,381
D.Bilirubin, mg/dl	0,25 ±0,19	0,12 ±0,07	<0,001
Crp, mg/l	4,47 ±5,64	0,70 ±0,55	<0,001
Sedimentasyon,mm/saat	18,74 ±15,40	17,38 ±9,49	0,640
Beyaz Küre,$10^3/mm^3$	7,36 ±2,38	7,44 ±2,05	0,867
Trombosit, $10^3/mm^3$	299,74 ±53,14	309,33 ±59,99	0,457
Hemoglobin, g/dl	13,32 ±1,28	12,98 ±1,52	0,285
Bel, cm	98,20 ±12,44	95,38 ±6,38	0,212
Kol, cm	31,38 ±3,65	34,15 ±6,11	0,018

Tablo 5. FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi (tüm gruplar)

Korelasyon

		FGF21	CRE	ALT	CA	ALB	CRP	KOL
FGF21	r	1	0,041	-0,070	0,226	0,197	0,138	-0,105
	p		0,724	0,545	0,047	0,084	0,229	0,360
	n	78	78	78	78	78	78	78
CRE	r	0,041	1	-0,055	0,129	0,208	-0,003	0,141
	p	0,724		0,634	0,260	0,068	0,978	0,218
	n	78	78	78	78	78	78	78
ALT	r	-0,070	-0,055	1	0,155	0,132	-0,100	0,164
	p	0,545	0,634		0,175	0,250	0,384	0,151
	n	78	78	78	78	78	78	78
CA	r	0,226	0,129	0,155	1	0,474	-0,015	0,143
	p	0,047	0,260	0,175		000	0,894	0,210
	n	78	78	78	78	78	78	78
ALB	r	0,197	0,208	0,132	0,474	1	-0,088	0,016
	p	0,084	0,068	0,250	000		0,445	0,893
	n	78	78	78	78	78	78	78
CRP	r	0,138	-0,003	-0,100	-0,015	-0,088	1	-0,096
	p	0,229	0,978	0,384	0,894	0,445		0,401
	n	78	78	78	78	78	78	78
KOL	r	-0,105	0,141	0,164	0,143	0,016	-0,096	1
	p	0,360	0,218	0,151	0,210	0,893	0,401	
	n	78	78	78	78	78	78	78

Tablo 6. FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi (kontrol grubu)

Korelasyon

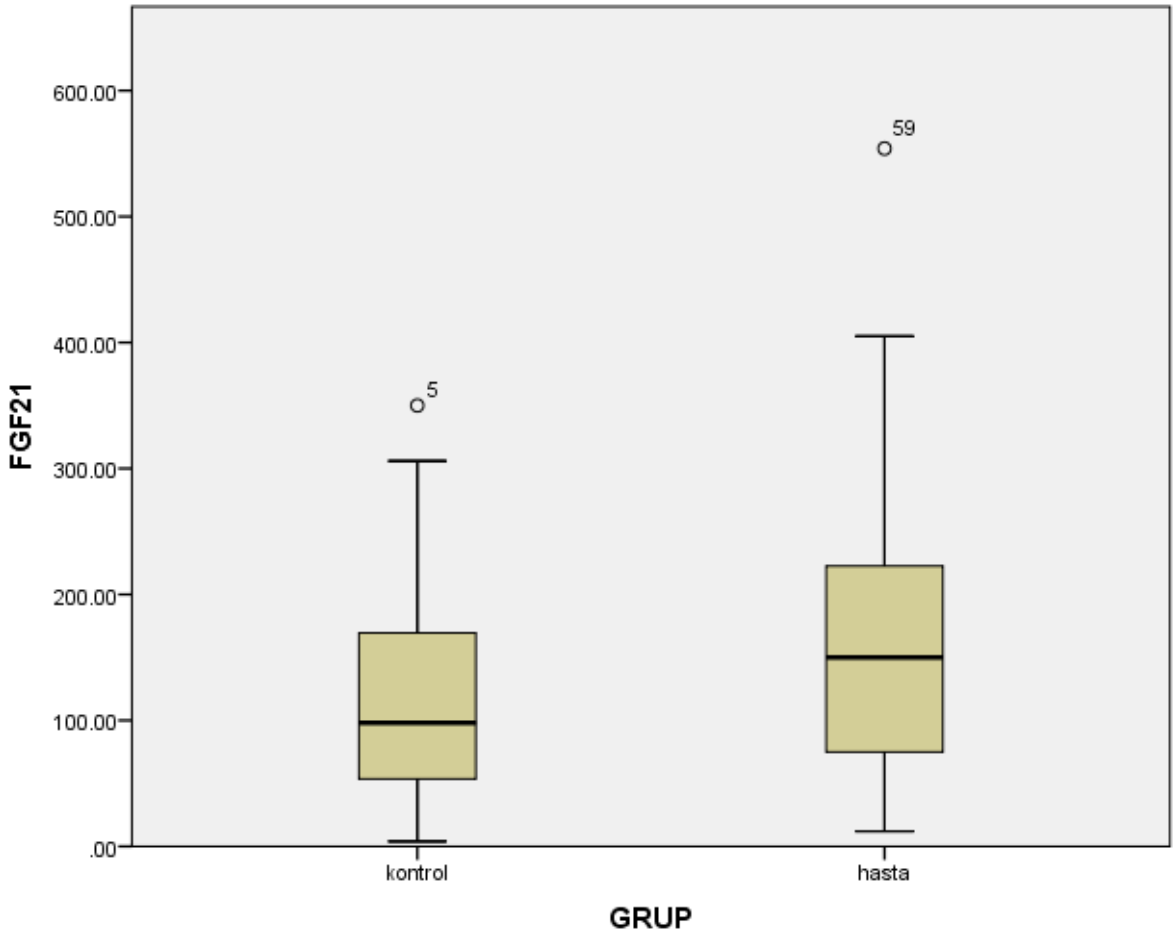
		FGF21	CRE	ALT	CA	ALB	CRP	KOL
FGF21	r	1	0,212	-0,153	0,029	0,009	-0,024	-0,099
	p		0,189	0,347	0,857	0,957	0,881	0,543
	n	39	39	39	39	39	39	39
CRE	r	0,212	1	-0,256	0,095	0,043	,0315*	0,126
	p	0,189		0,110	0,558	0,791	0,047	0,439
	n	39	39	39	39	39	39	39
ALT	r	-0,153	-0,256	1	0,054	-0,075	-0,055	0,093
	p	0,347	0,110		0,742	0,647	0,735	0,568
	n	39	39	39	39	39	39	39
CA	r	0,029	0,095	0,054	1	0,647**	-0,083	0,151
	p	0,857	0,558	0,742		000	0,609	0,352
	n	39	39	39	39	39	39	39
ALB	r	0,009	0,043	-0,075	0,647	1	-,0334*	0,121
	p	0,957	0,791	0,647	000		0,035	0,456
	n	39	39	39	39	39	39	39
CRP	r	-0,024	0,315*	-0,055	-0,083	-,0334*	1	-0,057
	p	0,881	0,047	0,735	0,609	0,035		0,727
	n	39	39	39	39	39	39	39
KOL	r	-0,099	0,126	0,093	0,151	0,121	-0,057	1
	p	0,543	0,439	0,568	0,352	0,456	0,727	
	n	39	39	39	39	39	39	39

Tablo 7. FGF21'in Ana Parametre Olarak Seçildiği Pearson Korelasyon Analizi (hasta grubu)

Korelasyon

		FGF21	CRE	ALT	CA	ALB	CRP	KOL
FGF21	r	1	0,093	0,389	0,453	0,408	0,053	0,024
	p		0,573	0,014	0,004	0,010	0,749	0,884
	n	39	39	39	39	39	39	39
CRE	r	0,093	1	-0,029	0,025	0,140	0,218	-0,058
	p	0,573		0,863	0,880	0,394	0,181	0,724
	n	39	39	39	39	39	39	39
ALT	r	0,389	-0,029	1	0,268	0,223	0,139	0,109
	p	0,014	0,863		0,099	0,173	0,400	0,508
	n	39	39	39	39	39	39	39
CA	r	0,453	0,025	0,268	1	0,384	0,134	0,032
	p	0,004	0,880	0,099		0,016	0,418	0,846
	n	39	39	39	39	39	39	39
ALB	r	0,408	0,140	0,223	0,384	1	0,084	-0,247
	p	0,010	0,394	0,173	0,016		0,613	0,129
	n	39	39	39	39	39	39	39
CRP	r	0,053	0,218	0,139	0,134	0,084	1	0,051
	p	0,749	0,181	0,400	0,418	0,613		0,756
	n	39	39	39	39	39	39	39
KOL	r	0,024	-0,058	0,109	0,032	-0,247	0,051	1
	p	0,884	0,724	0,508	0,846	0,129	0,756	
	n	39	39	39	39	39	39	39

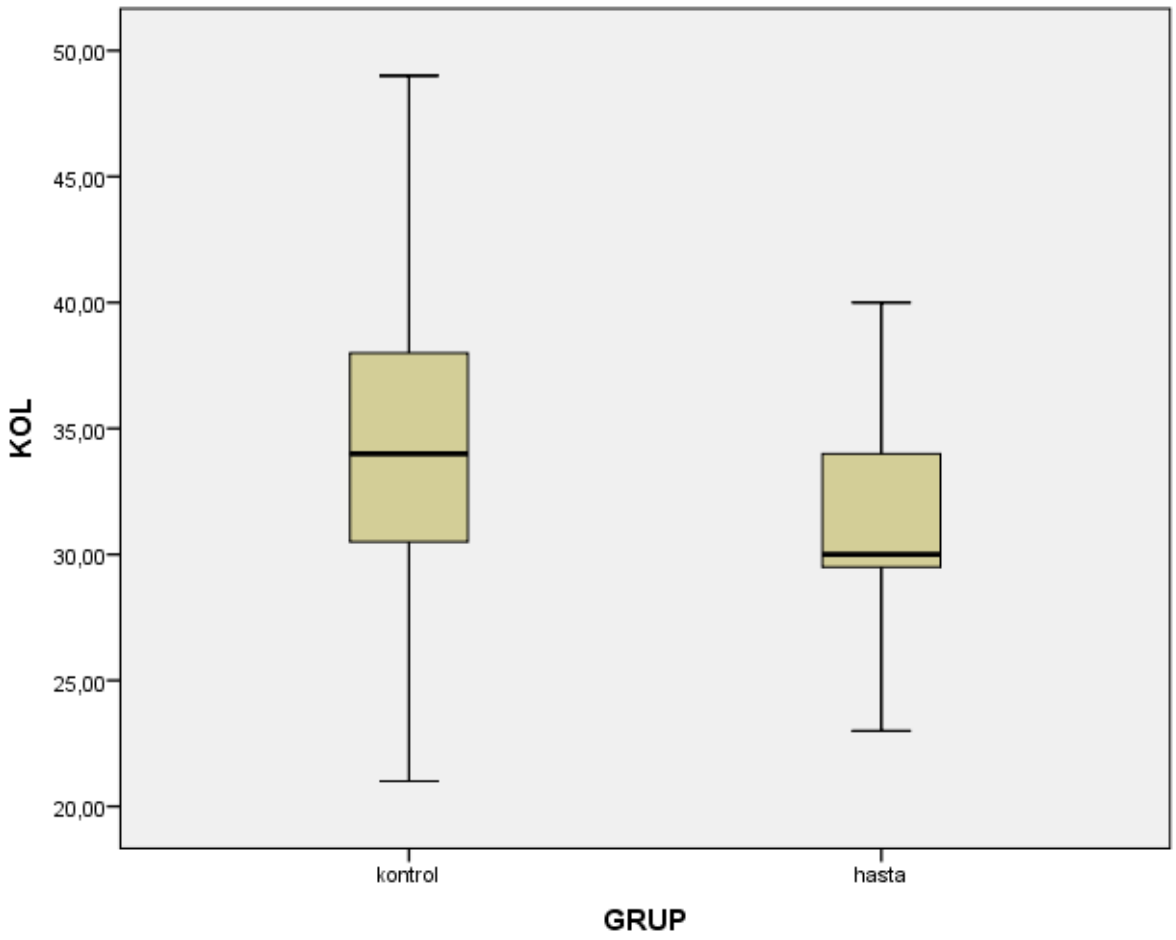
Serum FGF21 düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu (p: 0,036) .



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda serum FGF21 düzeyleri

Hasta ve kontrol grubu arasında kol çevresi ölçümleri anlamlı olarak farklı bulundu

(p: <0,018) .



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda kol çevresi ölçümleri

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Amerika Birlesik Devletlerinde (ABD), kadınlarda görülen meme kanseri, hayatı tehdit eden en sık malignite olup, kadınlar arasında kansere bağlı meydana gelen ölümlerin ikinci en sık nedeni, 40-59 yas aralığındaki kadınlarda da en sık kansere bağlı ölüm nedenidir.

ABD' de saptanan 192.370 yeni meme kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık yarısı 65 yaş ve üzerindeydi. Geçen 20 yıl boyunca, meme kanseri tanı ve tedavisinde ortaya çıkan gelişmeler sayesinde, yaşam oranlarında belirgin gelişme sağlandı. Amerikan Cancer Society tahminlerine göre, 2008'de dünya çapında 1.4 milyon yeni invaziv meme kanseri saptandı. Geçtiğimiz 25 yıl süresince, meme kanseri insidansında, özellikle batılılaşmış toplumlarda, artış olduğu görüldü. Bu artışın sebebi, reprodüktif özelliklerde değişim, artmış görüntüleme oranları, diyet değişiklikleri, azalmış aktivite olarak gösterilebilir. Her ne kadar meme kanserinde global olarak artış görülse de, meme kanseri mortalitesinde, özellikle endüstrileşmiş toplumlarda azalma görülmektedir.

ABD'de 1999'dan 2005'e kadar olan dönemde, kadınlarda yeni ortaya çıkan meme kanseri insidansı % 2.2 oranında, her yıl düşüş gösterdi. Bu düşüşün, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımındaki azalmayla iliskili olduğu düşünülmektedir. ABD' de, bütün kadınlar için yaşamları boyunca meme kanseri olma riski %12,7 olarak düşünülmektedir.

Mortalitedeki azalmanın 50 yaş altındaki kadınlarda (3.3% her yıl), 50 yaş üstündekilere göre (2 % her yıl) daha fazla olduğu görüldü. Mortalitedeki bu düşüşün, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmelere bağlı olduğu sanılıyor.

Meme kanseri insidansındaki bu artış nedeniyle, meme kanserinin modifiye edilebilir risklerini tanımlama ve koruyucu önlemler alma ihtiyacı doğmuştur. Birçok genetik, reproduktif ve hayat tarzı faktörü meme kanseri gelişimi üzerinde etkilidir. Birçok çalışma ile gösterilmiştir ki; çeşitli hormonal, metabolik ve inflamatuvar faktörler meme kanseri gelişimini ve progresyonunu etkilemektedir. Bu faktörlerin en önemlilerinden biri prevalansı tüm dünyada hızla artmakta olan metabolik sendromdur. Metabolik sendrom prevalansındaki artış ile meme kanseri insidansındaki artış paralel seyretmektedir.

Son yıllarda birçok kanser hastasında eşlik eden metabolik sendrom sıklığı dikkat çekmektedir. Özellikle viseral obezite ile seyreden metabolik sendromun; kolon, endometrium, böbrek, karaciğer, özefagus ve meme kanserinde artmış sıklığı dikkat çekicidir.

Ülkemizde yapılan metabolik sendrom prevalansı çalışmalarında kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %40 civarında saptanmıştır. METSAR çalışmasında kadınlarda metabolik

sendrom sıklığı %39.6, TEKHARF çalışmasında %40 olarak belirlenmiştir. Son yıllarda özellikle endüstrileşmiş ülkelerde obezitenin yaygınlaşması ile tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve meme kanseri insidansında belirgin artış görülmeye başlanmıştır.

Glukoz ve lipid metabolizması farklı metabolik hormonların salgılandığı endokrin organlar tarafından kontrol edilir.Bunların arasında en önemlileri pankreatik hormonlar (Insülin ve glukagon), adipoz dokudan salgılanan adipokinler(leptin ve adiponektin), bağırsak kaynaklı hormonlar (glukagon benzeri peptid-1 ve ghrelin) ve adrenal hormonlardır (glukokortikoidler).Bu metabolik hormonlar alt tabakadaki beslenmeye cevaben enerji dengesinin durumunu kontrol etmek için entegre bir ağ oluşturur.

Fibroblast growth factor (FGF) ailesinin yeni bir üyesi olan FGF 21, başta karaciğer olmak üzere, adipoz doku ve pankreas organlarında eksprese edilir. FGF 21 metabolizmanın güçlü bir düzenleyicisidir. Glukoz ve lipid metabolizması üzerine spesifik etkilerinin yanı sıra enerji dengesini de düzenler.

Primatlarda ve ratlarda yapılan farmakolojik çalışmalarda, FGF 21 in geniş bir metabolik etkinliğinin olduğu, insülin duyarlılığını artırdığı, plazma glukoz, insülin, lipid düzeylerini azalttığı, yağların kullanımını ve enerji tüketimini uyardığı ve kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca FGF 21 in konsantrasyonunun fazla kilolu,Tip 2 DM olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda arttığı saptanmıştır.

Glukoz ve lipid metabolizması ve insülin sensitivitesi üzerinde FGF-21'in birçok faydalı etkileri ileri sürüldüğünden bu polipeptidin diyabet ve diğer obezite ilişkili metabolik bozuklukların tedavisi için ümit verici bir ajan olabileceği düşünülmüştür.

FGF15, FGF19, FGF21 ve FGF23 gibi fibroblast büyüme faktörlerinin bazı üyelerinin (FGFs) son zamanlarda önemli metabolik roller oynadığı tespit edilmiştir. FGF 21, FGF19 yağ hücreleri ve hepatositlerdeki KLB ve FGFR tirozin kinaz üzerinden glukoz,lipid ve enerji metabolizmasını etkiler,ayrıca, obezite ve metabolik anormallikler meme tümörünün ilerlemesine katkısı olan faktörlerdir. Karaciğerdeki FGFR4 üzerinde yapılan çalışmalar, hem metabolik hem hücresel homeostazdaki endokrin FGF21 sinyalizasyon rollerini ortaya çıkarmıştır.

FGF-21, 19q13.33 sitogenetik lokalizasyonunda bulunan, mitojenik ve hücresel yaşamsal faaliyet aktivitesine sahip, embriyonik gelişme, hücresel büyüme, morfogenez, doku tamiri, tümör büyüme ve invazyonu gibi biyolojik süreçlerle ilişkili olan FGF ailesinin bir üyesidir.

FGF21, insulin duyarlılığı ve enerji homeostazı üzerinde birçok olumlu metabolik etkisi nedeniyle ,obezite ile ilgili yapılan birçok çalışmada üzerinde durulan bir molekül halini almıştır.

FGF21'in, glukozun yağ dokusuna uptake'ini, insulin duyarlılığını arttıran ve adipositlerden salgılanan adiponektinin aracılığı ile gerçekleştirdiği hücresel çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ortamda adiponektin olmazsa adipositlere glukoz uptake'ini FGF21 tek başına yapamadığı da çalışmalarda gösterilmiştir. Adiponektinin de anti-inflamatuar özellikleri ile organizmayı,diyabet, obezite, kanser gibi kronik hastalıklardan koruduğu da bilinmektedir. 2013'de Luo Y ve arkadaşlarının çalışmalarında FGF-21'in farelerde meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı ve progresyonunu durdurduğu bildirilmiştir.

Falk Libby ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise, meme kanseri metastazının erken aşamalarını düzenleyen tümör hücreleri üzerinde meme dokusundaki hangi AdipoQ olduğunun ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.İnsan meme kanseri hücrelerinin metastaz potansiyeli farklı AdipoQ izoformlarının etkileri incelenmiştir.

Flat adiponektin (FAD), bu hücreler üzerinde herhangi bir etkiye sahip değilken, Globuler adiponektin (GAD) önemli ölçüde, meme kanseri hücrelerinin göçü ve yayılması ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Falk Libby E, 2016). Belirli bir AdipoQ izoformu muhtemelen otofajik indüksiyon yoluyla, meme kanseri yayılımını arttırmaktadır.

Farklı AdipoQ izoformlarının rollerini anlamada AdipoQ bazlı tedavilerin meme kanseri tedavisinde kullanılması,meme kanseri üzerindeki etkilerini anlamada yardımcı olacaktır.

Luo Y ve ark , FGFR4 eksikliğinden kaynaklanan sistemik ve metabolik değişikliklerin meme tümörogenezi üzerine etkilerini araştırdılar. Bigenic farelerdeki meme tümör hücreleri üzerinde yapılan çalışmada, adipositlerce çevrelenmiş duktal ve lobüler epitelde Her2 aktive edilerek,FGFR4 ve TGFα nın aşırı ekspresyonu uyarılmıştır. FGFR4'ün ablasyonunun, normal meme dokusunun hücresel homeostazı ve Her2 aktivitesi üzerinde herhangi bir etkisi bulunamamıştır.Bununla birlikte, FGFR4'ün yokluğu, TGFa'ya bağlı meme tümörü insidansını, ilerlemesini ve sağ kalımı azaltmıştır.

Miyoslhi ve ark. düşük serum adiponektin seviyeleriyle meme kanser riskinin hem menopoz sonrası hem de öncesi kadınlarda yüksek serum adiponektin seviyelerindeki hastalara kıyasla artışı konusunda bir ilişki tanımlamıştır.

Organizmada stres durumu geliştiğinde, örneğin açlıkta veya soğukta, FGF-21 ekspresyonu artmakta ve adipoz dokuda FGFR1-KLB kompleksi üzerinden lipoliz, serbest yağ asitleri, karaciğerde glukoneogenez gibi enerji üreten maddelerin salınımı uyarılmaktadır.

2005'de Kharitonenkov'un yaptığı hayvan çalışmasında çok önemli sonuçlar elde edilmiştir; obez veya diyabetik farelere FGF21 verilince hareket ve diyetinde değişiklik olmaksızın insulin duyarlılığını arttırarak glukozun yanında glukagon, lipidler, visseral yağ doku ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.Serbest yağ asitleri, glukoz uptake, HDL'yi ise arttırdığı tesbit edilmiştir. Fgf 21'in rekombinant terapötik uygulamayla diyabetik ve obez farelerde kan şekeri,trigliserid düzeylerini düşürüp hepatik yağlanmayı tersine çevirip,insulin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir

Resus maymunlarına FGF21'in kronik uygulanması sonucunda açlık kan glukozu,fruktozamin,insulin, glukagon, trigliserit,ldl seviyelerinde düşüş, hdl değerinde ise yükselme olmuştur.

ME Knott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada teşhis ve prognostik belirteç olarak dolaşımdaki FGF 21 endokrın faktör olarak araştırılmıştır.98 böbrek kanseri ile takipli hastada FGF 21 düzeyleri belirgin olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca, yüksek serum FGF21 seviyeleri ve hastalıksız sağkalım arasında da bir ilişki gösterilmiştir.

Yang C ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, Fare FGF21'inin, kimyasal ve genetik kaynaklı hepatokarsinogenezise (LKB1, p53, MST1 / 2, SAV1 ve PTEN'deki aksamalar) yanıt olarak indüklendiği tesbit edilmiştir. Hepatit, yağlı dejenerasyon, siroz ve karaciğer tümörlü hastalarda, hepatositlerde veya fenotipik olarak normal hepatositlerde FGF21 seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur

FGF19, FGF21 ve FGF23; Klotho'ya ve FGFR'ne bağlanan endokrin FGF'lerdir. FGFR1 sıklıkla meme ve akciğer kanserinde aşırı eksprese edilirken FGFR2 ise gastrik kanserde rol oynar.

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, FGF 21 düzeyi obezitenin parametreleri olan VKİ, bel çevresi, BKO ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. FGF 21 konsantrasyonu vücut ağırlığı ve adiposite ile yakın ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, Hastaların yaş, VKİ, bel ve kol çevresi, diyet ve egzersiz bilgileri, menapoz durumu, tümör evreleri komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaç gibi veriler kullanıldı. FGF-21 ölçümleri farklı evre ve zamanlarda tanı almış meme kanseri hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.Cre,alt,hdl,kalsiyum,albumin,sT4, d.bilirubin, crp düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

Literatürdeki benzer çalışmalarda ortaya konulan FGF-21 ile obezite, yüksek kan glukozu, LDL yüksekliği arasındaki pozitif korelasyon bizim çalışmamızda belirgin olarak ortaya konulamadı.Anlamlı FGF-21 yüksekliği saptadığımız hasta grubumuzun ortalamaVKİ:25,8 kg/m2 olarak fazla kilolu bulundu.Bu durumda hasta grubumuzun meme

kanseri ile takipli oluşu, iştahlarının baskılanmış, duygu-durumlarının bozuk olmasının da etkili olmuş olabileceği düşünüldü.

Bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması ve değişik popülasyon ve ırklarda hasta profili bulunmaması yani çok merkezli bir çalışma olmayışı olumsuz yönlerinden sayılabilir.Diyet ve egsersiz durumları daha detaylı sorgulanıp takip yapılması uygun olabilirdi.Ayrıca kan şekeri,lipid paneli gibi biyokimyasal parametrelerden,VKİ ölçümlerinden,egsersiz ve diet durumlarından, tanı sırasındaki Tm. evrelerinden de etkilenmiş olabileceği düşünülerek, tek bir FGF-21 ölçümü yerine belirli aralıklarla yapılmış ölçümlerin yanı sıra kilo, FGF-21 değişimlerinin, farklı Tm. Evreleri ile ilişkilendirilerek prospektif çalışmalarla desteklenmesi de önem arz etmektedir.

FGFR genlerinin arttırıcı değişikliklerini ve diğer genlerin FGFR aşırı ekspresyonuna neden olan seyrek değişikliklerini tespit etmek için bütün genom dizilimi gereklidir.Bu da oldukça maliyetli bir işlemdir.Yaşlanma toplumunda sağlık sistemini sürdürmek için, kanser hastaları için genom tabanlı hassas ilaçların uygulanmasından önce hastalıksız sağkalıma ve toplam tıbbi masrafa odaklanarak bir fayda-maliyet analizi yapılmalıdır.

Sonuç olarak, FGF21'in, glukoz, lipid ve enerji metabolizmasında önemli ve olumlu etkilerinin yanında kanser hücrelerinde büyümeyi yavaşlatıcı etkiler gösterebileceği ve ilerleyen zamanlarda meme kanseri tanısında biyolojik marker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.Evre ve tedavi cevabıyla ilişkisi incelendiğinde takip ve tedavide faydalı bir ajan olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.Bu konunun aydınlatılabilmesi için geniş hasta grupları içeren,randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Abdulrahman GO, Jr., Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. J Cancer Epidemiol. 2012;2012:915610.
- Ahlgren, M, Melbye, M, Wohlfahrt, J, Sorensen, TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. N Engl J Med 2004; 351:1619.
- Ahn, J, Schatzkin, A, Lacey, JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. Arch Intern Med 2007; 167:2091.
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2009-2010,
- American Joint Committee on Cancer (2002) Chapter on breast. In AJCC Cancer Staging Manual, Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M (eds) AJCC 6th edn, pp 221–240.Lippincott-Raven: Philadelphia
- Amisola RV, Jacobson MS. Physical acctivity, exercise, and sedentary activity: relationship to the causes and treatment of obesity Adolesc Med. 2003; 14:23-35.
- Armstrong, B, Doll, R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975; 15:617.
- Armstrong HE, Galka A, Lin LS, et al. Substituted acyclic sulfonamides as human cannabinoid-1 receptor inverse agonists. Bioorg Med Chem Lett 2007; 17:2184-7.
- Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, Dunbar JD, Kharitonenkov A, Ryden M. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes—a possible link to improved insulin sensitivity. FEBS Lett 2008;582:1725–30.
- Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implication for health improvement. Health Technol Assess 2004; 8:1.
- Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. Cell Metab 2007;5:426–37.
- Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. Int J Surg Oncol. 2012;2012:761364.
- Balkau B, Valensi P, Eschwege E ve ark. A review of the metabolic syndrome. Diabetes and Metabolism. 2007;30:405-13.

- Bedard PL, Cardoso F, Piccart-Gebhart MJ. Stemming resistance to HER-2 targeted therapy. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2009; 14: 55-66.
- Beral, V, Bull, D, Doll, R, et al. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. Lancet 2004; 363:1007.
- Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H ve ark. Metabolic syndrome and breast cancer in the me – can (metabolic syndrome and cancer) Project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 1737-45.
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999; 7:189.
- Bray GA. Drug therapy of obesity. Up to Date August 2007.
- Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002; 360:187.
- Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [see comments] [published erratum appears in Lancet 1997; 350:1484]. Lancet 1997; 350:1047.
- Brinton, LA, Schairer, C, Hoover, RN, Fraumeni, JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. Cancer Invest 1988; 6:245.
- Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care. Am J Clin Oncol. 2010; 33: 186-95.
- Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1988; 12:575-84.
- Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. Oncologist. 2008;13:515-25.
- Cahill GF Jr. Fuel metabolism in starvation. Annu Rev Nutr 2006;26:1–22.

- Castellucci M, DE Matteis R, Meisser A, et al: Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion, Mol Hum Reprod 2000, 6: 951-958.
- Cameron DA, Stein S. Drug Insight: intracellular inhibitors of HER2-- clinical development of lapatinib in breast cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5: 512-20.
- Chartoumpekis DV, Habeos IG, Ziros PG, Psyrogiannis AI, Kyriazopoulou VE, Papavassiliou AG. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. Mol Med 2011;17:736–40.
- Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:12553–8.
- Chen W, Hoo RL, Konishi M, Itoh N, Lee PC, Ye HY, et al. Growth hormone induces hepatic production of fibroblast growth factor 21 through a mechanism dependent on lipolysis in adipo-cytes. J Biol Chem 2011;286:34559–66.
- Colditz, GA, Rosner, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000; 152:950.
- Crowe JP, Jr., Gordon NH, Shenk RR, Zollinger RM, Jr., Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to breast cancer survival. Arch Surg. 1992 Aug;127(8):910-5; discussion 5-6.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009;360:1509–17.
- Cyrta J, Andreiuolo F, Azoulay S, Balleyguier C, Bourgier C, Mazouni C, et al. Pure and mixed mucinous carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings and review of the literature. Cytopathology. 2012 Sep 21.
- Dean-Colomb W, Esteva FJ. HER2-positive breast cancer: herceptin and beyond. Eur J Cancer. 2008; 44: 2806-12.
- Degnim, AC, Visscher, DW, Berman, HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol 2007; 25:2671.
- Duan X, Sneige N, Gullett AE, Prieto VG, Resetkova E, Andino LM, et al. Invasive paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast. Am J Surg Pathol. 2012 Sep;36(9):1353-8.

- Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2010;139:456–63.
- Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidi-nediones. Cell 2012;148:556–67.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 1998;351: 1451-67.
- Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-year Survival: an overview of randomised trials. Lancet 2005; 365:1687-96.
- Falk Libby E1, Liu J2, Li YI3, Lewis MJ2, Demark-Wahnefried W4, Hurst DR Globular adiponectin enhances invasion in human breast cancer cells.Oncol Lett. 2016 Jan;11(1):633-641. Epub 2015 Nov 24.
- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001; 358:1389.
- Farluzzi G.: Adipose tissue, adipokines and inflamation, J.Allergy Clin Immunol, 2005, 115(5): 911-9.
- Fazeli PK, Misra M, Goldstein M, Miller KK, Klibanski A. Fibroblast growth factor-21 may mediate growth hormone resis-tance in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2010;95: 369–74.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J ve ark. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 1233-41.
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes Dev 2012;26:271–81.
- Friedenreich, CM, Bryant, HE, Courneya, KS. Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2001; 154:336.

- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2000; 2:175.
- Fukase N, Igarashi M, Takahashi H, Manaka H, Yamatani K, Daimon M, et al. Hypersecretion of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide in obese patients. Diabet Med 1993;10:44–9.
- Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. Endocr J 2008;55:23–31.
- Giuliano AE. Breast disordes. "Current Medical Diagnosis and Treatment" (Ed.: Mc Phee SJ, Papadakis MA)' da. 48th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2009;17:630-54.

- Giuliano AE. Breast disordes. "Current Medical Diagnosis and Treatment" (Ed.: Mc Phee SJ, Papadakis MA)' da. 48th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2009;17:630-54.

- Grubbs L. The critical role of exercise in weight control. Nurse Pract. 1993; 18:20.
- Hamilton, AS, Mack, TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. N Engl J Med 2003; 348:2313.
- Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet. 1998;351:1393-6.
- He L, Long LR, Antani S, Thoma GR. Histology image analysis for carcinoma detection and grading. Comput Methods Programs Biomed. 2012 Sep;107(3):538-56.
- Hodder SL, Taylor AL. Meme Kanseri ve Benign Meme Hastalığı, "Cecil Essentials of Medicine Türkçesi" (Ed.: Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs RC, Loscalzo J). (Çev.Ed.: Çavuşoğlu H)' nde. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002;72:622-3.
- Hollander P, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1- year randomized double-blind study. Diabetes Care 1998; 21:1288.
- Hotta Y, Nakamura H, Konishi M, Murata Y, Takagi H, Matsumura S, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates lipolysis in white adipose tissue but is not required for ketogenesis and triglyceride clearance in liver. Endocrinology 2009;150:4625–33.

- Housa D, Housova J, Vernerova Z, et al.: Adipocytokines and cancer, Physiol. Res, 2006, 55: 233-244.
- Hsieh, C-C, Trichopoulos, D, Katsouyanni, K, et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990; 46:796.
- Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. Br J Pharmacol 2012;165: 574–90.
- Hunter, DJ, Spiegelman, D, Adami, HO, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis. N Engl J Med 1996; 334:356.
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR-alpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab 2007;5:415–25.
- Inagaki T, Lin VY, Goetz R, Mohammadi M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. Cell Metab 2008;8:77–83.
- Ishida N. Role of PPARalpha in the control of torpor through FGF21-NPY pathway: from circadian clock to seasonal change in mammals. PPAR Res 2009;2009:412949.
- Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225-6.
- Jemal A. Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ, Cancer statistics, 2009
- Joensuu H, Bono P, Kataja V ve ark. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without Trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol. 2009; 27: 5685-92.
- Kabat GC, Kim M, Chlebowski ve ark. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 2046-53.
- Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin- treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care 2002; 25:1033.
- Kelsey, JL, Fischer, DB, Holford, TR, et al. Exogenous estrogens and other factors

in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1981; 67:327.

- Kharitonenkov A, Wroblewski VJ, Koester A, Chen YF, Clutin-ger CK, Tigno XT, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. Endocrinology 2007;148:774–81.
- Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Mica-novic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. J Clin Invest 2005;115:1627–35.
- Kubicky RA, Wu S, Kharitonenkov A, De Luca F. Role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in undernutrition-related attenuation of growth in mice. Endocrinology 2012;153:2287–95.
- Kulldorff, M, Feuer, EJ, Miller, BA, Freedman, LS. Breast cancer clusters in the northeast United States: a geographic analysis. Am J Epidemiol 1997; 146:161.
- Kunos G, Batkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. Neurochem Res 2001; 26:1015.
- Kwan ML, Haque R, Lee VS, Joanie Chung WL, Avila CC, Clancy HA, et al. Validation of AJCC TNM staging for breast tumors diagnosed before 2004 in cancer registries. Cancer Causes Control. 2012 Sep;23(9):1587-91.
- Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The Significance of Lobular Carcinoma In Situ and Atypical Lobular Hyperplasia of the Breast. Ann Surg Oncol. 2012 Jul 31.
- Li H, Gao Z, Zhang J, Ye X, Xu A, Ye J, et al. Sodium butyrate stimulates expression of fibroblast growth factor 21 in liver by inhibition of histone deacetylase 3. Diabetes 2012;61:797–806.
- Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. Oncology (Williston Park). 2012 Aug;26(8):688-94, 96.
- Lippman SM, Hong WK. Cancer Prevention, "Cecil Medicine International Edition" (Ed.: Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008;191: 1367-70.
- Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, de Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, et al. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012 Sep 8.
- Li X, Ge H, Weiszmann J, Hecht R, Li YS, Veniant MM, et al. Inhibition of lipolysis may contribute to the acute regulation of plasma FFA and glucose by FGF21 in db/db mice. FEBS Lett 2009;583:3230–4.
- Lorincz AM, Sukumar S. Moleculer links between obesity and breast cancer. Endocr Relat Cancer. 2006; 13: 279-92.

- Mackey J, McLeod D, Ragaz J ve ark. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. Cancer. 2009; 115: 1154-68.
- Magoffin DA, Weitsman SR, Agarwal SK, et al: Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women, Ginekol Pol 1999, 70: 1-7.
- Maruti, SS, Willett, WC, Feskanich, D, et al. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:728.
- McGuire MT, Wing RR, Klem ML. Behavioral strategies ofindividuals who have mainteined long-term weight losses. Obes Res 1999; 7:334-341.
- McTiernan, A, Kooperberg, C, White, E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. JAMA 2003; 290:1331.
- Mehta RS, Schubbert T, Kong K. Trastuzumab in inflammatory breast cancer. Ann Oncol 2008; 19: 1815-7.
- Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. Mod Pathol. 2005 Aug;18(8):1067-78
- Miller W, Koceje D, Hamilton E. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. Int J Obes 1997; 21:941-947.
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Corgnati A, et al. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers: a comparison of immunohistochemical and biochemical methods. Breast Cancer Res Treat. 1997 Sep;45(3):241-9.
- Morimoto, LM, White, E, Chen, Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). Cancer Causes Control 2002; 13:741.
- Moynihan TC. Meme Kanseri, "Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçesi" (Ed.: Habermann TM, Ghosh AK). (Çev.Ed.: Unal S, Demir AU)' nde. Öncü Yayınevi. Ankara. 2009; 19: 661-5.

- Moynihan TC. Meme Kanseri, “Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçesi” (Ed.: Habermann TM, Ghosh AK). (Çev.Ed.: Unal S, Demir AU)’ nde. Öncü Yayınevi. Ankara. 2009; 19: 661-5.
- Muss HB. Breast Cancer and Differential Diagnosis of Benign Lesions, “Cecil Medicine International Edition” (Ed.: Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008;208:1501-9.

- Muss HB. Breast Cancer and Differential Diagnosis of Benign Lesions, “Cecil Medicine International Edition” (Ed.: Goldman L, Ausiello D). Saunders Elsevier. Philadelphia. 2008;208:1501-9.

- Müller V, Pantel K. Her2 as marker for the detection of circulating tumor cells. Breast Cancer Ret Treat. 2009; 117: 535-7.
- Nakamura MT, Cheon Y, Li Y, Nara TY. Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. Lipids 2004;39: 1077–83.
- National Cancer Institute of Canada (NCIC) (2006) Canadian cancer statistics 2006. NCIC, www.ncic.cancer.ca 13-American Cancer Society (ACS) (2006) Cancer facts and figures. www.acs.org
- Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. 2009; 35: 121-36.
- O'breien SN, Welter BH, Price TM: Presence of leptin in breast cell lines and breast tumors. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 259: 695-698.
- Otero M, Lago R, Gormez R, et al: Changes in fat derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin and visfatin in rheumatoid arthrits subjects, Ann. Rheum. Dis., 2006, 1-8.
- Ozet A, Arpacı F, Yılmaz MI, et al: Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer, Jpn J Clin Oncol, 2001, 31: 424-427.
- Ozisik Y, Baltali E. Meme Kanseri. “Hacettepe İç hastalıkları Kitabı” (Ed. Yasavul Ü) ‘nda. Prestij Basımevi. Ankara. 2003; 11: 1426-35.
- Pedersoen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease, Scand J Med Sci Sports 2006; 16:3-63.

- Podoloff DA, Advani RH, Allred C ve ark. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5(suppl 1):S1-S24.
- Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, Ding X, He T, Goetz R, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:10853–8.
- Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5: 531-42.
- Pasanisi P, Berrino F, De Petris M ve ark. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. Int J Cancer. 2006;119:236-8.
- Redman LM, de Jonge L, Fang X, et al. Lack of an effect of a novel {beta}3-adrenoceptor agonist, TAK-677 on energy metabolism in obese individuals: a double-blind placebo controlled randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:527-31.
- Reilly MP, Lehreke M, Wolfe ML, et al: Resistin is an inflamatory marker of atherosclerozis in humans, Circulation, 2005, 111(7), 932-9.
- Rossing, MA, Daling, JR, Weiss, NS, et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecol Oncol 1996; 60:3.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336:111-7.
- Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. Eur J Cancer. 2008; 44: 293-7.
- Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, German J, Fischer JD, Ogimoto K, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. Diabetes 2010;59:1817–24.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. Lancet 2006; 368:1660.
- Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain. Science 2005;307:375–9.
- Seruga B, Tannock IF. Mathematics in the realm of lapatinib: 500 + 500 = 1,500? J Clin Oncol. 2008; 26: 2940-2.
- Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al: Biological action of leptin as an angiogenic factor, Science 1998, 281: 1683-1686.
- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic

and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA. 2001;286:2143-51.

- Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomized placebo- controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet 1998; 352:167.
- Skotnicki P, Rys J, Blecharz P, Reinfuss M, Jakubowicz J, Ambicka A, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: cytometric and immunohistochemical characteristics of 96 cases. Pol J Pathol. 2012;63(2):31-9.
- Strychar I. Diet in the management of weight loss. CMAJ. 2006; 174:56-63.
- Taliaferro-Smith L, Nagalingham A, Zhong D ve ark. LKB1 is required for adiponectin-mediated modulation of AMPK-S6K axis and inhibition of migration and invasion of breast cancer cells. Oncogene. 2009; 28: 2621-33.
- Tavanssol. Pathology of the breast. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999. p. 52-3.
- Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. Med Sci Sports Exerc 2001; 33(6 Suppl), S530-50, discussion S609-10.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27:155.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365:1389,
- Vettor R, Serra R, Fabris R, et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. Diabetes Care 2005; 28:942.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med 2009;360:1518–25.
- Wang H, Qiang L, Farmer SR. Identification of a domain within peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulating expression of a group of genes

containing fibroblast growth factor 21 that are selectively repressed by SIRT1 in adipocytes. Mol Cell Biol 2008;28:188–200.

- Wang Y, Cheng KK, Lam KS, Wu D, Huang Y, Vanhoutte PM, et al. APPL1 counteracts obesity-induced vascular insulin resistance and endothelial dysfunction by modulating thee ndothelial production of nitric oxide and endothelin-1 in mice. Diabetes 2011;60:3044–54.
- Wareham N. Physical activity and obesity prevention. Obesity Reviews 2007; 8:109-114.
- Whittemore, AS. Breast cancer in Marin County. Breast Cancer Res 2003; 5:232. northeast United States: a geographic analysis. Am J Epidemiol 1997; 146:161. factor for progression to breast cancer. Clin Cancer Res 2007; 13:5474.
- Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286:1331.
- Worsham, MJ, Raju, U, Lu, M, et al. Multiplicity of benign breast lesions is a risk
- Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr. 2007;86:823-35.
- Xu J, Lloyd DJ, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. Diabetes 2009;58:250–9.
- Yan H, Xia M, Chang X, Xu Q, Bian H, Zeng M, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: a cross-sectional study. PLoS One 2011;6:e24895.
- Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Aktas B, Celikel CA, et al. Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Clin Invest 2010;40:887–92.
- Yu H, Xia F, Lam KS, Wang Y, Bao Y, Zhang J, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans. Clin Chem 2011;57:691– 700.
- Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. Diabetes 2008;57:1246–53.

- Zhao XJ, Li B, Xu JP, Wang ZY, Wang L, Zhu HY, et al. [Invasive ductal carcinomas of breast showing partial reversed cell polarity are associated with lymphatic tumor spread]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2012 May;41(5):305-8.