GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

MEME KANSERİNDE sTRAIL, TRAIL RESEPTÖRLERİ DR4 VE DR5 İLE APOPİTOZ İLİŞKİLİ DİĞER PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kader Kübra DEMİRDÖĞEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MAYIS 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Kader Kübra DEMİRDÖĞEN

...../……./……

MEME KANSERİNDE sTRAIL, TRAIL RESEPTÖRLERİ DR4 VE DR5 İLE APOPİTOZ İLİŞKİLİ DİĞER PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Kader Kübra DEMİRDÖĞEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2021

ÖZET

Dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olan meme kanserinin oluşumunda etkili olan faktörlerden biri de bozulmuş apopitoz mekanizmasıdır. Ekstrensek apopitotik yolak elemanlarından TNF ilişkili apopitoz indükleyici ligand (TRAIL), onun reseptörleri olan DR4 ve DR5'in düzeylerinde meydana gelen değişiklikler kanserin prognozu ile ilişkilendirilmektedir. YKL-40 ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR) antiapopitotik aktivite gösteren proteinler iken CCL5 ise kanserde mikroçevre oluşumunu tetikleyen kemokinlerdendir. Bu tez kapsamında meme kanseri hastalarında serum sTRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Çalışma grubunu Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ABD servisinde yeni tanı almış ve tedavi almamış 62 meme kanserli hasta ve 62 sağlıklı birey oluşturmuştur. Meme kanserli hastalarda TRAIL reseptörleri olan DR4 ve DR5 düzeyleri artış gösterirken (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$ $p>0,05$), TRAIL açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum uPAR ve YKL-40 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). CCL5 düzeylerine göre hasta ve kontrol grupları arasında farklılık bulunmazken, Grade 3 hastalarda Grade 1 hastalara göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Meme kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde TRAIL düzeyleri ile DR5 düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Meme kanserinde DR4 ve DR5 düzeylerindeki artışın ölüm reseptörü aracılı apopitozun indüklendiği kompansatuvar bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Metastatik meme kanserini de içeren TRAIL ve reseptör ekspresyonlarının yapılacağı klinik çalışmalarla bu yolağın kanser oluşum mekanizmasındaki etkisi aydınlatılabilecektir.

Bilim Kodu	: 10103.11
Anahtar Kelimeler	: Apopitoz, sTRAIL, TRAIL reseptörleri, kemokinler, meme kanseri
Sayfa Adedi	: 101
Danışman	: Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

EVALUATION OF sTRAIL, TRAIL RECEPTORS DR4 AND DR5 AND OTHER PARAMETERS RELATED TO APOPTOSIS IN BREAST CANCER

(M. Sc. Thesis)

Kader Kübra DEMİRDÖĞEN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2021

ABSTRACT

The impaired apoptosis mechanism participate in formation of breast cancer, which is the most common type of cancer among women in the world. Changes in levels of TNF-associated apoptosis inducing ligand (TRAIL), one of the extrinsic apoptotic pathway elements. TRAIL and its receptors, DR4 and DR5, are associated with the prognosis of cancer. YKL-40 and urokinase type plasminogen activator receptor (uPAR) has antiapoptotic activity. CCL5 is a one of chemokines triggering formation cancer microenvironment. In our study, serum sTRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 and YKL-40 levels were measured using ELISA kits in breast cancer patients. The sample collected from 62 healthy individuals and 62 patients with breast cancer newly diagnosed and untreated in General Surgery Department of Gazi Hospital. While the levels of TRAIL receptors DR4 and DR5 increased in breast cancer patients, no significant difference was found between the two groups in terms of serum TRAIL level ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p > 0.05$, respectively). Serum uPAR and YKL-40 levels were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0.01$, $p < 0.01$, respectively). While there was no difference between the patient and control groups in terms of serum CCL5 levels, it was found to be lower in Grade 3 patients than Grade 1 patients ($p < 0.05$). A positive correlation was found between TRAIL levels and DR5 levels in breast cancer patients and healthy controls. It is thought that the increase of serum DR4 and DR5 levels in breast cancer may be a compensatory mechanism by which death receptor-mediated apoptosis is induced. The effect of this pathway on the cancer developing will be elucidated by clinical studies which in TRAIL and receptor expressions, including metastatic breast cancer, will be accessed together.

Science Code : 10103.11
Key Words : Apoptosis, sTRAIL, TRAIL's receptors, chemokines, breast cancer
Page Number : 101
Supervisor : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e,

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma Meral TORUN ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Samiye YABANOĞLU ÇİFTÇİ'e

Tez çalışması kapsamında yürütülen bilimsel araştırma projesinde (BAP) birlikte çalıştığım ve örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Osman KURUKAHVECİOĞLU, Dr. Farshad NOORİ ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı asistanlarına,

Tez kapsamında istatistiksel verilerin değerlendirilmesinde emeği geçen Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Arş. Gör. Erman GÜLENDAĞ'a,

Çalışmamın her aşamasında ve özellikle laboratuvar deneyleri bölümünde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Arş. Gör. Tuba TAŞKAN'a,

Çalışmalarım sırasında psikolojik destek sağlayarak motivasyonumu yükselten kıymetli arkadaşlarım Nazmiye Nur ŞENYIL, Kübra MİRZA ve Hilal IŞIK'a

Her zor anımda yanımda olan, anlayışla, sabırla, inançla ve sevgisiyle beni her daim destekleyen canım annem Emine DEMİRDÖĞEN'e, maddi manevi her türlü destek veren değerli babam İsmail DEMİRDÖĞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (GÜBAP) tarafından 02/2020-01 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv
ABSTRACT v
TEŞEKKÜR vi
İÇİNDEKİLER vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ xii
SİMGELER VE KISALTMALAR xiv
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Meme Dokusunun Yapısı 3
2.2. Meme Kanseri 4
2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri 5
2.4. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler 7
2.5. Meme Kanserinin Sınıflandırılması ve Evrelenmesi 8
2.5.1. Histolojik sınıflandırma 9
2.5.2. TNM sınıflandırması 11
2.5.3. Moleküler sınıflandırma 13
2.6. Hücre Ölüm Yolakları 13
2.7. Apopitoz 14
2.8. Ekstrensek Yolak 20
2.8.1. TRAIL ve DR4, DR5 reseptörleri 22
2.9. Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü (uPAR) 24
2.10. CCL5 26
2.11. YKL-40 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31

Sayfa

3.1. Kullanılan ELİSA Kitleri 31
3.2. Kullanılan Kimyasallar 31
3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler 31
3.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri 32
3.5. Kan Numunelerinin Toplanması 32
3.6. Kullanılan Yöntemler 32
3.7. Deneysel Ölçümler 32
3.7.1. Serum TRAIL ölçümü 32
3.7.2. Serum DR4 ölçümü 35
3.7.3. Serum DR5 ölçümü 37
3.7.4. Serum uPAR ölçümü 39
3.7.5. Serum CCL5 ölçümü 41
3.7.6. Serum YKL-40 ölçümü 43
3.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi 45
3.9. İstatistiksel Analiz 45
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 71
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 79
KAYNAKLAR 81
EKLER 93
EK-1. Aydınlatılmış gönüllü olur formu 94
EK-2. Anket formu 97
EK-3. Etik kurul raporu 99
ÖZGEÇMİŞ 101

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Meme kanseri risk faktörleri 5

Çizelge 2.2. İnvaziv meme karsinomunda faktörlerin relatif riske göre derencelendirilmesi 7

Çizelge 2.3. DSÖ'ye göre meme kanserinin histolojik sınıflandırılması 10

Çizelge 2.4. Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi (USC/VNPI) 10

Çizelge 2.5. AJCC'e göre T skorları ve kriterler 11

Çizelge 2.6. AJCC'e göre nod metastazlarının klinik değerlendirmesi 12

Çizelge 2.7. AJCC'e göre lenf nodu yayılımının patolojik değerlendirmesi 12

Çizelge 2.8. AJCC'e göre TNM sınıflandırmasında metastatik değerlendirme 13

Çizelge 2.9. Meme kanserinin moleküler alt tipleri 13

Çizelge 2.10. Hücre ölüm yolaklarının sınıflandırılması 14

Çizelge 2.11. Hastalıklarda apopitotik aktivite düzeyleri 15

Çizelge 2.12. Apopitoz ve nekroz arasındaki morfolojik farklılıklar 16

Çizelge 2.13. Bcl-2 ailesine mensup proteinlerin sınıflandırılması 18

Çizelge 2.14. Ölüm reseptörleri ve ligandları 20

Çizelge 2.15. Ekstrensek yolak proteinleri 21

Çizelge 3.1. TRAIL standart çözeltilerinin absorbans değerleri 33

Çizelge 3.2. TRAIL gün içi tekrarlanabilirlik değerleri 34

Çizelge 3.3. TRAIL günler arası tekrarlanabilirlik değerleri 34

Çizelge 3.4. DR4 standart çözeltilerinin absorbans değerleri 35

Çizelge 3.5. DR4 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri 36

Çizelge 3.6. DR4 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri 36

Çizelge 3.7. DR5 standart çözeltilerinin absorbans değerleri 37

Çizelge 3.8. DR5 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri 38

Çizelge 3.9. DR5 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri 38

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.10. uPAR standart çözeltilerinin absorbans değerleri....39

Çizelge 3.11. uPAR günler arası tekrarlanabilirlik değerleri....40

Çizelge 3.12. uPAR gün içi tekrarlanabilirlik değerleri....40

Çizelge 3.13. CCL5 standart çözeltilerinin absorbans değerleri....41

Çizelge 3.14. CCL5 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri....42

Çizelge 3.15. CCL5 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri....42

Çizelge 3.16. YKL-40 standart çözeltilerinin absorbans değerleri....43

Çizelge 3.17. YKL-40 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri....44

Çizelge 3.18. YKL-40 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri....44

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri....47

Çizelge 4.2. Hasta grubunun dağılımı....48

Çizelge 4.3. Meme kanserli hastalarda ölçülen parametrelerin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi....52

Çizelge 4.4. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin 50 yaş altı ve 50 yaş üstü bireylerde değerlendirilmesi....52

Çizelge 4.5. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi....53

Çizelge 4.6. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi....54

Çizelge 4.7. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin menopoz durumuna göre değerlendirilmesi....55

Çizelge 4.8. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin menopoz durumuna göre değerlendirilmesi....55

Çizelge 4.9. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin ailedeki kanser öyküsüne göre değerlendirilmesi....56

Çizelge 4.10. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin ailedeki kanser öyküsüne göre değerlendirilmesi....57

Çizelge 4.11. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin sigara kullanım durumuna göre değerlendirilmesi....57

Çizelge 4.12. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin sigara kullanım durumuna göre değerlendirilmesi....58

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.13. Meme kanseri hasta grubunda ölçülen parametrelerin fiziksel aktivite düzeylerine göre değerlendirilmesi 59

Çizelge 4.14. Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen parametrelerin günlük fiziksel aktivite düzeyine göre değerlendirilmesi 60

Çizelge 4.15. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin meme karsinom tipine göre göre değerlendirilmesi 61

Çizelge 4.16. Ölçülen parametrelerin moleküler alt tipine göre değerlendirilmesi 62

Çizelge 4.17. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin tümörün histolojik alt tiplerine göre değerlendirilmesi 63

Çizelge 4.18. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin östrojen reseptör durumuna göre değerlendirilmesi. 64

Çizelge 4.19. Meme kanserli hasta grubunda ölçülen parametrelerin progesteron reseptör durumuna göre değerlendirilmesi 64

Çizelge 4.20. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin CerbB2 proteini durumuna göre değerlendirilmesi 65

Çizelge 4.21. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin Ki67 proliferasyonuna göre değerlendirilmesi 65

Çizelge 4.22. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin tümör boyutuna göre değerlendirilmesi 66

Çizelge 4.23. Meme kanserli hasta grubunda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar 66

Çizelge 4.24. Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar 68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Memenin yapısı 3

Şekil 2.2. Memenin lobül gelişimi 4

Şekil 2.3. Meme kanserinde sınıflandırma tipleri 9

Şekil 2.4. Apopitoz aşamaları 17

Şekil 2.5. İntrensek ve ekstrensek apopitotik yolaklarda sinyal aktarımı 19

Şekil 2.6. Perforin Grazim aracılı apopitoz 20

Şekil 2.7. Ligand bağlanması ile trimerik hale gelmiş ölüm reseptörleri ve intraselüler etkileşimleri 22

Şekil 2.8. TRAIL aracılı apopitotik yolak 23

Şekil 2.9. uPAR'ın bağlanma bölgeleri, membran bağlı ve çözünür formu 25

Şekil 2.10. CCL2 ve CCL5'in tümör büyümesi ve metastazındaki rolü 28

Şekil 2.11. YKL-40'ın etkilediği yolaklar 30

Şekil 2.12. YKL-40 (CHI3L-1) proteini ile membran bağımlı proteinlerin etkileşimi 30

Şekil 3.1. TRAIL kalibrasyon grafiği 34

Şekil 3.2. DR4 kalibrasyon grafiği 36

Şekil 3.3. DR5 kalibrasyon grafiği 38

Şekil 3.4. uPAR kalibrasyon grafiği 40

Şekil 3.5. CCL5 kalibrasyon grafiği 42

Şekil 3.6. YKL-40 kalibrasyon grafiği 44

Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında serum TRAIL düzeylerinin karşılaştırılması 49

Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında serum DR4 düzeylerinin karşılaştırılması 49

Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında serum DR5 düzeylerinin karşılaştırılması 50

Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında serum uPAR düzeylerinin karşılaştırılması 50

Şekil 4.5. Çalışma grupları arasında serum CCL5 düzeylerinin karşılaştırılması 51

Şekil 4.6. Çalışma grupları arasında serum YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması 51

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.7. Hasta grubunda serum DR5 ve TRAIL düzeyleri arasındaki korelasyon 67

Şekil 4.8. Hasta grubunda serum TRAIL ile CCL5 düzeyleri arasındaki korelasyon.....67

Şekil 4.9. Kontrol grubunda serum DR5 ve TRAIL düzeyleri arasındaki ilişki.....68

Şekil 4.10. Kontrol grubunda serum uPAR ve YKL-40 düzeyleri arasındaki ilişki.....69

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklama**
µM	Mikromolar
dk.	Dakika
L	Litre
M	Molarite
mL	Mililitre
mM	Milimolar
Ng	Nanogram
Pg	Pikogram
sn.	Saniye

Kısaltmalar	**Açıklama**
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
AJCC	The American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ALL	Acute lymphocytic leukemia (Akut lenfoblastik lösemi)
AML	Acute myeloid leukemia (Akut myeloblastik lösemi)
APAF-1	Apoptotic protease activating factor 1 (Apopitotik proteaz aktive edici faktör 1)
Bak	Bcl-2 homologous antagonist killer (Bcl-2 homolog antagonist öldürücü)
Bax	BCL2 Associated X protein (BCL2 ilişkili X proteini)
BCL2	B-cell lymphoma 2
Bid	The BH3 interacting-domain (BH3 etkileşen alan)
Bim	Bcl-2-like protein 11 (Bcl-2 benzeri protein 11)
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BRCA1	Breast cancer 1, early onset (Meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini)
BRCA2	Breast Cancer Genes 2 (Meme kanseri geni 2)

Kısaltmalar	Açıklama
CCL5 (RANTES)	Chemokine (C-C motif) ligand 5 (Kemokin Ligandı 5)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
cFLIP	Cellular FLICE (FADD-like IL-1β-converting enzyme)-inhibitory protein (Selüler FADD benzeri IL-1β-dönüştüren enzim inhibitör proteini)
CIAPs	Inhibitor of apoptosis (Apopitoz inhibitörleri)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Kronik obstrüktif pulmoner hastalık)
CRP	C-reactive protein (C-reaktif protein)
DAMPs	Damage-associated molecular patterns (Zarar ilişkili moleküler modeller)
DcR1	Decoy receptor 1 (Decoy reseptör 1)
DcR2	Decoy receptor 2 (Decoy reseptör 2)
DNA	Deoksiribo Nucleic Acid (Deoksiribo Nükleik Asit)
DR4 (TRAILR1)	Death Receptor 4 (TRAIL reseptörü1)
DR5 (TRAILR2)	Death Receptor 5 (TRAIL reseptörü 2)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EC	Endothelial Cell (Endotel Hücre)
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMT	Epithelial-to-mesenchymal transition (Epitelyal-mezenkimal geçiş)
ER	Estrogen receptor (Östrojen reseptörü)
ERK-JNK Pathway	The extracellular-signal-regulated kinase-The c-Jun N-terminal kinase pathway (Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar - c-Jun N-terminal kinazlar yolağı)
ESR	Erythrocyte sedimentation rate (Eritrosit Çökelme Hızı)
FADD	Fas-associated protein with death domain (Fas ile ilşkili ölüm alanına sahip protein)
FAK	Focal adhesion kinase (Fokal adezyon kinaz)

Kısaltmalar	Açıklama
HER2 (CERBB2)	Human epidermal growth factor 2 (İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2)
HpL	Human placental lactogen (İnsan plasental laktojen)
IL-8 (CXCL8)	Interleukin-8 (İnterlökin 8)
MCP-1 (CCL2)	Monocyte chemoattractant protein-1 (Monosit kemo-çekici protein 1)
MIF	Macrophage migration inhibitory factor (Makrofaj migrasyon inhibitör faktör)
MLKL	Mixed lineage kinase domain like pseudokinase (Psödokinaz benzeri karışık kinaz domaini)
NF-Kb	Nuclear Factor kappa B (Nükler Faktör Kappa B)
OPG	Osteoprotegerin
PR	Progesterone receptor (Progesteron reseptör)
PUMA	The p53 upregulated modulator of apoptosis (p53 yukarı regüle edilmiş apoptoz modülatörü)
RIPK3	Receptor interacting Serine/Threonine kinase 3 (Reseptörle etkileşen serin / Treonin-protein kinaz 3)
TAM	Tumor-associated macrophages (Tümör ile ilişkilendirilmiş maktoraflar)
TGF-b	Transforming growth factor beta (Dönüştürücü büyüme faktörü beta)
TNF	Tumor necrosis factor (Tümör nekroz faktörü)
TP53	Tümör proteini 53
TRADD	Tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein (Tümör nekroz faktörü reseptörü tip 1 ile ilişkili ölüm alanı proteini)
TRAF2	TNF Receptor Associated Factor 2 (TNF Reseptör İle İlişkili Faktör 2)
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand (TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand)
uPAR	Urokinase type plasminogen activator reseptor (Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü)

Kısaltmalar	Açıklama
USC/VNPI	Van Nuys Prognostik Indeksi
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
XIAP (IAP3)	X-linked inhibitor of apoptosis protein (Apoptoz proteini 3 inhibitörü)
YKL-40 (CHI3L1)	Chitinase 3-like 1 (Kitinsz-3 benzeri protein 1)

1. GİRİŞ

Ulusal kanser enstitüsü meme kanserinin kadınlarda en yaygın görülen kanser türlerinin başında geldiğini bildirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 1980'lerin başı itibariyle erken tanı ve yeni tedavi seçeneklerini uygulanan ülkelerde sağ kalımların arttığını belirtmesine rağmen 2020 yılı için 2,3 milyon yeni teşhis ve 685000 meme kanseri kaynaklı ölüm rapor etmiştir [1]. Heterojen bir hastalık olan ve birçok alt tipi bulunan meme kanserinde hastalığın karakterizasyonunun yapılması daha etkili tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına imkân sağlamaktadır.

Kontrollü hücre yıkımına sebep olan morfolojik süreç olarak tanımlanan apopitoz çok hücreli sistemlerde organizmanın gelişimi ve devamlılığı için önem taşımaktadır. Emriyojenez ve organojenezde aktif rol oynayan apopitozun bozulmuş mekanizması ile birçok hastalık ortaya çıkmaktadır [2]. Kanserde epigenetik değişikliklerin tetiklediği artmış proliferasyon ve azalmış apopitoz aktivitesi söz konusudur. Sağlıklı meme dokusunda apopitoz ve proliferasyon arasında bir denge vardır ve bu dengenin bozulması kanser ile ilişkilidir. Meydana gelen bazı mutasyonlar apopitozdan kaçışı tetiklerken bazıları da hücreyi apopitoza duyarlı hale getirmektedir [3, 4].

Apopitozda ekstrensek yolak ligandları TNF-α, FASL ve TRAIL ve onların reseptörleri TNF-R1, TNF-R2, FAS, DR4, DR5, DcR1, DcR2, DcR3 ve OPG günümüzde çalışılan potansiyel antikanser tedavi hedefleridir [5]. TRAIL aracılı apopitoz ligantın DR4 ve DR5 reseptörlerine bağlanarak hücre içi kaspaz aktivasyonunu tetiklemesi ile başlamaktadır. Dokudaki TRAIL'in doza bağımlı olarak proliferatif ve apopitotik olmak üzere iki farklı aktivite gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [6]. Bu sebeple meme kanseri alt tiplerinde ekstrensek apopitotik yolağın aktivitesinin aydınlatılması hastalığın seyrini anlamak açısından önemlidir. İnvaziv duktal karsinomda azalmış apopitoz ve artmış proliferatif aktivitenin kemoterapi sonrasında değiştiği bildirilmiştir [7]. Meme kanseri hastalarında azalan TRAIL düzeylerinin [8, 9] kötü prognozla ilişkili olduğu [10, 11], hormon reseptör durumuna göre DR4 ve DR5 ekspresyonlarında değişikler olduğu belirtilmektedir [12].

Proteaz sisteminde reseptör olarak işlev gören uPAR nötrofil, monosit, makrofaj ve aktive T hücrelerinden salınır ve hücrede proliferasyon, farklılaşma, adezyon ve migrasyonun düzenlenmesinde aktif rol oynar. Meme kanserinde yapılan çalışmalarda [13, 14] artmış

uPAR düzeyleri rapor edilmiştir ve artan uPAR ekspresyonunun agresifliğin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir [15]. Yapılan çalışmalarda meme kanserinde uPA ve uPAR inhibisyonunun kaspaz proteinlerini arttırmak suretiyle apopitozu indüklediği gösterilmiştir. uPAR varlığında DR4 ve DR5 supresyonunun tetiklenerek apopitozun inhibe olduğu, uPAR düzeylerindeki azalmada TRAIL'e karşı duyarlılığın arttığı bulunmuştur [16, 17]. uPAR düzeylerinin tanı ve tedavinin seçiminde önemli bir parametre olabileceğini bildirilmiştir [13].

CCL5 kanserde lökosit kemotaksisinin uyarılması, hücre proliferasyonu, anjiojenez ve metastazı tetikleyen kemokinlerden biridir. Mide, ovaryum gibi birçok kanser türünde CCL5'in hastalığın patolojine dâhil olduğu gösterilmiştir [18, 19]. CCL5 kanser dokusunun yanı sıra mezankimal kök hücreler ve peritümöral adipoz dokudan da üretilmektedir[20]. HER-2+, bazal benzeri ve invaziv meme kanserinde CCL5 ekspresyonununda artış olduğu bildirilmiştir [21]. Meme kanserinde artan CCL5 düzeylerinin hastalığın ilerlemesine ve metastaza katkı sağladığı gösterilmiştir [19, 22].

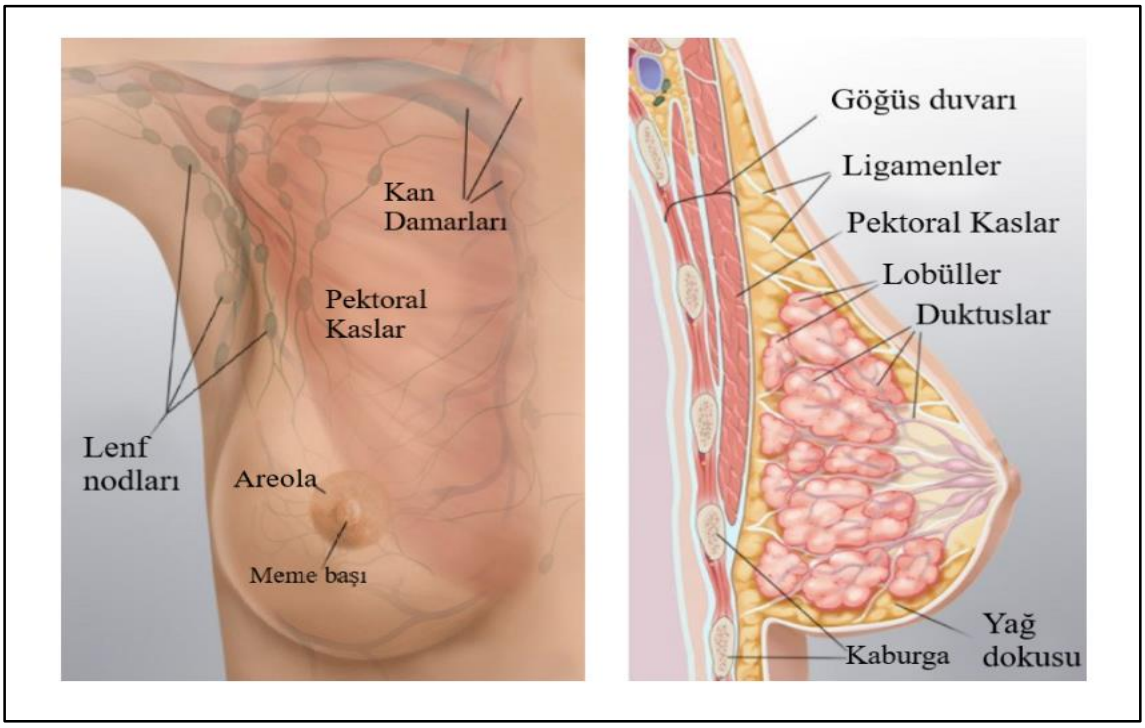
Kitinaz ailesinin üyesi olan YKL-40 anjiyogenez, proliferasyon, farklılaşma, inflamasyon ve apopitozdan korunmada aktif rol oynayan bir glikoproteindir [23]. YKL-40 mitokondriyal yolak üzerine olan dolaylı etkisi ile apopitozu inhibe etmektedir [24, 25]. Meme kanserinde yapılan çalışmalarda artan YKL-40 düzeylerinin hastalığın kötü seyri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [26-28].

Güncel tedavi seçeneklerini optimize etmek ve yeni tedavi yaklaşımları sağlamak için meme kanseri patolojisinde ekstrensek apopitotik yolağın işlevinin belirlenmesi ve bu yolak elemanlarının kanser alt tiplerindeki karakterizasyonun sağlanması çok önemlidir. Ayrıca TRAIL'ın farklı biyolojik yolaklarla olan ilişkisi sebebiyle etki profilinin daha net bir şekilde ortaya konulması yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Bu tez kapsamında meme kanserinde TRAIL ve reseptörleri DR4 ile DR5, antiapopitotik proteinlerden YKL-40, uPAR ve proliferatif kemokinlerden CCL5 düzeylerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Dokusunun Yapısı

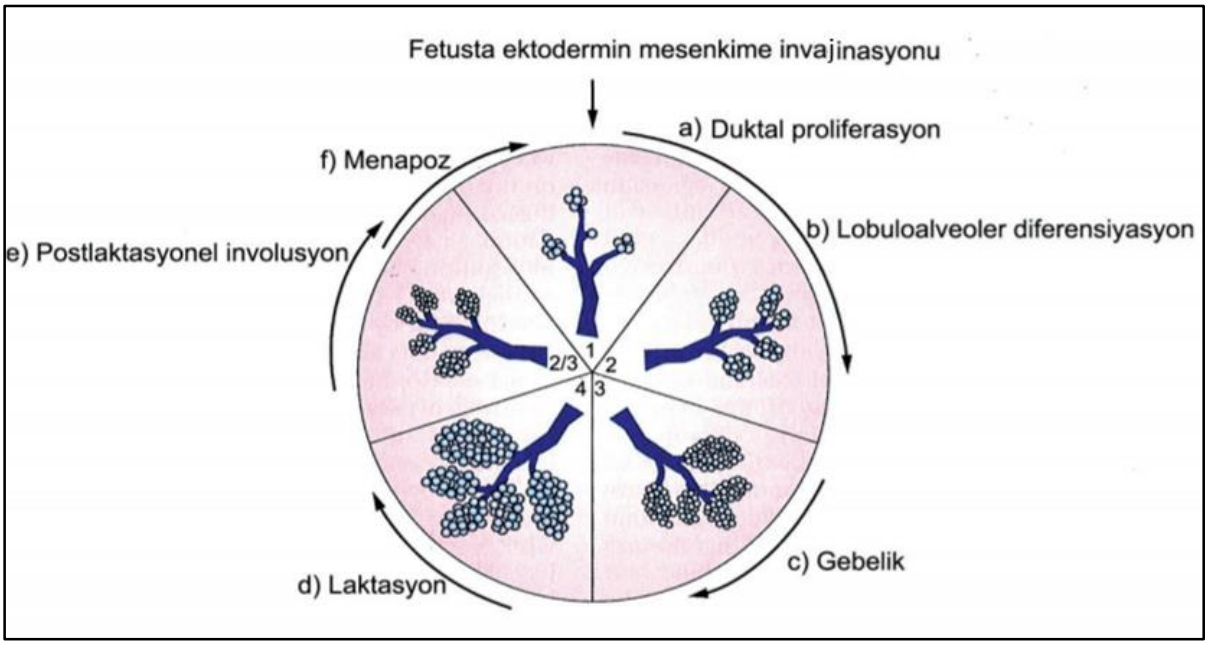
Meme, meme bezlerinin birleşerek oluşturduğu, göğsün ön duvarında T2-T6 kaburga düzeyinde bulunan pektoral kaslar üzerine yayılmış yaklaşık olarak 200 gram ağırlığındaki heterojen bir dokudur. Meme başlıca deri, derialtı dokusu, meme bezi, meme altı gevşek bağ dokusunu içeren dört tabakadan oluşmaktadır [29]. Memenin adipoz dokusu kan damarları, lenf damarları ve lenf nodları tarafından desteklenir ve fibröz bağ dokusu ile ligamenlerden oluşur [30]. Meme, üzerinde mobilize olabildiği kaslara kadar inen güçlü bağ dokusu ile loblara ayrılmaktadır ve bir meme bezi 15-20 lobdan oluşmaktadır. Kaslar ve meme altı gevşek bağ dokusu arasında lenf dokusu bulunmaktadır [31]. Meme lobları salgısı duktus adı verilen kanallara boşaltılmaktadır ve bu kanallar birleşerek meme ucuna açılırlar.



Şekil 2.1. Memenin yapısı [32]

Meme yapısı gelişimini doğum sonrasında tamamlayan tek dokudur. Meme bezlerinin yapısı prolaktin, östrojen ve progesteron hormonlarından etkilenmektedir ve yaş ile fizyolojik şartlara göre değişmektedir. Protein mekanizmasını etkileyen dört hormon (prolaktin, büyüme hormonu, adrenal glikokortikoidler) ve insülin kanal sisteminin büyümesinde etkilidir. Ayrıca östrojen meme gelişimini başlatırken, progesteron meme gelişimini

düzenlemektedir. Meme puberte, gebelik, laktasyon ve menapoz dönemlerinde farklılaşma göstermektedir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Memenin lobül gelişimi

Kadınlarda memenin temel işlevi laktasyon adı verilen süt sentezlenmesi ve salgılanmasıdır. Süt kanallarına bağlanan meme bezlerinin etrafını deri altı yağ dokusu çevrelemektedir. Meme hastalıklarının patofizyolojisinin aydınlatılmasında meme morfolojisi, anatomisi ve fizyolojisi önem taşımaktadır [31].

2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, en çok lobül ile duktus arası epitel dokuda meydana gelen adenokanser olarak tanımlanmaktadır. Kanser gelişiminde epitel dokunun hiperplazisi ile başlayan uzun süreç sınırları belirli tümör oluşumu ve ardından kanserin invazyonu, metastazı ile devam etmektedir. Meme kanseri kaynaklı ölümlerin hayatı tehdit eden metastatik aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tümörün agresif davranışı kanserin evreleri kadar tümörün tipine de bağlıdır. Bu sebeple meme kanseri heterojen bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

CDC meme kanserini memedeki hücrelerin kontrolsüz gelişim gösterdiği bir hastalık olarak tanımlamaktadır. Memede kansere dönüşen hücre tiplerine bağlı olarak farklı meme kanseri türleri oluşmaktadır. AJCC 2019-2020 yılı boyunca her sekiz kadından birinin (%13) invaziv meme kanseri tanısı alacağını ve her otuz dokuz kadından birinin (%3) meme kanserinden hayatını kaybedeceğini ön görmüştür. DSÖ tarafından 2018 yılında yaklaşık 2,09 milyon

yeni meme kanser vakası teşhis edildiği ve 627 000 meme kanseri kaynaklı ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir [33].

Kanser kaynaklı ölümlerde mortalitenin en yaygın ikinci sebebi meme kanseridir. Yüksek ölüm oranlarının yanı sıra kanserin ilerleyen dönemlerinde hayat standartlarının düşmesi, psikolojik ve fizyolojik yıkımlara sebep olması, mali tablonun gittikçe ağırlaşması gibi sebeplerle erken teşhis ve koruyucu tedavi uygulamalarının hayata geçirilmesi oldukça elzemdir. Toplu tarama testlerinin tedavi harcamalarına oranla daha ekonomik olduğunu gösteren çalışmalar sebebi ile kanser bilinci oluşturmak ve tarama testlerinin yaygınlaştırılması hem toplumun hem de devletin refah seviyesi için önem taşımaktadır [34].

2.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Kadınların erkeklere nazaran 100 kat daha fazla meme kanseri riski taşıdığı bildirilmektedir. İlerlemiş yaş, beyaz ırk ve A Rh+ kan grubu meme kanserine yakalanma riskini arttıran demografik özellikler olarak belirtilmektedir[35]. Erken yaşta adet görme veya geç menopoza girme gibi östrojene maruz kalınan süre arttıkça meme kanseri riski artmaktadır. Bunun yanı sıra ilk tam hamilelik sürecinin geçirildiği yaş, doğum sayısı ve düşük sayısı da meme kanseri için risk faktörü olarak bildirilmektedir (Çizelge 2.1.) [36].

Çizelge 2.1. Meme kanseri risk faktörleri [35]

Demografik özellikler	Cinsiyet (kadın) Yaş Irk Kan grubu
Reprodüktif öykü	İlk adet görme yaşı Menopoz yaşı İlk tam dönem hamilelik süreci Düşük yapmak Doğum yapma yaşı
Hormonal durum	Oral kontraseptif kullanımı Ovülasyonu tetikleyen ilaçlar Menopoz sonrası hormon tedavisi
Genetik özellikler	Kalıtsal genetik faktörler Ailede meme kanseri öyküsü Benign meme hastalıkları

Çizelge 2.1. (devam) Meme kanseri risk faktörleri

Memeye ait özellikleri	Laktasyon süresi Dens meme yapısı
Yaşam tarzı	Obezite Alkol kullanımı Sigara kullanımı Kahve tüketimi Beslenme alışkanlığı Artmış fiziksel aktivite Vitamin D Uyku süresi
Diğerleri	Hava kirliliği Sosyoekonomik seviye Diyabet Radyasyon

Alkol kullanımının ve yağ içeriği bakımından zengin gıda ile beslenmenin kandaki östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinin artmasına sebep olduğu belirtilmektedir. Yüksek risk grubunda olan kadınlar için kanserden korunmak, sağkalım avantajını elde etmek ve hayat kalitesinde artış sağlamak amacıyla yakın izlem, ilaç tedavisi ve operatif yaklaşımları içeren risk azaltıcı tedaviler uygulanmaktadır [35].

Yaş gibi mutlak risk faktörü teşhisin belirli bir süre içerisinde konulma olasılığını gösterirken; bağıl risk, risk faktörüne sahip olmayan grup ile karşılaştırma yapılan bir ölçüttür. Relatif riskin 1 den yüksek olması risk faktörüne sahip hastalarda hastalığa yakalanma riskinin yüksek olduğunu gösterirken, 1 den küçük olması faktörün korucuyucu etkisi olduğuna işaret etmektedir [37]. Çizelge 2.2.'de relatif risk değerlerine göre bazı risk faktörleri verilmiştir.

Çizelge 2.2. İnvaziv meme karsinomunda faktörlerin relatif riske göre derencelendirilmesi [37, 38]

Relatif Risk	Faktörler
1,1 – 2	▪ Alkol tüketimi ▪ 11 yaşın altından erken menarş ▪ Fazla vücut ağırlığı ▪ Yüksek endojen östrojen veya testosteron seviyeleri ▪ 30 yaş sonrasında ilk tam dönem gebelik ▪ 55 yaş ve sonrası menapoz ▪ Tam dönem hamileliğe sahip olmamak ▪ Meme kanseri birinci derece akraba varlığı ▪ Postmenapozal obezite ▪ Over veya endometriyum kanser öyküsü ▪ Fiziksel hareketsizlik ▪ Duktal hiperplazi, fibroadenom gibi atipisi olmayan proliferatif meme hastalığı ▪ Uzun dönem östrojen ve progestin içeren menopozal hormon tedavisi almak ▪ Hormonal kontraseptif kullanımı ▪ Yetişkinlerde kilo artışı ▪ Uzun boy
2,1 – 4	▪ Duktal karsinoma *in situ* ▪ Menopoz sonrası yüksek endojen hormon seviyeleri ▪ Hodgkin lenfoma tedavisi gibi göğüse yüksek doz radyasyon uygulanması ▪ Mamografik olarak yoğun meme yapısı ▪ Meme kanserli iki veya daha fazla sayıda birinci derece akraba
>4	▪ 65 yaş ve üzeri yaş ▪ Atipik hiperplazi ▪ Lobüler karsinoma *in situ* ▪ BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53 genlerdeki patojenik varyasyonlar

2.4. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri ilerleyişi hastaya özgüdür ve tanı koyulmasında prognostik faktörlerden faydalanılmaktadır [39]. Prognostik parametreler tümörün ilerleyişi ve sistemik tedaviden bağımsızken, prediktif faktörler belirli bir tedaviye karşı direnci veya hassasiyeti göstermektedir. Prognostik parametreler klinik, patolojik, moleküler ve genetik olarak temel üç başlık altında sınıflandırılabilmektedir [40]. Kişiye veya tümöre bağlı klinik prognostik

faktörler ilerlemiş yaş, obezite, eşlik eden bir ya da daha fazla kronik hastalık, tümörün çift yönlü oluşu, çok odaklı oluşu ve kanserin aşamasıdır. Tümörün boyutu, mikroskopik tipi ve evresi, damar yayılımı, tümör nekrozu, yayılmış *in situ* bileşen varlığı, lenf nodu metastazı patolojik prognostik faktörlerdendir [40, 41].

Menapoz sonrası uzun süre östrojen ve progesteron tedavisi almış olmak meme kanseri riskinde artış meydana getirmektedir [42]. Ayrıca immünohistokimyasal metotla belirlenen hormon reseptör varlığının prognostik bir belirteç olmasının yanı sıra tedavi yaklaşımının belirlenmesinde de önemli olduğu bilinmektedir [40, 43]. Östrojen ve progesteron reseptörleri negatif olan hastaların hormon tedavisine cevap vermediği ve östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif hastalara kıyasla daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir. Meme kanseri hastalarında bu hormonların varlığı terapötik ya da adjuvan tedaviye cevabı öngörmek için prediktif faktör olarak değerlendirilmektedir [40, 44].

Meme kanseri olgularının beşte birinde onkogen ailesinden olan CerbB2'in aşırı ekspresyonu gözlenmektedir. Bu artan ifade kötü prognoz, kısa relaps süresi ve düşük sağ kalımla ilişkili bulunmaktadır. CerbB2'nin diğer prognostik parametrelerden bağımsız olduğu düşünülmektedir [39, 45, 46].

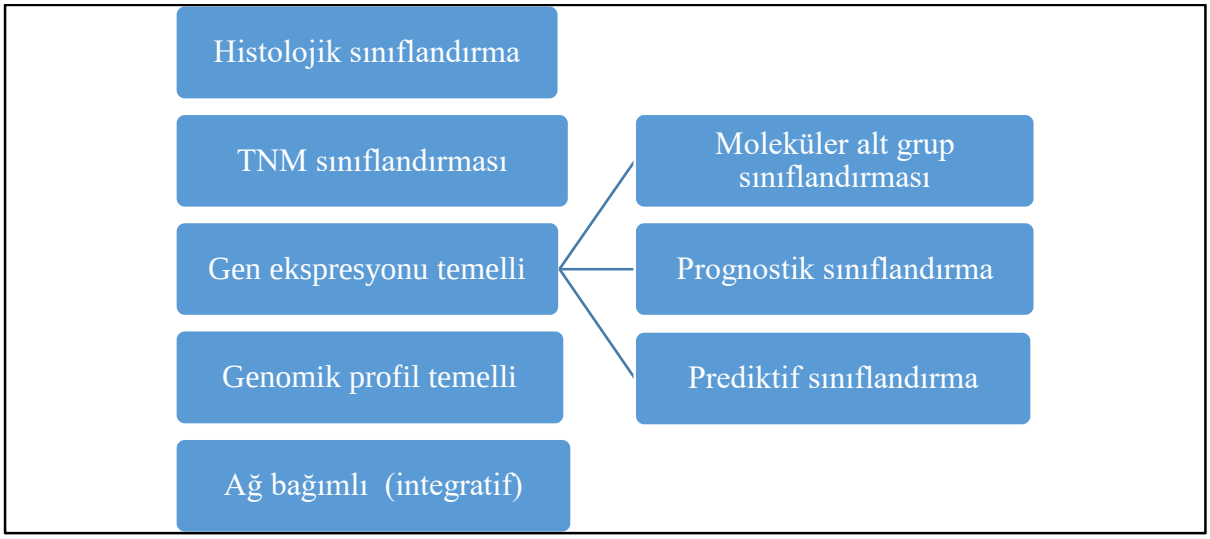
Teknolojik ilerlemelerle proliferatif nükleer protein olan Ki67 prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Ki67'nin büyüme hızının belirlenmesinde uygun bir parametre olduğu ve ER ile arasında zıt bir ilişki olduğunu belirten çalışmalar yanında farklı sonuçları olan çalışmalar da mevcuttur. Ki67'nin diğer prognostik parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı sonuçlar verdiği belirtilmektedir [39, 43, 45, 47].

DNA hasarının onarımı için önemli tümör baskılayıcı genler olan BRCA1 ve BRCA2'de patojenik varyantların varlığı bir başka risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu genetik mutasyona sahip kadınların meme kanseri riski %70, 70 yaşın altındaki kadınlarda hastalığın gelişme riski %80 olarak belirtilmiştir. Apopitozun başrol elemanlarından olan p53ü kodlayan gen olan TP53'deki mutasyonlar triple negatif hastaların %80'inde görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir [39].

2.5. Meme Kanserinin Sınıflandırılması ve Evrelenmesi

Meme kanserinin sınıflandırılmasında birçok alt tip bulunmaktadır. Geçmişte sınıflandırılmada yalnızca histopatolojik özellikler ele alınırken, günümüzde farklı genetik

alt yapının tümörün ilerleyişinde önemli olması sebebiyle, yeni sınıflandırılmalara gidilmiştir [22]. Bu sınıflandırmalarda anatomik orijin, hormon reseptörlerinin varlığı ve HER-2 ekspresyonu önem taşımaktadır [19]. Meme kanserinde histolojik, TNM, gen ekspresyonu, genomik profil ve integratif olmak üzere çeşitli sınıflandırmalar yapılmaktadır (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Meme kanserinde sınıflandırma tipleri [48]

2.5.1. Histolojik sınıflandırma

Meme kanseri histolojik olarak invazyon durumuna göre iki ana başlık altında sınıflandırılmıştır. İn situ karsinomlarda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrilmiş duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, infiltratif karsinomlarda neoplastik hücreler bazal membranı aşıp stromaya yayılım göstermektedir. İnvaziv ve *in situ* karsinomlar birlikte aynı hastada gözlenebilmektedir. Tümör özelliklerinin farklılık göstermesi nedeniyle her bir hastayı ayrıca değerlendirmek gerekir. DSÖ tarafından önerilen sınıflandırma Çizelge 2.3.'te verilmiştir [49, 50].

Çizelge 2.3. DSÖ'ye göre meme kanserinin histolojik sınıflandırılması

İn situ Karsinom	İnvaziv Karsinom
▪ *İn situ* duktal karsinom ▪ *İn situ* lobüler karsinom ▪ Paget hastalığı	▪ İnvaziv duktal karsinom ▪ İnvaziv lobüler karsinom ▪ Tübüler karsinom ▪ İnvaziv kribriform karsinom ▪ Medüller karsinom ▪ Müsinöz karsinom ▪ İnvaziv papiller karsinom ▪ İnvaziv mikropapiller karsinom ▪ Apokrin karsinom ▪ Sekretuar (juvenil) karsinom ▪ Adenoid kistik karsinom ▪ Metaplastik karsinom ▪ Nöroendokrin karsinom ▪ İnflamatuvar karsinom

İn Situ Duktal Karsinom: Meme duktusundan kaynaklanan ve yayılım göstermemiş olan kanser tipidir. Hastaların neredeyse tamamında mikrokalsifikasyon bulunur. Komedonekroz varlığı lokal nüks gelişmesinde ve kötü prognozda temel faktördür. Van Nuys Prognostik Indeksi (USC/VNPI) hastalığın prognozunu belirlemede kullanılan temel skorlama sistemidir. Tümör boyutu, tümorün evresi, nekroz varlığı ve yaş bu skorlama sisteminde değerlendiren parametrelerdir. En düşük skor 4, en yüksek skor 12 olup skoru 4-6 olanlar düşük, 7-9 olanlar orta, 10- 12 olanlar ise yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (Çizelge 2.4.) [51-53].

Çizelge 2.4. Güney Kaliforniya Üniversitesi Van Nuys Prognostik Skorlama Sistemi (USC/VNPI)

Parametre	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Boyut (mm)	<15	15.1-40	>40
Cerrahi sınır (mm)	≥10	2-9	<1
Yüksek Evre	-	-	+
Nekroz	-	+	+
Yaş	>60	40-60	<40

İn Situ Lobüler Karsinom: Kanser ya da bir kanser öncülü olmayıp kanser gelişiminde bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Genellikle 23-55 yaş arası hormon tedavisi almış

kadınlarda gözlenir. Sıklıkla çift taraflı ve çok odaklıdır. Hastalığın belirti göstermemesi nedeniyle klinikte tespit edilememesi düşük prevelans ile ilişkili bulunmuştur [53].

İnvaziv Duktal Karsinom: En yaygın görülen meme karsinomudur. Olgular makroskopik olarak sert kıvamlı ve düzensiz olmakla birlikte mikroskobik özellikleri değişkenlik göstermektedir. Bazı benign psödoinfiltratif lezyonlara sahip iyi diferansiye invaziv duktal karsinomlarda ER ve PR pozitif olup CerbB2 aşırı ekspresyonu gözlenmemektedir. İyi diferansiye olanlara kıyasla diferansiye olan invaziv duktal karsinomada ise ER ve PR ekspresyonu daha az olup artmış CerbB2 ekspresyonu gözlenmektedir. Olguların çoğunda kalsifikasyon ve nekroz görülür [44, 49].

İnvaziv Lobüler Karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının %5 ile %10'u kadarını oluşturur. Çift taraflı ve çok odak içerirler. Uzun süre oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha fazla gözlenen tiptir. Sınırları belirli ya da belirsiz olabilmektedir. Vakaların %60 kadarı her iki hormon reseptörü pozitifken, %95'i ER pozitif, %70'i PR pozitiftir [49, 54, 55].

2.5.2. TNM sınıflandırması

Tipik histolojik sınıflandırmada tümör hücrelerinin normal hücrelere olan benzerliği veya farklılığı esas alınmıştır. TNM derecelendirmesinde her değerlendirme (T,N,M) ölçütü ayrı ayrı puanlanmaktadır [50]. T0 herhangi bir tümör varlığının bulunmadığına, T1 boyutu 20 mm'den küçük tümör büyüklüğüne işaret ederken, T4 göğüs duvarına doğru ilerlemiş iltihabi meme tümörünü ifade etmektedir. AJCC'ye göre belirlenmiş güncel TNM değerlendirmesi Çizelge 2.5. ve Çizelge 2.8.'de yer almaktadır [48, 50].

Çizelge 2.5. AJCC'e göre T skorları ve kriterler

T kategorisi	T Kriteri
T_X	Primer tümör değerlendirilemez
T_0	Primer tümör kanıtı yok
T_{is} (DCIS)	Duktal karsinoma *in situ*
T_{is} (Paget)	Meme parankiminde paget hastalığı ile ilişkili karsinoma.
T_1	Tümör boyutu ≤ 20mm
T_2	20mm < Tümör boyutu ≤ 50 mm
T3	Tümör boyutu > 50 mm
T_4	Tümör göğüs duvarına ya da deriye yayılım göstermektedir.

Çizelge 2.6. AJCC'e göre nod metastazlarının klinik değerlendirmesi

cN Kategorisi	cN Kriteri
cN_x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyen
cN_0	Görüntüleme ve klinik değerlendirmeler ile bölgesel lenf nodlarında metastaz varlığı tespit edilemeyen
cN_1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
cN_2	• Klinik olarak sabitlenmiş veya keçeleşmiş ipsilateral Düzey I, II aksiller lenf düğümlerindeki metastazlar • Veya aksiller lenf nodu metastazlarının yokluğunda ipsilateral iç meme düğümlerinde metastaz
cN_3	• Düzey III ipsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı • Düzey I, II aksiller lenf düğümü metastazlı ipsilateral iç meme lenf düğümlerinde metastaz • İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Çizelge 2.7. AJCC'e göre lenf nodu yayılımının patolojik değerlendirmesi

pN Kategorisi	pN Kriterleri
pN_x	Önceden alınmış olanlar gibi bölgesel lenf nodları tespit edilemeyenler
pN_o	Lenf nodlarında metastaz yok ya da izole edilmiş olan tümör hücresi için ek tetkik yapılmadı
pN_1	• Mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre ve en fazla 2 mm genişliğinde) • En az bir tanesi 2 mmden büyük olmak şartıyla 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz • Sentiyal lenf nodu biyopsisiyle tespit edilmiş makrometastazlar. • İpsilateral internal meme sentital nodlarında metastaz
pN_2	• 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz • Aksiller lenf nodu metastazı göstermeyen pozitif ipsilateral internal meme lenf düğümlerinde metastaz
pN_3	• Tümor 2 mm'den daha büyük olmamak koşulu ile 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz • Düzey III infraklavikuler lenf nodunda metastaz • Bir ve daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında pozitif ipsilateral internal meme lenf nodlarında metastaz • Klinik olarak tespit edilemeyen ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan internal meme lenf nodunda mikro ve makrometastaz • 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz

Çizelge 2.8. AJCC'e göre TNM sınıflandırmasında metastatik değerlendirme

M Kategorisi	M Kriterleri
M_0	• Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok
cM_1	• Klinik ve radyolojik yöntemlerle tespit edilen uzak metastaz
pM_1	• Histolojik olarak kanıtlanmamış uzak organ metastazları • Eğer bölgesel olmayan nodlarda ise metastazın 0,2 mm'den büyük olması

2.5.3. Moleküler sınıflandırma

Histolojik sınıflandırma klinikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen son yıllarda gen ekspresyonuna dayalı moleküler sınıflandırmada bu alt tip ortaya çıkmıştır. Moleküler sınıflandırmada alt tipler; Lüminal A, Lüminal B, HER-2 pozitif, bazal benzeridir [56]. Her biri özgün histoloji ve prognoz ile ilişkili bulunan alt tipler Çizelge 2.9.'da verilmiştir.

Çizelge 2.9. Meme kanserinin moleküler alt tipleri

Lüminal A (HR+/HER-)	Yavaş ilerleyen, iyi prognoz gösteren en yaygın tip meme kanseridir. Hormonal tedaviye cevap verir.
Lüminal B (HR+/HER+)	Proliferasyon göstergesi olan Ki67 proteini açısından zengin alt tiptir. Lüminal A ya göre daha ileri evrelidir.
Bazal- benzeri (HR-/HER+)	Triple negatif meme kanseri olarak da adlandırılan kötü prognoz gösteren alt tiptir. Siyah ırkta ve BRCA1 gen mutasyonu gözlenenlerde daha yaygındır.
HER-2 pozitif (HR-/HER+)	Eskiden kötü prognoza sahip bu alt tip HER-2 pozitif hedefli tedavilerin yaygınlaşması ile tedaviye iyi sonuçlar verir.

2.6. Hücre Ölüm Yolakları

Canlı organizmalarda her gün milyarlarca yeni hücre üretilirken dengenin sağlanması için diğer taraftan hücre ölümü gerçekleşmektedir. Düzenleyici genlerle anormal hücreler saptanarak hücre ölümü başlatılmaktadır. Bu genlerin bazıları mitozu uyarırken, diğerleri mitozu engellemektedir veya birçok farklı tipteki programlanmış hücre ölümlerini başlatabilmektedir [57]. Hücre ölüm yolakları apopitoz ve nekroz başta olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Çizelge 2.10.) [58].

Çizelge 2.10. Hücre ölüm yolaklarının sınıflandırılması

APOPİTOZ	NEKROZ	DİĞER
• Ölüm reseptörleri aracılı • Mitokondri aracılı • Perforin-granzim aracılı	• Klasik nekroz • Mitokondriyal geçirgenliğe bağımlı metosiz • Nekropitoz • Netoz • Pironekroz • Piropitoz	• Otosis • Entoz • Ferroptoz • Lizozom bağımlı paropitoz

Apopitoz kontrollü bir ölüm yolu olarak tanımlanmaktayken, nekroz patolojik ve inflamatuvar bir ölüm yoludur. Nekrotik ölümde hücre içi elektrolit ve buna bağlı olarak ozmotik basınç artmaktadır. Ayrıca nekrozda kitlesel hücre ölümü gözlenmektedir [59-62]

2.7. Apopitoz

Apopitoz embriyonik dönemde organların fonksiyonelleşmesine, hücrelerin başkalaşmasına, mitozla artan hücre sayısının dengede kalmasına, istenmeyen ve hatalı genetik materyale sahip hücrelerin ortadan kaldırılmasına imkân tanıyan hücre ölüm yolağıdır [2]. Apopitoz gelişme ve yaşlanma boyunca gözlenen normal bir süreç olmasının yanı sıra hücre hasara uğradığı zaman savunma mekanizması olarak da rol oynamaktadır. Hem fizyolojik hem patolojik birçok uyaran apopitozu tetikler.

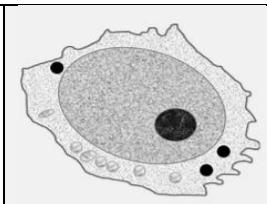
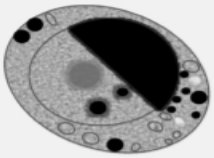
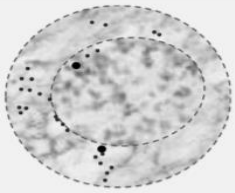
Çeşitli patolojilerde farklı apopitotik aktiviteler saptanmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar artmış apopitoz düzeyleri ile karakterize iken, bunun aksine kanser apopitozun normalden az olduğu ve malign hücrelerin ölmeyerek kontrolsüzce çoğaldığı bir hastalıktır. Apopitoz mekanizmasındaki kusur otoimmün hastalıklar ve viral enfeksiyonlar ile sonuçlanabilmektedir. Birçok hastalık artmış veya azalmış apopitotik aktiviteyle sonuçlanmaktadır (Çizelge 2.11.) [3].

Çizelge 2.11. Hastalıklarda apopitotik aktivite düzeyleri

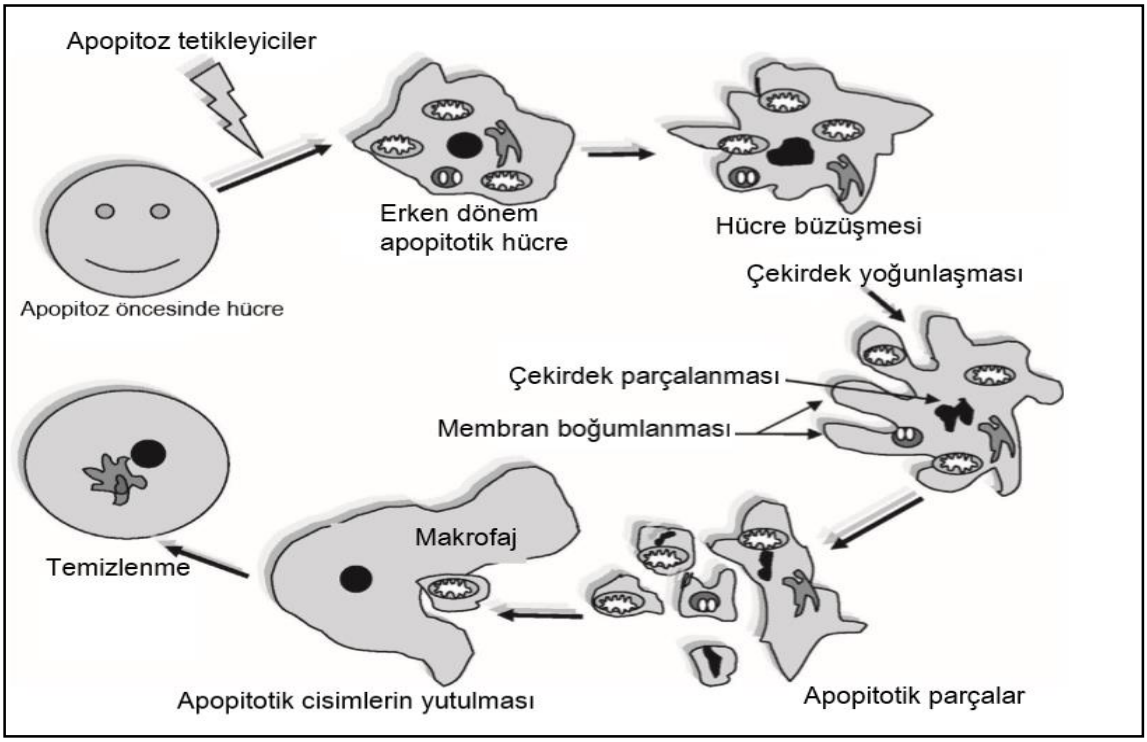
Apopitoz Azalmasıyla İlişkili	Apopitoz Artışıyla İlişkili
➢ Kanser o Blastom o Karsinom o Lösemi o Lenfoma o Malign gliom o Sarkom o Seminom ➢ Otoimmun hastalıklar o Sistemik lupus eritramatoz o Otoimmun lenfoproliferatif sendrom ➢ Viral enfeksiyonlar o Adenovirüs o Baculovirus o Epstein-Barr virüs o Herpes virüsleri o Poxvirüsler ➢ Ateroskleroz ➢ Metabolik Bozukluklar ➢ Nimann-Pick hastalığı ➢ Osteoporoz ➢ Wilson hastalığı	➢ Nörodejeneretif hastalıklar o Alzheimer o Amyotrofik lateral skleroz o Creutzfeld-Jakop hastalığı o Huntington hastalığı o Parkinson hastalığı o Retinitis pigmentosa o Spinal müsküler atrofi ➢ Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar o AIDS o Ebola virüsü o Chlamydia trachomatis o Helicobacter pylori o Neisseria meningitis o Salmonella typhimurium o Shigella flexneri ➢ İskemik hastalıklar o İskemi ve reperfüzyon o Böbrek enfarktüsü o Miyokardial enfarktüs o İnme

Apopitotik sinyal ile uyarılmış hücre komşu hücrelerle bağlantısını koparmaktadır. Apopitoza uğrayan hücrede sitoplazmik su ve sodyumun azalmasına bağlı olarak gözlenen hücre büzüşmesi görülmektedir. Çizelge 2.12.'de apopitotik hücre ile nekrotik hücrenin morfolojik farklılıkları gösterilmektedir.

Çizelge 2.12. Apopitoz ve nekroz arasındaki morfolojik farklılıklar

Şematik görünümü			
Hücre Tipi	**Normal Hücre**	**Apopitotik Hücre**	**Nekrotik Hücre**
Hücre Şekli	İşleve göre değişken	Yuvarlak ve büzülmüş	Yuvarlak ve şişmiş
Kromatin	Domainler belirgin	Yoğunlaşmış, parçalanmış	Daha dağınık
Hücre Membranı	Bozulmamış	Bozulmamış	Parçalanmış
Çekirdek Zarfı	Bozulmamış	Bozulmamış	Dağılmış
Organeller	Çok sayıda ve bozulmamış	Büzüşmüş	Fark edilmez
Sitoplazma	İçerir	İçerir	Boşalmıştır

Apopitoz ayrıca kromatin kondenzasyonu, DNA fragmentasyonu, apopitotik cisimciklerin oluşumu ve bunların fagosite edilmesi ile karakterizedir. Apopitotik ölümde membran ve hücre organelleri yapısal bütünlüklerini korumaktadırlar. Apopitozda hücre zarının iç yüzeyinde bulunan fosfotidil serin zarın dış yüzeyine göç etmektedir. Hücre tomurcuklanarak apopitotik cisimcikler haline geldiğinde hücre içeriği makrofaj hücreleri tarafından hızla yutulur. Bu esnada nekrozdaki yangının aksine herhangi bir kemokin ve sitokin salınımı gözlenmez. Makrofajlar tarafından hızla gerçekleştiren fagositoz işlemi ikincil bir nekroz oluşumunun da önüne geçer (Şekil 2.4.) [59-63].



Şekil 2.4. Apopitoz aşamaları

Apopitoz çevresel faktörler ve organizmada bulunan birçok gen tarafından tetiklenebilmektedir [61]. Apopitoz sırasında bu genler hücre içi bazı proteinleri aktif ya da inaktif hale getirerek apopitozun düzenlenmesini sağlar. Apopitozun düzenlemesinde etkin rol oynayan proteinlerin çoğu protoonkogen olan B hücre lenfoma-2 (Bcl-2) gen grubunda yer alır [64]. Bu aileye mensup proteinler içerdikleri bölgelere göre karakterizedir. Antiapopitotik proteinler 4 BH bölgesi içerirken pro-apopitotik proteinler BH3 ve BH1-3 bölgesi içerenler olarak iki alt gruba ayrılmıştır [65, 66].

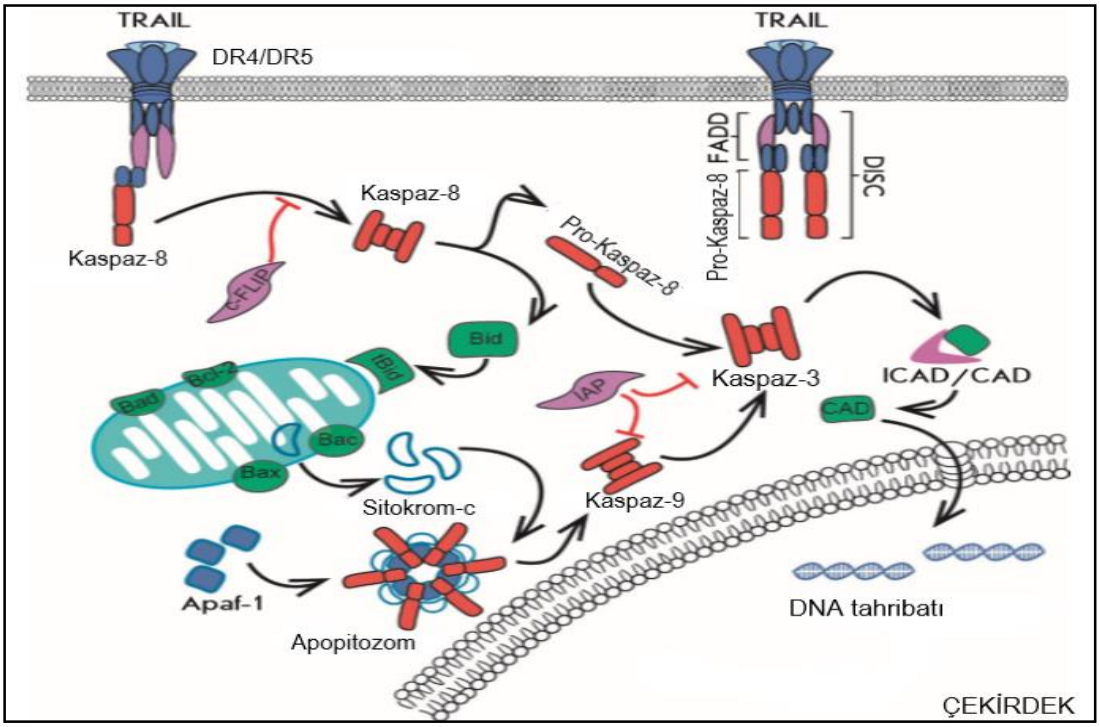
Hücre strese girdiğinde, apopitotik sinyallere yanıt olarak mitokondrinin geçirgenliğini düzenleyen Bcl-2 protein ailesi devreye girer. 18. kromozom üzerinde bulunan genler protein Bcl-2 üretmektedirler. Bcl-2, apopitotik proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1)'e bağlanarak sitokrom c'nin salınmasını önler. Bcl-XL, Bcl-W, Bcl-2- A1 ve MCL1 apopitozu azaltan diğer proteinler olup sitokrom c salımını engellerken, pro-apopitotik üyelerden Bax, Bak1, Bim, Bid ve BBC3(PUMA) proteinleri sitokrom c salımını uyarmaktadır (Çizelge 2.13.) [67-69].

Çizelge 2.13. Bcl-2 ailesine mensup proteinlerin sınıflandırılması

Apopitozu Azaltan Proteinler	Apopitozu Arttıran Proteinler
➢ Bcl-2 ilişkili (BH domaini içeren) • Bcl-2 • Bcl-XL • Bcl-W • MCL-1 • BFL-1 ➢ FAS (CD-95) ➢ p53 ➢ Nurr77 ➢ Glikokortikoid reseptör ➢ C-myc ➢ interlökin dönüştürücü enzim (İCE ve benzerleri) ➢ cİAPs	➢ Bcl-2 ilişkili (BH3 domaini içeren) • Bim • Bik • Bid • NOXA • PUMA ➢ Bcl-2 ilişkili (BH1-3 domaini içeren) • Bax • Bak • Bok ➢ Çözünür FAS ➢ Ras ➢ Crm-A ➢ p35

Ekstrensek ve intrensek yolak olmak üzere 2 tip apopitotik yolak vardır. İntrensek apopitotik yolak mitokondri bağımlıdır, hücre içi ve hücre dışı birçok faktör tarafından indüklenmektedir. Ekstrensek yolak reseptör aracılı aktivasyonu sağlar [59]. Ölümü indükleyen bu ligandlar hücre yüzeyinde ya da çözünür formda bulunabilir [70]. Son çalışmalarda bu iki yolağın birbirine bağımlı olduğu ve bir yolaktaki molekülün diğer yolağı etkilediği gösterilmiştir. Hem ekstrensek hem de intrensek yolak apopitozun son fazı olan yolakta birleşirler [63].

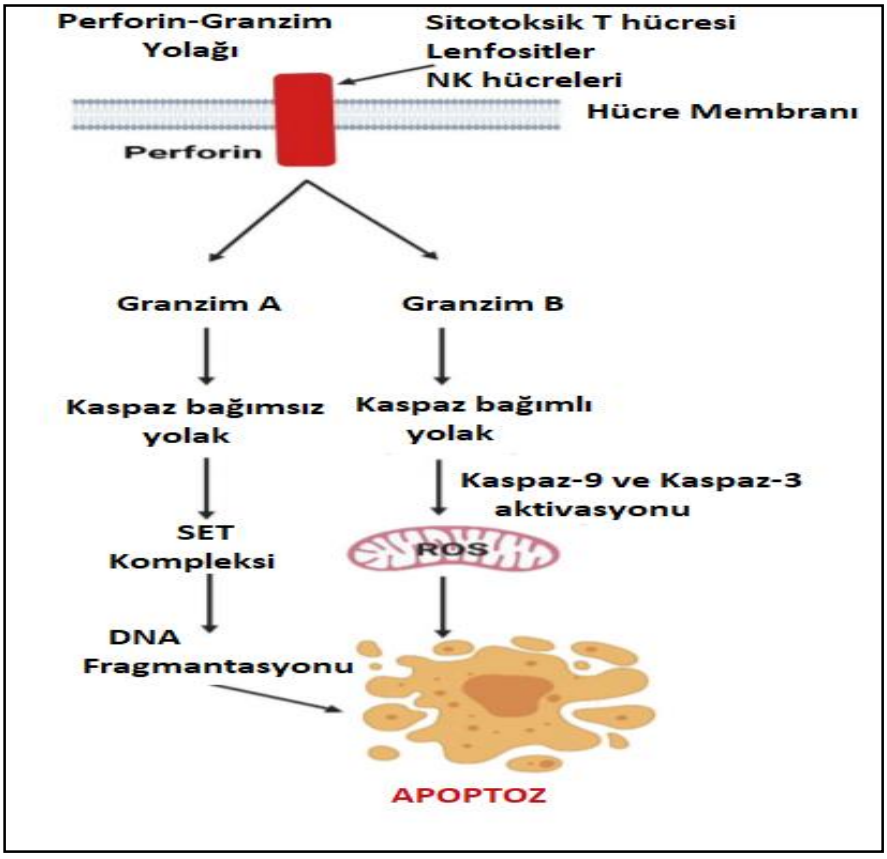
Ekstrensek yolakta proapopitotik üyelerden Bax ve Bad ölüm sinyalleri mitokondriye taşınır ve mitokondrinin dış membran geçirgenliği artar. Sitokrom c dahil olmak üzere membranlar arasındaki bir çok düzenleyici faktör sitoplazmaya salınır. Sitokrom c, Apaf-1 bağlanarak apopitozom olarak bilinen heptamerik bir yapı oluşumuna sebep olur. Apopitozom prokaspaz-9'un parçalanarak aktif formuna dönmesini destekler. Kaspaz-9 ise efektör kaspazları aktive eder (Şekil 2.5.) [65, 67, 68].



Şekil 2.5. İntrensek ve ekstrensek apopitotik yolaklarda sinyal aktarımı [71]

T hücre aracılı sitotoksisite ve granzim B veya granzim A yoluyla apopitozu indükleyerek perforin-granzim bağımlı hücre ölümünü içeren ek yolaklar da vardır [72]. Perforin granzim yolağı virüs ile enfekte olmuş hücreleri elimine etmek amacıyla sitotoksik lenfositler tarafından kullanılır [73]. Granzim A, tek sarmallı DNA hasarı ile kaspazdan bağımsız bir hücre ölüm yolunu aktive ederken, granzim B yolu kaspaz-3'ün parçalanmasıyla başlatılır ve DNA'nın parçalanmasıyla sonuçlanır (Şekil 2.6.) [72].

Kanserde meydana gelen bazı onkojenler apopitozu engelleyerek kanser oluşumu, gelişimi ve metastazını desteklerken, bazı onkojenler hücreyi apopitoza karşı daha duyarlı hale getirir. Sitotoksik etkili antikanser ilaçlar apopitozu indüklerken, kanserde apopitoz supresyonu yapan bazı mutasyonlar tedavinin etkinliğini azaltmaktadır [4].



Şekil 2.6. Perforin Grazim aracılı apopitoz [58]

2.8. Ekstrensek Yolak

Ekstrensek yolak apopitozu tümör nekroze edici faktör (TNF) süper ailesi üyesi olan transmembran reseptörleri aracılı etkileşimler ile aktive eder. Bu yolak ölüm reseptörleri yolağı olarak da bilinir ve bu yolağı aktive eden ligandlar TNF, TRAIL, FASL'dır (Çizelge 2.14.) [59, 60, 74].

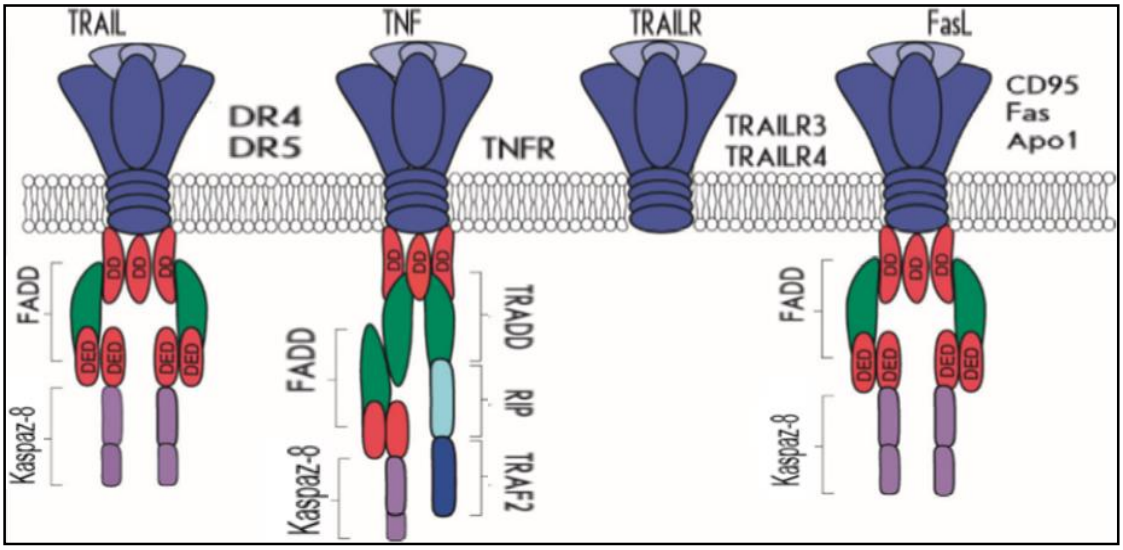
Çizelge 2.14. Ölüm reseptörleri ve ligandları [57]

Ligandlar	Reseptörleri
FasL	Fas
TNF-α	TNF-R1 TNF-R2
TRAIL	TRAIL-R1(DR4) TRAIL-R2 (DR5) DcR1 DcR2 DcR3 Osteoprotegrin (OPG)

Bu ligandlar 80 amino asitlik ölüm domainlerinin varlığı ile karakterizedir [56]. Ligand bağlanması sonrası trimerik yapı kazanan bu reseptörler kendi adaptör proteinleri ve prokaspazlarla birleşerek ölüm indükleyen sinyal kompleksini (DİSC) oluşturmaktadır [75]. FasL/FasR eşleşmesinin adaptör proteini FADD (Fas ilişkili ölüm alanı), uyarılmış TNFR1'in adaptör proteini TRADD (TNF-α ilişkili ölüm alanı)'dır (Şekil 2.7.) [72]. Ekstrensek yolak proteinleri Çizelge 2.15.'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.15. Ekstrensek yolak proteinleri [60]

Kısaltma	**Protein Adı**	**Alternatif İsimlendirme**
TNF-α	Tümör Nekroze Edici Faktör	TNF ligand, TNFA, kaşektin
TNFR1	Tümör Nekroze Edici Faktör Reseptör 1	TNF reseptör, TNFRSF1A, p55, CD120a
FasL	Yağ Asidi Sentaz Ligandı	Fas Ligand, TNFSF6, Apo1, CD95L, CD178, APT1LG1
FasR	Yağ Asidi Sentaz Reseptörü	Fas reseptör, TNFRSF6, CD95, APT1
DR3	Ölüm Reseptörü 3	TRAMP, LARD, DDR3, WSL-1
DR4	Ölüm Reseptörü 4	TNFRSF10A, TRAILR1, APO2
DR5	Ölüm Reseptörü 5	TNFRS10B, TRAIL-R2, TRICK2, KILLER, ZTNFR9
TRAIL	Apo2 Ligandı	TNFSF10, APO2L, TNF bağlantılı apopitoz tetikleyen ligand
FADD	Fas ile Bağlantılı Ölüm Alanı	MORT1
TRADD	TNF reseptörle bağlantılı ölüm alanı	TNFRSF1A
Kaspaz-8	Sisteinil Aspartik Asit Proteaz 8	FLICE, FADD-benzeri Ice, Mach-1, Mch5
c-FLIP	FLİCE İnhibitör Protein	Casper, I-FLICE, FLAME-1, CASH, CLARP, MRIT



Şekil 2.7. Ligand bağlanması ile trimerik hale gelmiş ölüm reseptörleri ve intraselüler etkileşimleri [71]

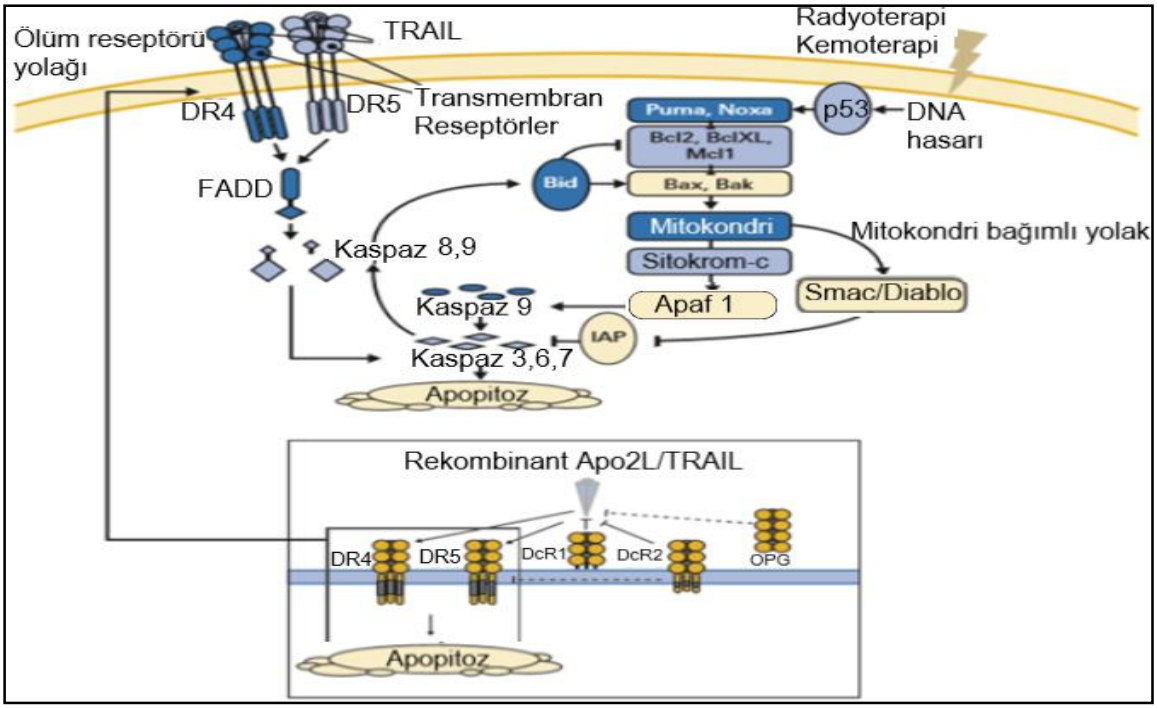
Ölüm reseptör yolunun aktivasyonu, kaspaz-8'in uyarılması ile apopitoza; kaspaz-8'in inhibisyonu kinaz ailesinden ölüm reseptörlerine bağlanabilen RIPK1 / RIPK3 / MLKL proteinlerinin aktivasyonuyla nekroza yol açabilir [63]

2.8.1. TRAIL ve DR4, DR5 reseptörleri

TRAIL TNF süper ailesine ait 281 aminoasitlik Tip 2 transmembran proteinidir ve ekstraselüler alanda reseptör bağlanmasını sağlayan karbon terminali içerir [76, 77]. TRAIL beş farklı reseptöre bağlanabilmektedir; DR4, DR5, DcR1, DcR2 ve osteoprotegrin (OPG) [78]. TRAIL hücre içindeki ölüm domainleri içeren DR4 ve DR5 reseptörlerine bağlanarak apopitotozu indüklemektedir. DR4 ve DR5 intraselüler, transmembran ve ekstraselüler olmak üzere sisteince zengin 3 domain içeren Tip 1 transmembran proteinleridir [71, 79]. Hücre yüzeyinden proteolitik yıkımla çözünür forma geçebilmektedir [80]. Membran bağlı TRAIL reseptörlerinden olan DcR1,DcR2 ve çözünür formda olan OPG ölüm alanı içermediği için apopitoz aktivasyonu sağlayamayan reseptörlerdir. Bu reseptörler DR4 ve DR5 ile yarışmalı olarak TRAIL'e bağlanırlar ve ekspresyonlarındaki artış TRAIL aracılı apopitoza karşı direnç oluşumunu neden olmaktadır [64, 72]. Kanserde DcR1'in ekspresyondaki azalma TRAIL aracılı apopitoza duyarlılığı artırırken [4], DR4 ve DR5 ekspresyonunun azalması kötü prognozla ilişkilidir [9]. Meme kanseri hücrelerinde DR4 ve DR5'in yüzey ekspresyonunun azalmasına bağlı oluşan direnç klatrin bağlı endositoz sinyalizasyonunu bozmayı hedefleyen yaklaşımlar kullanılarak aşılabilmektedir [81]. TRAIL'e karşı direnç kaspaz-8 ekspresyonunun azalması ya da intraselüler cFLIP

proteininin artması sebebiyle de gelişebilmektedir. TRAIL ile tetiklenen hücre içi sinyali Fas ile başlatılan apopitoza benzer şekilde ilerlemektedir. Meme kanserinde Fas inhibisyonu ile biriken Malonil Ko-A'nın karnitin palmoil transferazı inhibe etmesi sonucu artan seramid sentezini takiben proapopitotik TRAIL geni indüklenmektedir [82].

DR4 ve DR5 timus, karaciğer, lökositler, aktive olmuş T hücreleri ve ince bağırsak gibi çeşitli insan dokusu hücrelerinde bulunmaktadır [71]. DR4 468 aminoasitlik N-glikolize bir protein olarak bilinirken, DR5 O-glikolize bir proteindir [83]. DR5 apopitoz sinyalizasyonuna DR4'den fazla katkı yapmaktadır [80]. DR5'in TRAIL'e afinitesinin DR4'den fazla olduğu gösterilmiştir [76].



Şekil 2.8. TRAIL aracılı apopitotik yolak [84]

TRAIL reseptörlerinin intraselüler kısmında ölüm alanı olarak isimlendirilen homolog sitoplazmik bir sekans bulunmaktadır. Homotrimerik apopitoz ligandı TRAIL'in DR4 veya DR5'e bağlanması, reseptörde konformasyonel değişikliklere sebep olur. Reseptörün ölüm alanı ile proksimal adaptör olan FADD'nin ölüm alanı arasında etkileşim meydana gelir. Bu etkileşim apopitozu başlatan adaptör proteaz prokaspaz-8 ve prokaspaz-10 ile birleşerek DISC oluşturur. DISC oluşumunu hedef kaspazları uyarabilen kaspaz-8 ve kaspaz-10'un otokatalizi ve aktivasyonu takip eder [71, 85]. Kesilerek aktif hale gelen kaspaz-8 ve kaspaz-10'un miktarına göre doğrudan ya da dolaylı olarak kaspaz-3, kaspaz-6, kaspaz-7'den oluşan hedef kaspazların aktivasyonu sağlanmaktadır. Kaspaz-8 doğrudan kaspaz-3'ü

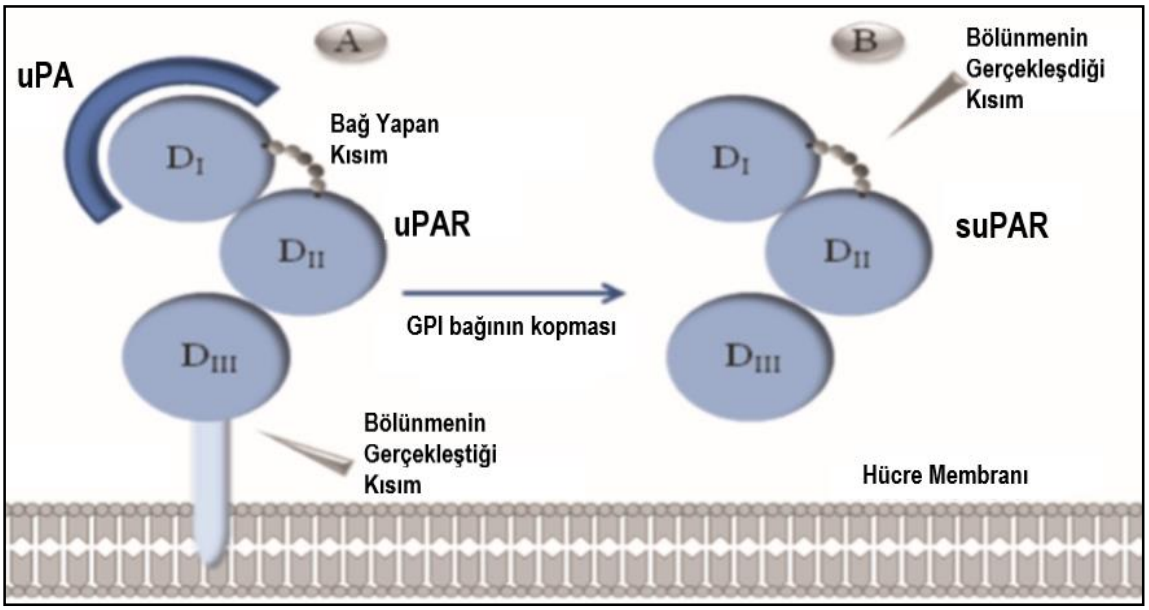
aktifleştirebilmektedir, ancak bazı hücrelerde bu mekanizma yetersiz kalmakta ve kaspaz-3 dolaylı olarak aktive olabilmektedir. Mitokondri üzerinden yürüyen dolaylı yolda kaspaz-8 bir proapopitotik molekül olan Bid'in kollarından kesilmeyi tetiklemektedir. Bu kesilmenin ürünü tBid mitokondriyal membrandaki Bax ve Bak'lar ile etkileşerek sitokrom c'nin salınmasını sağlamaktadır ve Apaf-1 ile başta kaspaz-9 sonra ise etkileyici kaspazların aktivasyonunu sağlamaktadır [79]. cFLIP prokaspaz-8'e yapısal olarak benzerlik gösteren ve adaptör proteine bağlanmada onunla yarışan düzenleyici bir proteindir. cFLIP'in FADD'ye bağlanması ile apopitoz inhibe olur [76, 86, 87]. Apopitoz inhibitörleri kaspaz-9 ve kaspaz-3'ü sadece zimojenleri ile etkileşime girerek değil ara formlarına bağlanarak da inhibe ederler. Düzenleyici bir protein olan Smac/DIABLO apopitotik hücrelerin mitokondrisinden salınır ve inhibitör protein grubunu kaspazlardan ayırarak hücre ölümünü hızlandırır [88].

TRAIL apopitotik aktivasyon sağlamasının yanı sıra, hücre tipine bağlı olarak NF-Kb, ERK ve JNK yolağı gibi apopitotik olmayan yolak aktivasyonlarını da sağlar. Böylece TRAIL inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin (IL-6, IL-8, MCP-1, CXCL1 ve MIF) üretimini tetikler [89, 90]. Artan TRAIL'ın T hücrelerini aktive ederek endotelyal disfonksiyondan, CCL5 bağımlı inflamasyondan ve damar daralmasından koruduğu belirtilmiştir [91]. Normal hücrelerde TRAIL, vasküler düz kas hücrelerinin, sinoviyal fibroblastların ve T lenfositlerinin proliferasyonunu indükler. Ayrıca TRAIL normal hücrelerde ve TRAIL'e dirençli hücrelerde IL-8 ve MCP-1 artışına sebep olan proinflamatuvar sinyalizasyonu da tetiklemektedir. TRAIL'e duyarlı hücrelerde yüksek konsantrasyon TRAIL muamelesinde apopitoz sinyali oluşurken, düşük konsantrasyonlarla hücre proliferasyonu ve büyüme indüklenmektedir [6]. TRAIL agonistleri tümör selektif etkileri nedeniyle tedavide tercih nedeni iken, TNF-α agonistleri sistematik toksisiteden dolayı tercih edilmemiştir [85, 92]. TRAIL tarafından tümör hücrelerinin metastazı engellenmektedir [93]. Mezankimal kökenli triple negatif meme kanseri hücreleri TRAIL aracılı apopitoza duyarlıyken, epitelyal kaynaklı olanlar TRAIL'e karşı dirençlidir [94].

2.9. Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü (uPAR)

Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) tek zincirli inaktif bir proenzim olarak sentezlenen 52 kDa ağırlığında bir serin proteazdır. uPAR Plazmin, katepsin B ve kallikreini aktive eder. Pro-uPA ve uPA uPAR'a bağlanır. uPAR glikozil fosfotidil inositol bağlı 335 amino asitlik bir membran proteinidir. uPAR 3 altbirimden oluşur ve bunların

parçalanmasını farklı bölgelerden farklı enzimler kataliz eder (Şekil 2. 9.). Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) uPA'nın reseptörlerine bağlanmasını önler [95]. uPAR kanser hücrelerinde ekstrasellüler matriksi bozarak hücresel hareketi kolaylaştırmaktadır [96]. Bu etkileri sebebiyle uPAR anjiyogenez ve kanser hücrelerinde metastaz ve invazyonunda düzenlenmesini sağlar ve birçok kanser türünde yüksek uPAR ekspresyonu agresifliğin bir göstergesidir [15].



Şekil 2.9. uPAR'ın bağlanma bölgeleri, membran bağlı ve çözünür formu [97]

CD87 olarak da bilinen uPAR bağlı bulunduğu membrandan fosfolipaz aracılığı ile koptuğunda çözünür formu olan suPAR oluşur ve hücre yüzeyinden dolaşım içine salınır [95]. uPAR sinyal iletimini integrin ve büyüme faktör reseptörlerinde yer alan ko-reseptörler aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Bu etkileşimler FAK, Src, ERK ve PI3K / AKT sinyal yollarını aktive ederek mezenkimal geçişe (EMT), hücre çoğalmasına ve hücre göçüne neden olabilmektedir [16]. suPAR kanser ve enflamatuvar birçok hastalıkla ilişkilidir [95, 98]. Meme kanserinde suPAR seviyeleri düşük sağ kalım oranı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [15, 99, 100]. suPAR, ESR ve CRP gibi enflamasyon biyobeliteçleri ile kıyaslandığında daha iyi bir sirkadien ritim gösterir ve beslenme durumundan etkilenmez. Bu avantajları değerlendirildiğinde suPAR'ın iyi bir biyobelirteç olabileceği ve hastalıkların prognozunu belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir [97, 98]

uPAR'ın anjiyojenez üzerinde dolaylı olarak düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir. Meme kanserinde uPA ve uPAR inhibisyonunun kaspaz proteinlerini arttırarak apopitozu tetiklediği bildirilmiştir [17]. Meme kanserini de içeren çeşitli tümörlerde makrofajlarda

yüksek seviyelerde uPAR ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [101]. Artan uPAR düzeyleri ileri evre meme kanserinde kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur [102]. Ayrıca uPAR integrin, vitronektin ve LRP-bağımlı reseptör ile etkileşir [16]. Vitronektin ile etkileşim çeşitli hücre tiplerinde adezyonu tetiklemektedir. Bu etki meme kanserinde MRJ olarak adlandırılan bir ısı şok proteini tarafından arttırılır. Bu sebeple uPAR bu molekül yalnızca metastaz ve invazyondan değil aynı zamanda uzak organlarda kanser hücrelerinin kolonizasyonundan da sorumludur [95]. uPAR kolon kanseri ve gliomada Bcl-2 ve JNK-p53 sinyal yolakları aracılığıyla apopitozu inhibe etmektedir. Apopitoz inhibisyonuna sebep olan mekanizma, uPAR'ın trakskripsiyon faktörü c-myc düzeylerini artırarak DR4 ve DR5'in supresyonunu yapan miR-17-5p ve miR-20a genlerin ekspresyonunu arttırmasıdır. uPAR ekspresyonunun azalması ile kolon kanseri hücrelerinin TRAIL aracılı apopitoza karşı duyarlı hale geldiği bildirilmiştir [16].

2.10. CCL5

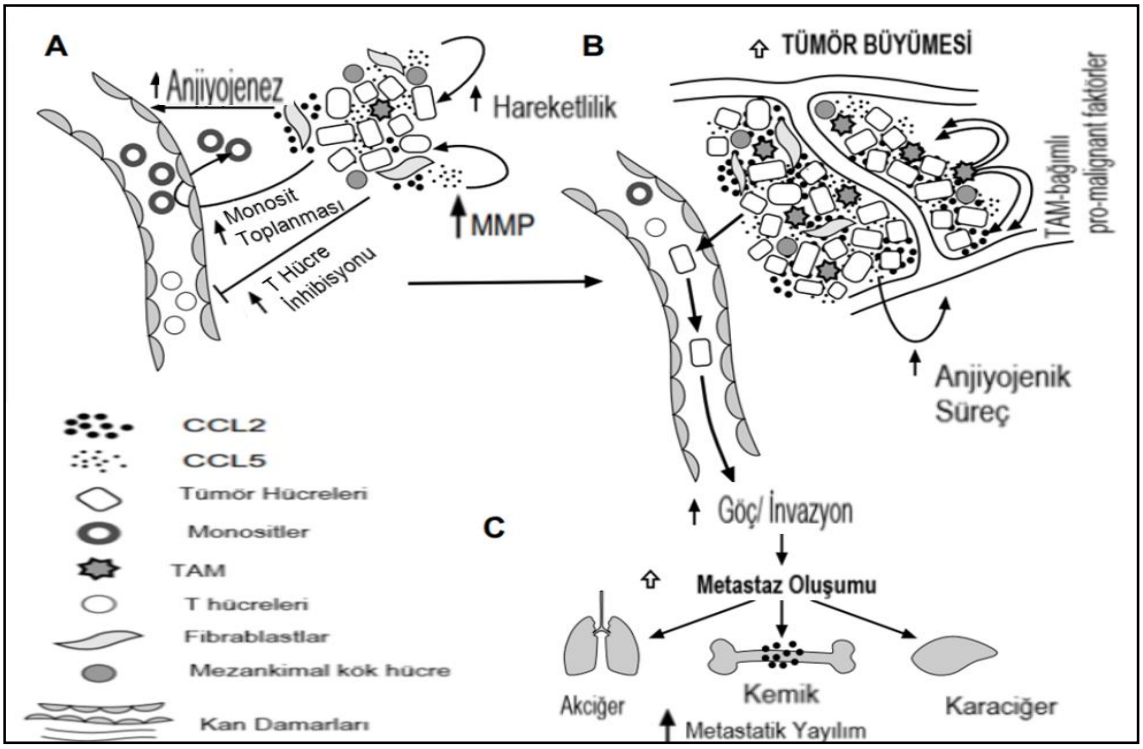
Kemokinler nötrofil, monosit, lenfosit, eozinofil, fibroblast gibi çeşitli hücre tiplerinde kemotaksisi tetikleyen 8-12 kDa ağırlığındaki moleküllerdir. Kemokinler membranlar arası etkileşimi 7 transmembran proteinine ya da G proteinine bağlı reseptörleri aracılığı ile düzenler [103]. Bazal metabolizmada oldukça düşük miktarlarda kemokin ekspresyonu gözlenirken; bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, bazı büyüme faktörleri, liposakkaritler ve tümor nekroze edici faktör gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile kemokinlerin ekspresyonu artmaktadır [104]. Kemokinler ayrıca bağışıklık hücrelerinin gelişimine katılan, hücresel ve humoral yanıtın oluşmasını sağlamaktadır [21].

Kemokinler kanser hücreleri için navigatör görevi görürler [105]. Tümör hücreleri tarafından salgılanan kemokinler büyüme faktörleri gibi davranabilir, metastaz oluşumunu ve anjiyogenezi artırabilir veya bir immünosupresif mikroçevre oluşumunu indükleyebilir [106, 107]. Bağışıklık hücreleri ve inflamasyon kanser başlangıcı ve ilerlemesi için önemli parametrelerdir. İmmün sistemi düzenleyen ve büyümeyi indükleyen faktörlerin (IL-10 ve TGF- β) ortamda artmasını sağlayan tümör ilişkili makrofajlar (TAM'lar) CCL2 ve CCL5 gibi kemoatraktanlar tarafından dolaşımdaki monositlerden dokulara alınır. Yüksek makrosit indeksi kanser gelişimini hızlandırmaktadır ve kötü prognozla da ilişkilidir. Tümör ortamında epitelyal hücreler ile stroma arasındaki etkileşimler kanser ilerleyişinde kritik rol oynar [108, 109].

Günümüzde fare ve insanlarda yaklaşık 50 farklı kemokin tanımlanmıştır. Kemokinler sistein kalıntılarının bulunduğu molekülün N-terminal ucundaki yerleşim pozisyonuna göre CXC, CC, CX3C ve C kemokinler şeklinde 4 alt gruba ayrılmışlardır [21, 110]. CCL5 ve diğer kemokinler glikosaminoglikanlar ile hücre yüzeyine bağlanırlar [111]. CCL5 B ve T lenfositler, eozinofiller, bazofiller, nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastları içeren çeşitli hücre tipleri için kimyasal çekici görevi görmektedir [105]. Bu etkileri sebebiyle CCL5 mide, ovaryum ve birçok kanser türünde önem taşımaktadır [18]. Sağlıklı bireyler ve benign ovaryum kisti olan hastalar ile kıyaslandığında, ovaryum kanserli hastaların serum CCL5 düzeylerinin yüksek olduğu, bu farklılığın benign ve malign tümör arasındaki ayırımı kolaylaştırabileceği belirtilmiştir [19].

Sağlıklı memenin duktus epitelinde CCL5 minimum ekspresyon gösterirken, meme tümör hücreleri tarafından tümör alanında, bölgesel lenf nodunda ve metastatik alanda maksimum düzeyde eksprese olmaktadır. CCL5 kanser mikroçevresindeki infiltratif lökositler ve mezankimal kök hücrelerde de eksprese edilmektedir. Tümör dokusunun yanı sıra intestinal sıvılarda, plevral efüzyonlarda ve serumda CCL5 bulunmaktadır [107]. İnvaziv meme kanserli hastalarda ekspresyon seviyeleri invaziv olmayanların ekspresyon seviyelerine göre daha fazladır [22]. CCL5'in farklı genetik alt tipe sahip meme kanseri türlerinde farklı düzeylerde eksprese olduğu bildirilmiştir [21]. CCL5 ve reseptörünün ekspresyonları ER-, HER-2+ ve bazal meme kanserlerinde artış göstermektedir ve prognostik bir faktör olarak düşünülmektedir [112, 113]. Triple negatif meme kanseri tedavisinde CCL5 ilaç hedefi olarak belirtilmektedir. CCL5 reseptör blokerleri ile yapılan kombine tedavinin HIV'ın reseptöre bağlanmasını engellemek suretiyle enfeksiyon riskine karşı koruyucu bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir [114]. Lenf nodu pozitif, tümör boyutlu büyük, lenfovasküler invazyon gösteren ve multifokal tümör varlığı olan meme kanseri hastalarında serum ve plazma CCL5 düzeyleri artmaktadır [115].

CCL2 ve CCL5'in meme kanseri gelişimindeki ve metastazındaki rolü Şekil 2.10.'da gösterilmektedir [22]. Normal meme epitel hücrelerine kıyasla meme tümör hücrelerinde CCL2 ve CCL5'in artmış ekspresyon seviyeleri gözlenmektedir. Tümör mikroçevresinde yer alan mezankimal kök hücrelerinden CCL5 salınmaktadır. Artan kemokinler ortamda tümör ilişkili makrofaj (TAM) bağlı promalignant faktörlerin ve anjiyojenik aktivitenin artmasına sebep olmaktadır. CCL2 ve CCL5 kemokinleri akciğer, kemik ve karaciğer metastazına dâhil olmaktadır.



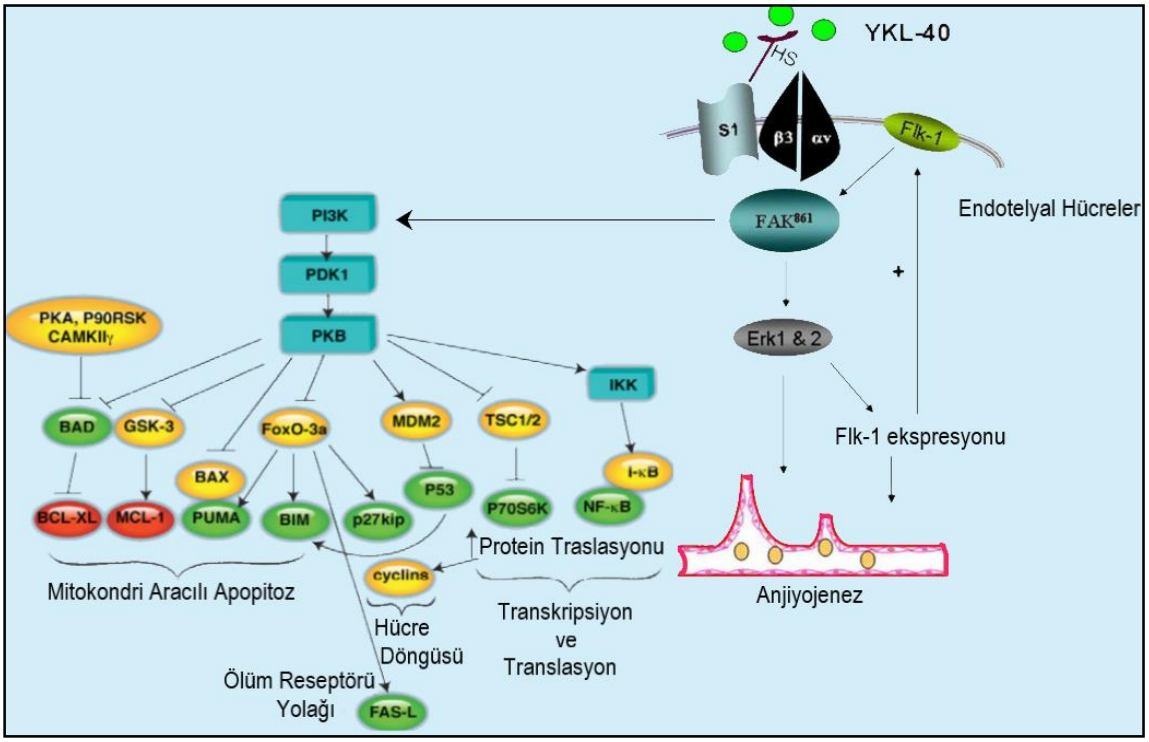
Şekil 2.10. CCL2 ve CCL5'in tümör büyümesi ve metastazındaki rolü [22]

2.11. YKL-40

YKL-40 makrofajlarda, fibroblastlarda, epitelyal hücrelerde, kök hücrelerinde, düz kas hücreleri ve kanser hücrelerinde üretilen 40 kDa'luk bir glikoproteindir ve kitinaz protein ailesinin bir üyesidir [116]. Bu protein kitine bağlanmakla birlikte kitinaz aktivitesi göstermemektedir [117]. YKL-40 hücre proliferasyonu, farklılaşması ve enflamasyon süreçlerinde, apopitozdan korunmada, anjiyogenezi uyarmada ve dokunun yeniden şekillenmesinde rol oynamaktadır [23]. Aynı zamanda vasküler düz kas hücreleri için bir adezyon ve migrasyon faktörü olan YKL-40 hücre dışı matris bozulması ve anjiyogenezin patolojik koşullarında eksprese edilmektedir [116]. Antiapopitotik protein olarak belirtilen YKL-40 sağlıklı bireylerin serumlarında litrede 43 mikrogramdır ve yaş ile serum düzeyleri artış göstermektedir [118]. YKL-40'ın enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler gibi enflamasyonel durumlarda aktif rol oynadığı düşünülmektedir [116]. İnflamatuvar bir alt yapısı olan astım ve KOAH hastalıklarında YKL-40'ın serum düzeyleri artmıştır [119]. Meme, kolon, böbrek, akciğer, ovaryum, prostat ve glioblastom gibi çeşitli kanser türlerinde YKL-40'ın önemli düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir. Kanserdeki biyolojik fonksiyonunun henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın YKL-40 bağ dokusu hücreleri için bir gelişme faktörüdür [27, 120, 121]. Malign ve benign tümörlerinin ayırımını yapmak için kullanılabileceği ve ovaryum kanserli hastalarda artmış YKL-40 düzeylerinin

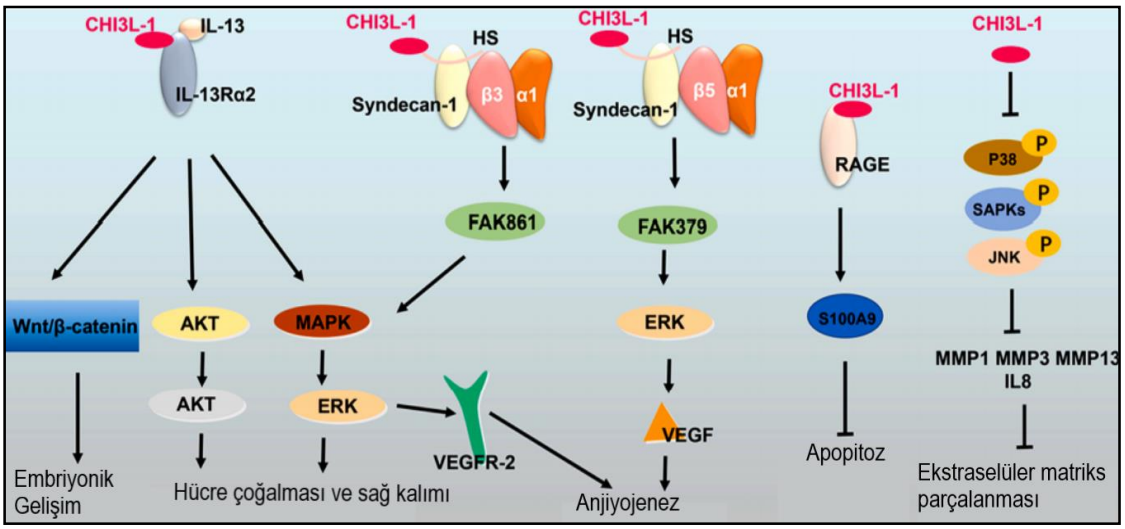
kanserin rekürrens riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [122]. Metastatik meme karsinomunda ve kolorektal karsinomun tüm evrelerinde serumda artan YKL-40 seviyeleri rapor edilmiştir [121]. Yüksek YKL-40 değerlerine bağlı kötü prognoz tümör hücrelerinin sağlıklı dokuya yayılımı ve uzak organlara metastaz yapma yeteneği ile ilişkili bulunmuştur [123]. Tekrarlayan meme kanseri ve metastazlarda serum YKL-40 seviyelerinin yükseldiği ve sağ kalımın prognostik biyokimyasal belirteci olarak kullanılabileceğini düşünülmektedir. Serum YKL-40 düzeyleri kanserin alt tipi ve tümörün evresine, hormon reseptör durumuna göre farklılık göstermektedir. Duktal karsinom *in situda* düşük YKL-40 düzeyleri gözlenirken, invaziv duktal karsinomda doku YKL-40 düzeyleri kanserin aşaması ile ilişkili bulunmuştur [28]. Mısır'da meme kanserli kadınlarda yapılan bir çalışmada YKL-40 düzeylerinin fibroadenomlu hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, fibroadenomlu hastalar ile kontrol grubu arasında ve mestatik ile metastatik olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir [124]. YKL-40'ın ekspresyon düzeylerinin meme kanserinde diagnostik ve prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir [28].

YKL-40 FAK/MAPK sinyal yolağını aktive ederek endotelyal hücrelerde VEGF-2 artmış ekspresyonunu sağlamaktadır [125]. Farelerde BRP-39 olarak bilinen protein insandaki YKL-40'ın homologudur. YKL-40 ve BRP-39 ölüm reseptörleri ile indüklenen apopitozu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir [24]. YKL-40 ile muamele edilen bazı hücre hatlarında apopitotik aktivite azalırken hücre göçünün arttığı gözlenmiştir [126]. Sindekan (S1) ve integrinlerin hücre adezyonu ve yayılımı düzenleyici işlevi bulunmaktadır. YKL-40 heparin sülfata (HS) bağlanarak S1 ve integrin αvβ3 aktivasyonunu sağlamaktadır. Daha sonra intraselüler sinyal elemanları fokal adezyon kinaz (FAK) ve mitojen aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) aktive olarak endotel hücrelerinde adezyon ve hareketlilik düzenlenmektedir. Buna ek olarak YKL-40 PI3K-AKT yolağının aktivasyonunu tetiklemektedir. PI3K ve PKB aktivasyonu apopitoz yolağının bloke edilerek hücrelerin hayatta kalmasında önemli bir rol oynamaktadır. Apopitozdan koruyan bu yanıtın Fas apopitotik inhibitör molekül 3 (FAİM-3) ekspresyonunun artması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [24]. Şekil 2.11.'de YKL-40'ın etkilediği yolaklar gösterilmektedir.



Şekil 2.11. YKL-40'ın etkilediği yolaklar [125, 127]

YKL-40‘ın membran bağımlı proteinler olan IL-13 reseptör alt birimi α -2 (IL-13 Rα2) ve heparin sülfat (HS) ile etkileşimi sonucu embriyonik gelişim, hücre çoğalması ve anjiyojenik gelişim tetiklenmektedir. YKL-40’ın ileri glikasyon son ürün reseptörü (RAGE) üzerinden gerçekleştirdiği aktivasyon ile apopitoz inhibe olurken, MAPK/JNK yolağı üzerinden gerçekleştirdiği inhibisyonlar ile matriks metalloproteazların (MMP) aktivasyonu ve ekstraselüler matriks parçalanması engellenmektedir (Şekil 2.12.) [25].



Şekil 2.12. YKL-40 (CHI3L-1) proteini ile membran bağımlı proteinlerin etkileşimi [25]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan ELİSA Kitleri

1) Human sTRAIL Detection Assay Kit (USCN)
2) Human DR4 Detection Assay Kit (SunRed)
3) Human DR5 ELİSA Kit (USCN)
4) Human uPAR Detection Assay Kit (USCN)
5) Human CCL5 Detection Assay Kit (USCN)
6) Human YKL-40 Detection Assay Kit (USCN)

3.2. Kullanılan Kimyasallar

1) Distile su
2) 0,01 mol/L fosfat tamponu (PBS) , Ph7.17

3.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

1) Su banyosu
2) PH metre (Mettler Toledo)
3) ELISA okuyucu (Versemax)
4) Derin Dondurucu (Jouan WX 530)
5) Santrifüj (Jouan MR 18 22)
6) Vorteks (Firlabo 1640)
7) İnkübatör (Biosan)
8) Mikropipet (Socorex 100-1000µL, Biohit 10-100 µL)
9) Santrifüj tüpü
10) Mezür
11) Balon joje
12) Ependorf tüp
13) Cam tüp
14) Spatül
15) Erlen
16) Eldiven
17) Pipet

3.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Nitelikleri

Araştırma kapsamında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerine Aralık 2019 – Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran yeni teşhis almış ve henüz tedaviye başlanmamış 18 – 75 yaş aralığında olan 62 meme kanseri hastası ve sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir sistemik veya metabolik hastalığı olmayan ve daha önce kanser tanısı almamış 62 gönüllü katılımcı ile çalışma grubu oluşturulmuştur. Hastaların ve kontrollerin seçiminde diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olmayan daha önce radyoterapi ya da kemoterapi tedavisi almamış, tiroid bezini etkileyebileyecek ilaç kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışma Gazi Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığınca 2019-12/255 numarası ile onaylanmış (Ek-1) ve tüm katılımcıların çalışmaya katılmadan önce onamları alınmış (Ek-2) ve anket formu (Ek-3) uygulanmıştır. Çalışma; Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 02/2020-01 kodlu proje ile desteklenmiştir.

3.5. Kan Numunelerinin Toplanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi ABD Polikliniği'ne başvuran yeni teşhis konmuş ve tedaviye başlanmamış meme kanserli hastalardan poliklinik kan alma biriminde kırmızı kapaklı tüp kullanılarak 5 mL kan örneği alınmıştır. Alınan örnekler, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında, 2300 xg de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar ependorf tüplere pipetlenerek analiz yapılıncaya kadar -80˚C de muhafaza edilmiştir.

3.6. Kullanılan Yöntemler

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, kan örneklerinden elde edilen serumlarda ELISA metodu ile sTRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5, YKL-40 ölçümleri yapılmıştır.

3.7. Deneysel Ölçümler

3.7.1. Serum TRAIL ölçümü

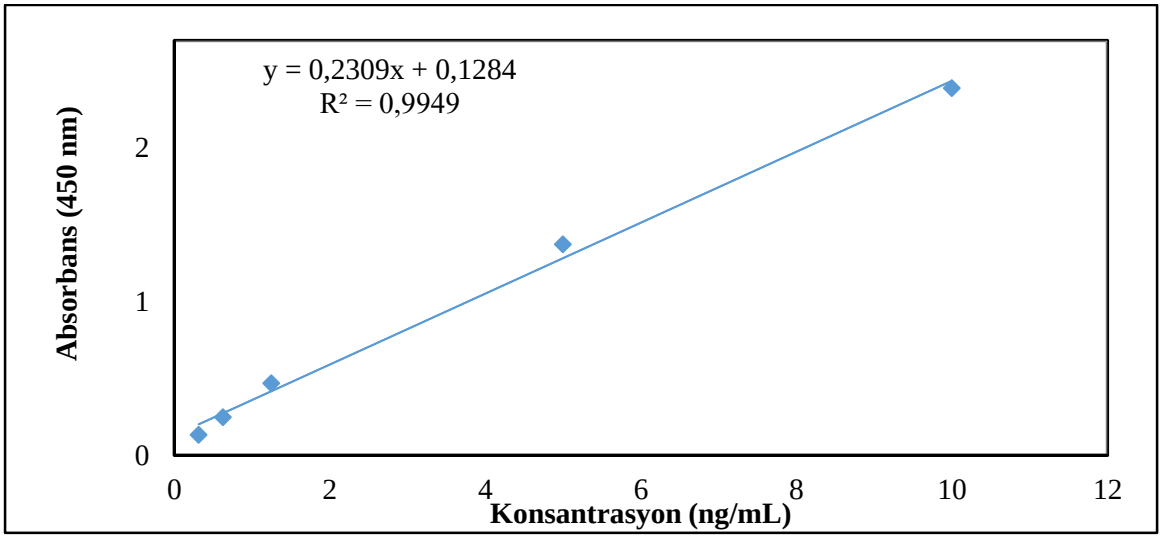
Serumda TRAIL ölçümü USCN (Çin) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no: SEA139Hu). Yöntem örnek ilavesi ile serum TRAIL proteininin

kuyucuklardaki insan TRAIL antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş TRAIL antikorunun ilave edilerek serum TRAIL proteinine bağlanması esasına dayanır [128].

TRAIL kitinde bulunan 0,625-20 ng/mL konsantrasyon aralığındaki 6 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Kalan kuyucuklara PBS (pH: 7.17) ile 1:2 oranında seyreltilmiş 100 µL serum örneği pipetlenmiştir. Her bir kuyucuk 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı A ile 37˚C'de 60 dakika inkübasyonu takiben üç kez yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Boşaltılan kuyucuk önce 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı B eklenerek 37˚C'de 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat çözeltisi eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek plakadaki örneklerin ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.1.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3.1.).

Çizelge 3.1. TRAIL standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	**Absorbans**
20	2,39
10	1,373
5	0,929
2,5	0,469
1,25	0,247
0,625	0,132



Şekil 3.1. TRAIL kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (Çizelge 3.2.) ve günler arası (Çizelge 3.3.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.2. TRAIL gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	15,02	4,93	6,36
2.ölçüm (ng/mL)	13,47	4,57	5,58
Ortalama değer	14,245	4,75	5,97
Standart sapma	1,10	0,26	0,55
Varyasyon katsayısı	7,69	5,41	9,23

Çizelge 3.3. TRAIL günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
I. gün ölçüm (ng/mL)	16,58	16,02	14,99
II. gün ölçüm (ng/mL)	14,62	13,94	13,42
Ortalama değer	15,6	14,98	14,205
Standart sapma	1,39	1,47	1,11
Varyasyon katsayısı	8,88	9,82	7,82

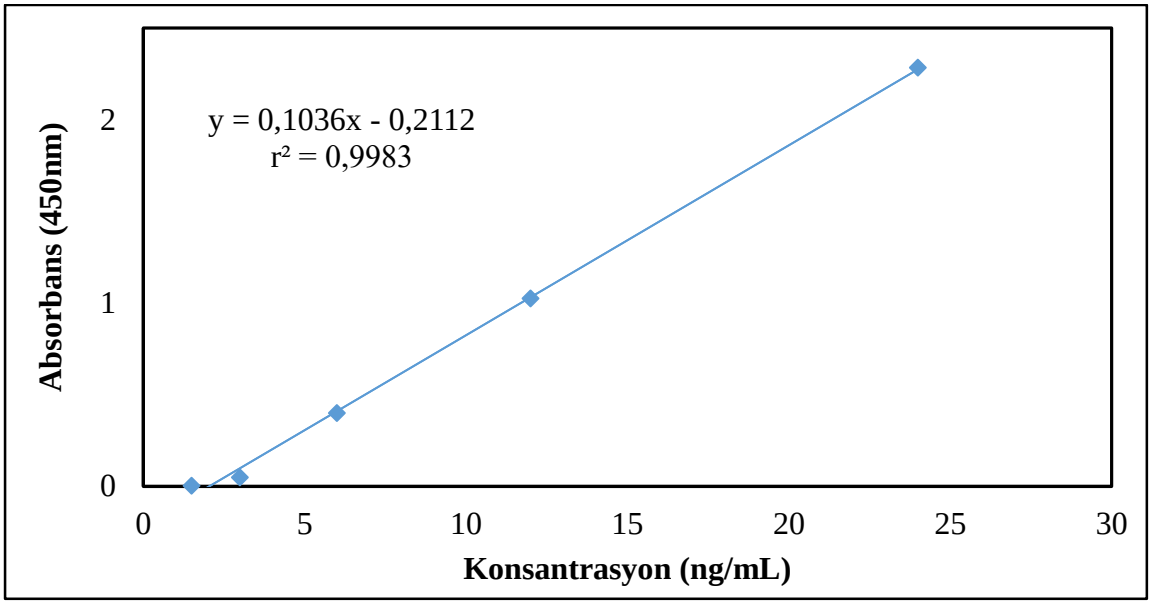
3.7.2. Serum DR4 ölçümü

Serumda DR4 ölçümü Shanghai Sunred (Çin) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no: 201-12-1831). Yöntem örnek ilavesi ile serum DR4 proteininin kuyucuklardaki insan DR4 antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş DR4 antikorunun ilave edilerek serum DR4 proteinine bağlanması esasına dayanır [129].

TRAIL kitinde bulunan 1,5-24 ng/mL konsantrasyon aralığındaki 5 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Plakanın ilk 6 kuyucuğuna 50 µL standart çözeltileri ve kör çözeltisi ilave edilmiştir. Kalan kuyucuklara 40 µL serum örneği pipetlenmiştir, üzerine 10 µL TRAIL-R1 antikor çözeltisi ilave edilmiştir. Numune ve standart eklenmiş kuyucuklara 50 µL streptavidin HRP çözeltisi eklendi. Plaka 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. Her bir kutucuğa önce 50 µL çözelti A, daha sonra ise 50 µL çözelti B eklendi. Plaka, 10 dakika boyunca 37°C'de tekrar inkübe edilmiştir. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi ve 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.4.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3. 2.).

Çizelge 3.4. DR4 standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
24	2,283
12	1,025
6	0,4
3	0,049
1,5	0,003



Şekil 3.2. DR4 kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (Çizelge 3.5.) ve günler arası (Çizelge 3.6.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.5. DR4 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	5,66	2,9	2,39
II. gün ölçüm (ng/mL)	5,58	3,13	2,73
Ortalama değer	5,62	3,01	2,56
Standart sapma	0,055	0,16	0,24
Varyasyon katsayısı	1	5,3	9,39

Çizelge 3.6. DR4 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	2,93	4,08	4,98
2.ölçüm (ng/mL)	3,34	3,57	4,38
Ortalama değer	3,14	3,83	4,68
Standart sapma	0,29	0,36	0,42
Varyasyon katsayısı	9,25	9,43	9,07

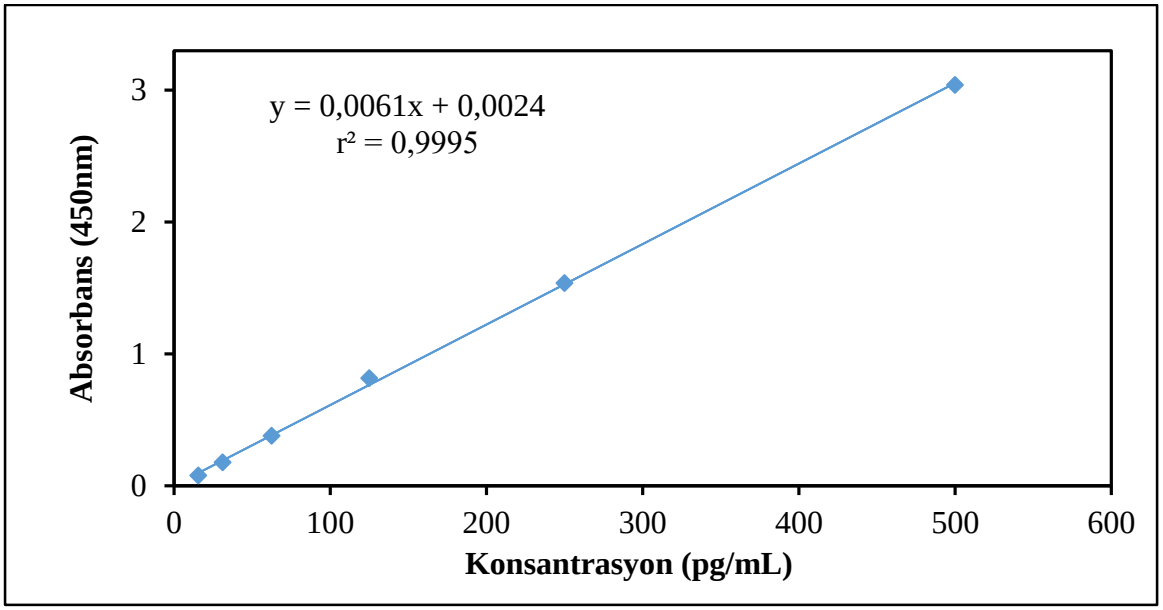
3.7.3. Serum DR5 ölçümü

Serumda DR5 ölçümü, USCN marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no:SEA818Hu). Yöntem örnek ilavesi ile plazma DR5 proteininin kuyucuklardaki insan DR5 monoklonal antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş DR5 antikorunun ilave edilerek serum DR5 proteinine bağlanması esasına dayanır [130].

DR5 kitinde bulunan 15,6-500 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 6 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Kalan kuyucuklara PBS (pH: 7.17) ile 1:10 oranında seyreltilmiş 100 µL serum örneği pipetlenmiştir. Her bir kuyucuk 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı A ile 37˚C'de 60 dakika inkübasyonu takiben üç kez yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Boşaltılan kuyucuk önce 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı B eklenerek 37˚C'de 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat çözeltisi eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek plakadaki örneklerin ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.7.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3. 3.).

Çizelge 3.7. DR5 standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (pg/mL)	Absorbans
500	3,04
250	1,535
125	0,815
62,5	0,379
31,2	0,176
15,6	0,076



Şekil 3.3. DR5 kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (Çizelge 3.8.) ve günler arası (Çizelge 3.9.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.8. DR5 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	2,38	1,11	1,43
2.ölçüm (ng/mL)	2,43	1,01	1,64
Ortalama değer	2,41	1,06	1,54
Standart sapma	0,03	0,07	0,15
Varyasyon katsayısı	1,24	6,6	9,67

Çizelge 3.9. DR5 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
I. gün ölçüm (ng/mL)	0,516	0,472	0,564
II. gün ölçüm (ng/mL)	0,593	0,415	0,493
Ortalama değer	0,55	0,44	0,53
Standart sapma	0,05	0,04	0,05
Varyasyon katsayısı	9,82	9,09	9,50

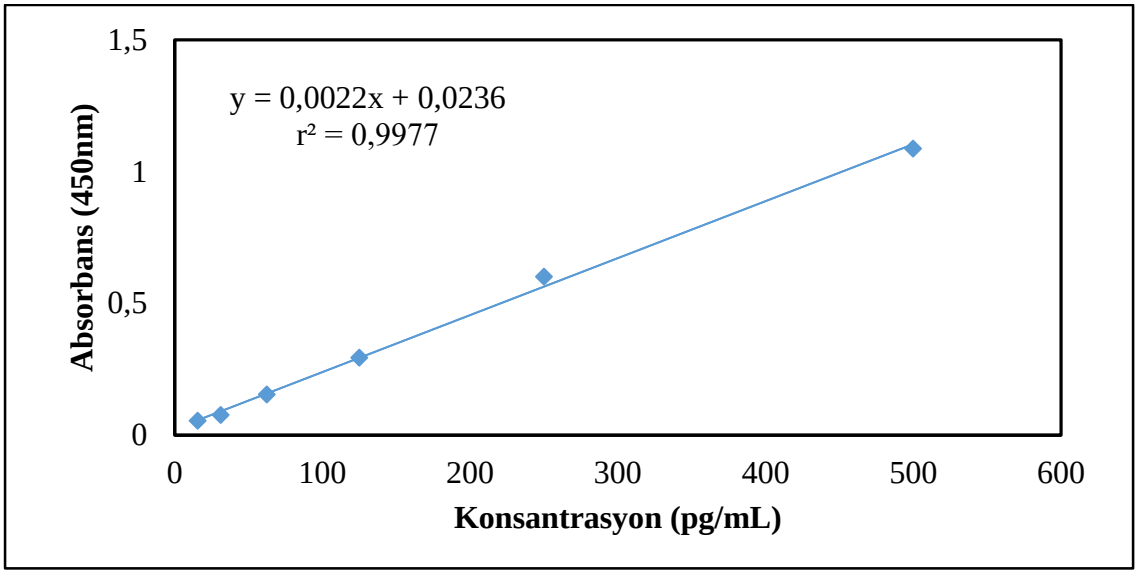
3.7.4. Serum uPAR ölçümü

Serum uPAR ölçümü, USCN (Çin) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no:SEA141Hu). Yöntem örnek ilavesi ile serum uPAR proteininin kuyucuklardaki insan uPAR antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş uPAR antikorunun ilave edilerek serum uPAR proteinine bağlanması esasına dayanır [131].

uPAR kitinde bulunan 15,6-1000 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 7 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Kalan kuyucuklara 100 µL serum örneği pipetlenmiştir. Her bir kuyucuk 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı A ile 37˚C'de 60 dakika inkübasyonu takiben üç kez yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Boşaltılan kuyucuk önce 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı B eklenerek 37˚C'de 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat çözeltisi eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek plakadaki örneklerin ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.10.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3. 4.).

Çizelge 3.10. uPAR standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (pg/mL)	Absorbans
1000	1,52
500	1,087
250	0,601
125	0,294
62,5	0,155
31,2	0,077
15,6	0,055



Şekil 3.4. uPAR kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örnekleri gün içi (Çizelge 3.11.) günler arası (Çizelge 3.12.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.11. uPAR günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	220,18	225,63	242,22
2.ölçüm (ng/mL)	199,23	207,64	211,15
Ortalama değer	209,71	216,64	226,69
Standart sapma	14,81	12,72	21,97
Varyasyon katsayısı	7,06	5,87	9,69

Çizelge 3.12. uPAR gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
I. gün ölçüm (pg/mL)	220,18	225,63	242
II. gün ölçüm (pg/mL)	191,23	195,87	210,93
Ortalama değer	205,71	210,75	226,47
Standart sapma	20,47	21,04	21,97
Varyasyon katsayısı	9,95	9,99	9,70

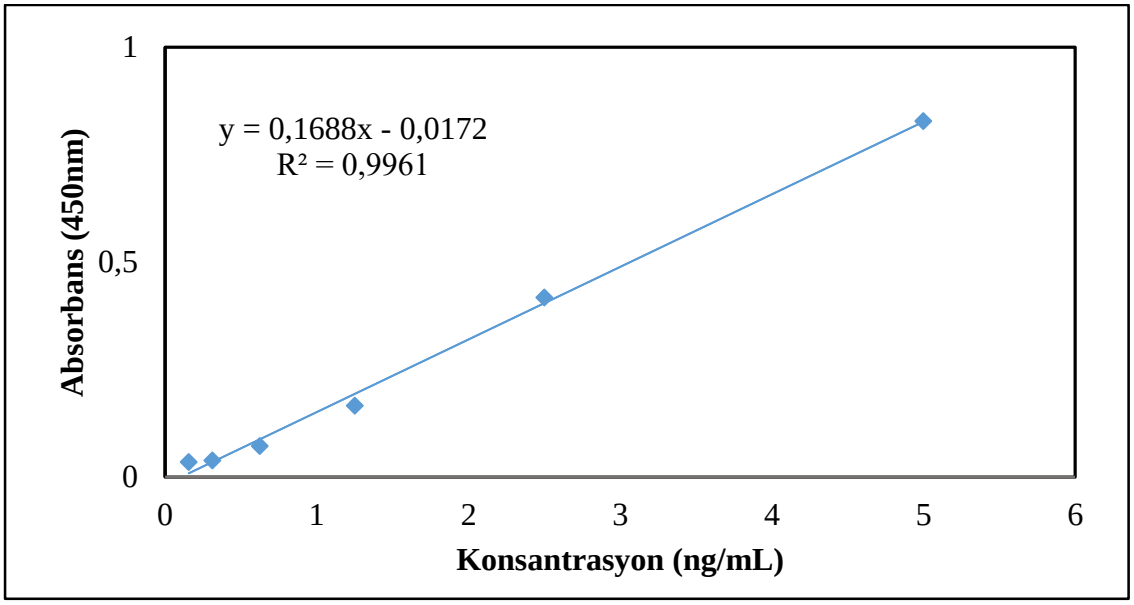
3.7.5. Serum CCL5 ölçümü

Serum CCL5 ölçümü, USCN (Çin) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no:SEA116Hu). Yöntem örnek ilavesi ile serum CCL5 proteininin kuyucuklardaki insan CCL5 antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş CCL5 antikorunun ilave edilerek serum CCL5 proteinine bağlanması esasına dayanır [132].

CCL5 kitinde bulunan 0,156-10 ng/mL konsantrasyon aralığındaki 6 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Kalan kuyucuklara PBS (pH: 7.17) ile 1/13 oranında seyreltilmiş 100 µL serum örneği pipetlenmiştir. Her bir kuyucuk 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı A ile 37˚C'de 60 dakika inkübasyonu takiben üç kez yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Boşaltılan kuyucuk önce 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı B eklenerek 37˚C'de 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat çözeltisi eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek plakadaki örneklerin ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.13.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3.5.).

Çizelge 3.13. CCL5 standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
10	1,049
5	0,828
2,5	0,418
1,25	0,166
0,625	0,072
0,312	0,039
0,156	0,035



Şekil 3.5. CCL5 kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (Çizelge 3.14.) ve günler arası (Çizelge 3.15.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.14. CCL5 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	42,9	57,83	60,02
2.ölçüm (ng/mL)	46,45	59,25	68,258
Ortalama değer	44,68	58,54	64,141
Standart sapma	2,513	1	5,822
Varyasyon katsayısı	5,6	1,7	9,1

Çizelge 3.15. CCL5 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
I. gün ölçüm (ng/mL)	48	71,23	75,25
II. gün ölçüm (ng/mL)	54,91	61,94	66,42
Ortalama değer	51,46	66,59	70,84
Standart sapma	4,89	6,57	6,24
Varyasyon katsayısı	9,50	9,87	8,81

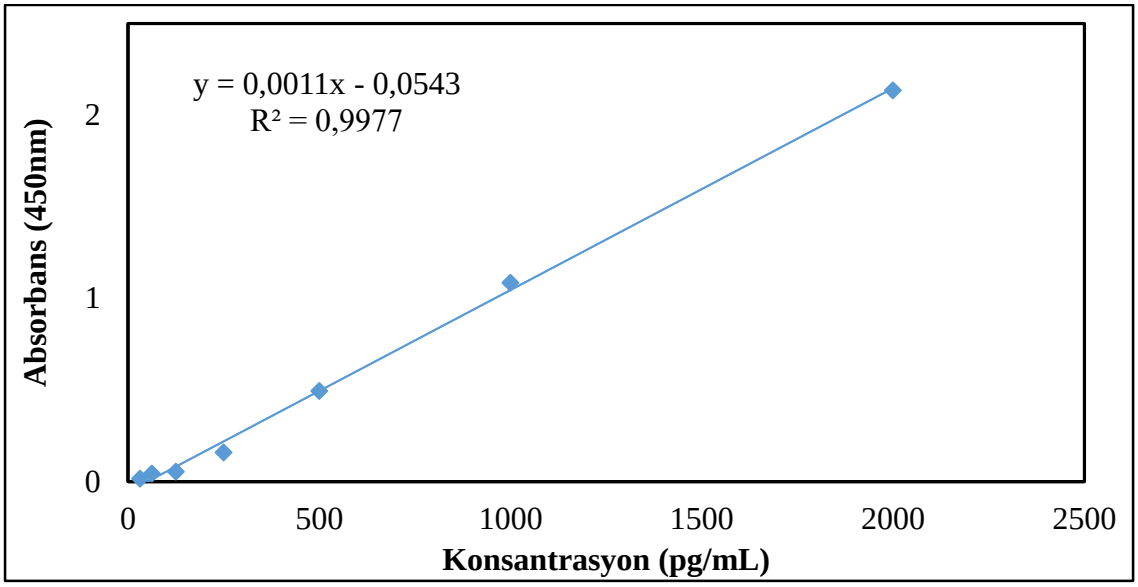
3.7.6. Serum YKL-40 ölçümü

Serumda YKL-40 ölçümü USCN (Çin) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır (Katalog no: SEB463Hu). Yöntem örnek ilavesi ile serum YKL-40 proteininin kuyucuklardaki insan YKL-40 antikoruna bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş YKL-40 antikorunun ilave edilerek serum YKL-40 proteinine bağlanması esasına dayanır [133].

YKL-40 kitinde bulunan 2000-31,2 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 7 standart çözelti kit yönergelerine uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Kalan kuyucuklara PBS (pH: 7.17) ile 1/50 oranında seyreltilmiş 100 µL serum örneği pipetlenmiştir. Her bir kuyucuk 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı A ile 37˚C'de 60 dakika inkübasyonu takiben üç kez yıkama çözeltisi ile yıkanmıştır. Boşaltılan kuyucuk önce 100 µL 1:100 oranında seyreltilmiş tayin ajanı B eklenerek 37˚C'de 30 dakika tekrar inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat çözeltisi eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL durdurma çözeltisi eklenerek plakadaki örneklerin ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.16.) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiğinden elde edilen denklem kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 3.6.).

Çizelge 3.16. YKL-40 standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (pg/mL)	Absorbans
2000	2,135
1000	1,085
500	0,494
250	0,159
125	0,054
62,5	0,044
31,2	0,015



Şekil 3.6. YKL-40 kalibrasyon grafiği

Yöntem kesinliği (gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Çalışma grubuna ait rastgele örnekler seçilmiş ve bu örneklerin gün içi (Çizelge 3.17.) ve günler arası (Çizelge 3.18.) tekrarlanabilirlikleri standart sapma değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir.

Çizelge 3.17. YKL-40 gün içi tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
1.ölçüm (ng/mL)	53,87	55,78	76,74
2.ölçüm (ng/mL)	49,15	54,38	85,24
Ortalama değer	51,51	55,08	80,99
Standart sapma	3,34	0,99	6,010
Varyasyon katsayısı	6,5	1,8	7,4

Çizelge 3.18. YKL-40 günler arası tekrarlanabilirlik değerleri

	Örnek 1	**Örnek 2**	**Örnek 3**
I. gün ölçüm (ng/mL)	70,49	55,11	69,74
II. gün ölçüm (ng/mL)	72,01	60,74	73,56
Ortalama değer	71,25	57,93	71,65
Standart sapma	1,08	3,98	2,70
Varyasyon katsayısı	1,5	6,9	3,8

3.8. Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında hasta grubunda Ki67 proliferasyonu, tümör boyutu, hormon reseptörlerinin durumu, hastalığın evresi, histolojik ve moleküler alt tipi gibi prognostik değerlendirmeler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında yapılmıştır. İnvaziv duktal ve invaziv lobüler karsinoma evrelenmesinde Modifiye Scarff-Bloom-Richardson sınıflandırılması kullanılmıştır.

Meme kanserli hastalarda meme karsinom tipi invaziv duktal, invaziv lobüler, miks ve diğer; moleküler alt tip lüminal A, lüminal B, HER-2 zengin ve bazal benzeri; histolojik sınıflandırma grade 1, grade 2 ve grade 3; östrojen reseptör durumu östrojen pozitif ve östrojen negatif; progesteron reseptör durumu progesteron pozitif ve progesteron negatif; CerbB2 durumu CerbB2 pozitif ve CerbB2 negatif; Ki67 proliferasyonu %20'den az, %20'den fazla eksprese edilen ve bilinmeyen; tümör çapı 2 cm den küçük, 2 cm den büyük ve bilinmeyen olarak gruplandırılmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 istatistik paket programı ve R paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama ± standart hata değerleri ile verilmiştir. Verilerin dağılımları shapiro wilk normallik testi ile incelenmiştir, Varyansların homojenliği Levene Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon ilişkisinin inceleneceği parametreler için eş homojenlik kontrol edilmiştir. Varsayım kontrollerinin yapılmasının ardından ortalamaların kıyaslanmasında ikili gruplarda bağımsız örneklem T testi ve Mann-Whitney U testi; daha fazla grup sayısının olduğu karşılaştırmalarda Varyans analizi testi ve Kruskal-Wallis testinden uygulanmıştır. Gruplar arasında farklılığın bulunduğu durumlarda Tukey testi uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar belirtilmiştir. Korelasyon analizinde değişkenler arasındaki ilişkilerin anlamlılık seviyesi Pearson korelasyon katsayısı (r) ile belirtilmiştir ve veriler noktasal saçılım grafiği ile gösterilmiştir. Yapılan analizler, iki yönlü hipoteze göre test edilerek istatistiksel kararlarda anlamlılık kriteri olarak $p<0.05$ esas alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma grubu Aralık 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında Gazi Hastanesi Genel Cerrahi servisine başvuran ve tedaviye almamış 62 meme kanserli ve 62 sağlıklı kadından oluşturulmuştur. Çizelge 4.1.'de çalışma grubunun karakteristik özellikleri sunulmuştur. Yaş, VKİ, ilk menarş yaşı, menapoz yaşı, menapoz durumu, ilaç kullanımı, ailede kanser öyküsü, sigara kullanım durumu ve günlük fiziksel aktivite düzeylerine göre çalışma grupları istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve bu faktörlere göre hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri

Özellik		**Meme Kanseri Hastaları**	**Sağlıklı Kontroller**
Yaş (X±SH)		53,82± 1,56	52,32±1,37
Yaş grupları	≤50	28	28
	>50	34	34
VKİ (X±SH)		27,55± 0,6	28,4± 0,64
VKİ grupları	≤25	20	13
	25< ve ≤30	25	32
	>30	17	17
İlk menarş yaşı (X±SH)		13,21±0,17	13,24±0,19
Menapoz yaşı (X±SH)		48,75±0,81	47,92±0,79
Menapoz durumu	Menapoz öncesi	25	25
	Menapoz sonrası	37	37
Ailede Kanser Öyküsü	Var	18	15
	Yok	44	47
Sigara kullanım durumu	Var	11	20
	Yok	51	42
Günlük Fiziksel Aktivite Düzeyi	Dinlenme	9	3
	Hafif	20	9
	Orta	33	50

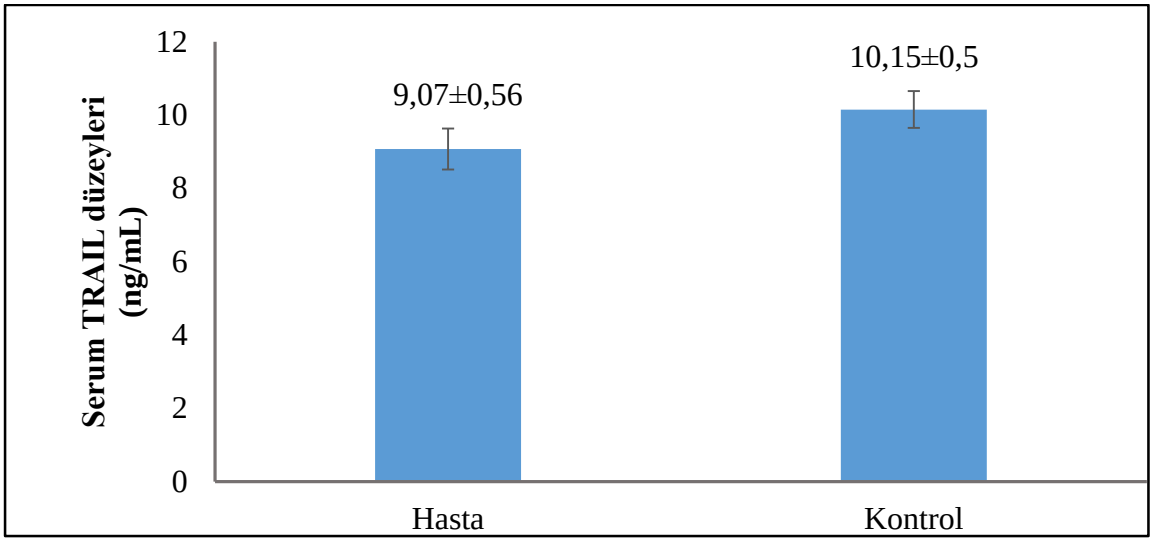
Meme kanserli hastaların dağılımı meme karsinomunun tipine göre invaziv duktal, invaziv lobüler, miks tip ve diğer ; moleküler alt tipe göre lüminal A, lüminal B, HER-2 zengin ve bazal benzeri ; histolojik sınıflandırmaya göre grade 1, grade 2 ve grade 3 ; östrojen reseptör durumuna göre ER+ ve ER- ; progesteron reseptör durumuna göre PR+ ve PR- ; CerbB2'e göre CerbB2+ ve CerbB2- ; Ki67 proliferasyonuna göre %20'dan az ve %20'den fazla

eksprese ; tümör çapına göre 2 cm'den küçük ve 2cm'den büyük olacak şeklinde Çizelge 4.2.'de verilmiştir. Ki67 proliferasyonu ve tümör çapı bilinmeyen hastalar da Çizelgede yer almaktadır.

Çizelge 4.2. Hasta grubunun dağılımı

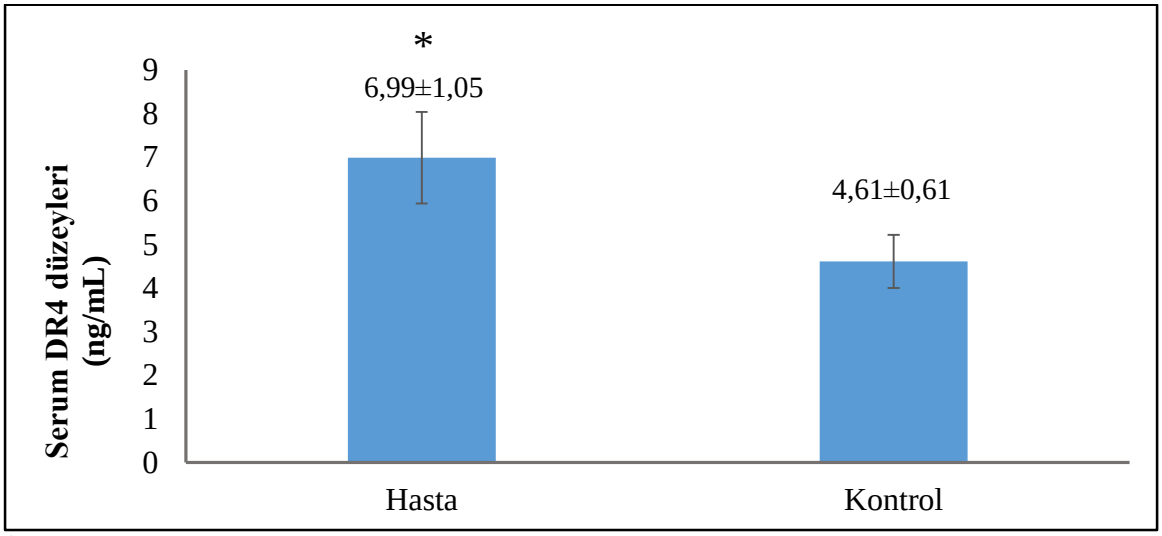
		N	**%**
Meme karsinom tipi	İnvaziv duktal karsinom	45	72,6
	İnvaziv lobüller karsinom	4	6,5
	Miks tip	7	11,3
	Diğer	6	9,7
Moleküler alt tip	Lüminal A	36	58,1
	Lüminal B	16	25,8
	HER-2 zengin	4	6,5
	Bazal benzeri	6	9,7
Histolojik sınıflandırma	Grade 1	12	19,4
	Grade 2	27	43,5
	Grade 3	23	37,1
Östrojen reseptör durumu	Östrojen +	53	85,5
	Östrojen -	9	14,5
Progesteron reseptör durumu	Progesteron+	48	77,4
	Progesteron –	14	22,6
CerbB2	CerbB2+	20	32,3
	CerbB2-	42	67,7
Ki67 proliferasyonu	%20'den az eksprese	30	48,39
	%20'den fazla eksprese	27	43,55
	Bilinmeyen	5	8,06
Tümor çapı (cm)	≤2 cm	29	46,77
	>2 cm	25	40,33
	Bilinmeyen	8	12,90

Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu serum TRAIL düzeyleri yönünden incelenmiş ve gruplar arasında TRAIL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,079) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında serum TRAIL düzeylerinin karşılaştırılması

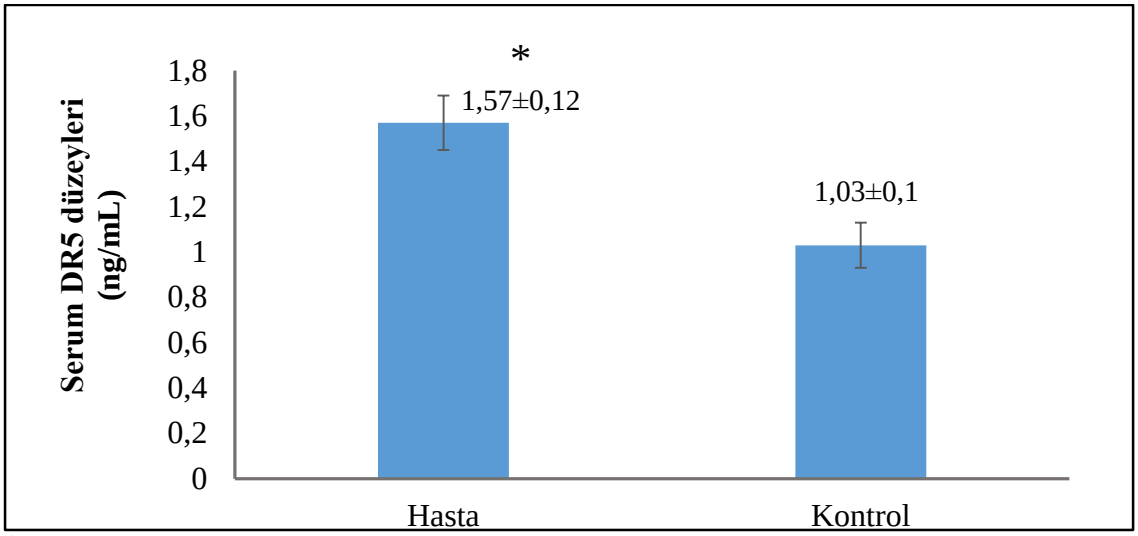
Şekil 4.2.'de meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu serum DR4 düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır. Meme kanserli hastaların serum DR4 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.



* *p<0,01*

Şekil 4.2. Çalışma grupları arasında serum DR4 düzeylerinin karşılaştırılması

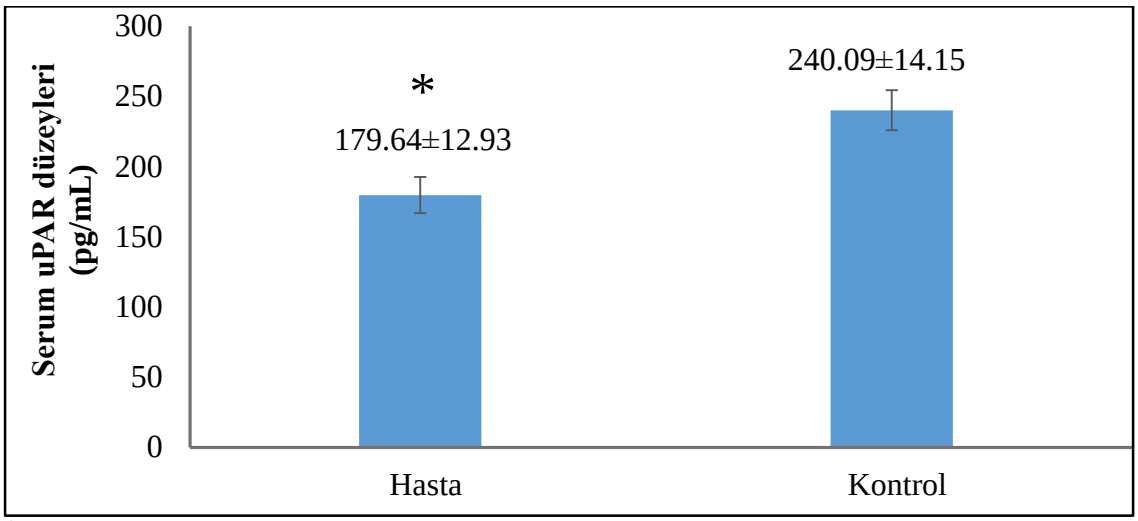
Çalışma grubunda meme kanserli hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum DR5 düzeyleri karşılaştırıldığında meme kanserli hasta grubunun serum DR5 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Şekil 4.3.).



* *p<0,01*

Şekil 4.3. Çalışma grupları arasında serum DR5 düzeylerinin karşılaştırılması

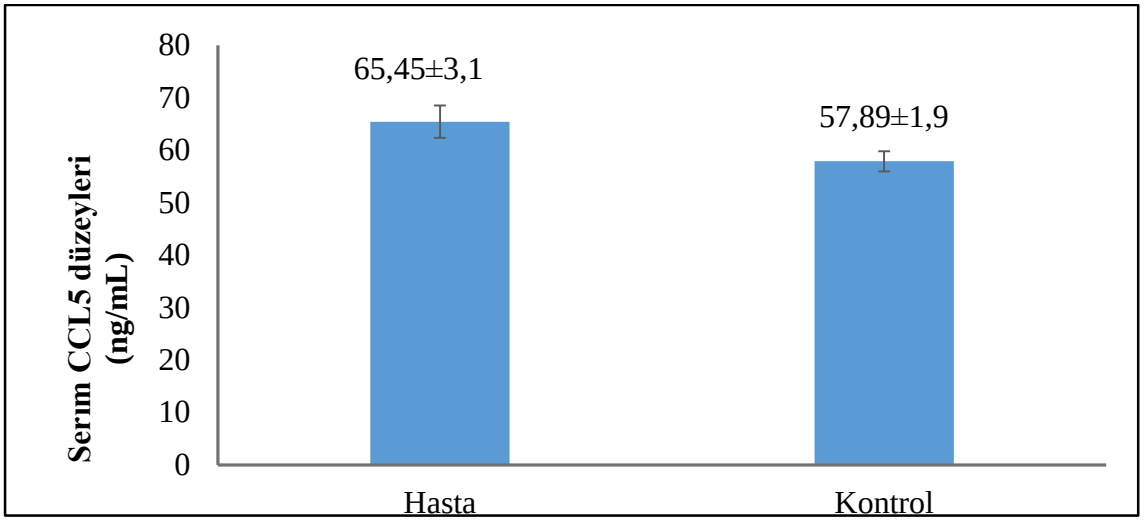
Çalışma grubunda meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller serum uPAR düzeyleri yönünden incelenmiştir. Meme kanseri hastaların serum uPAR düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 4.4.).



* *p<0,01*

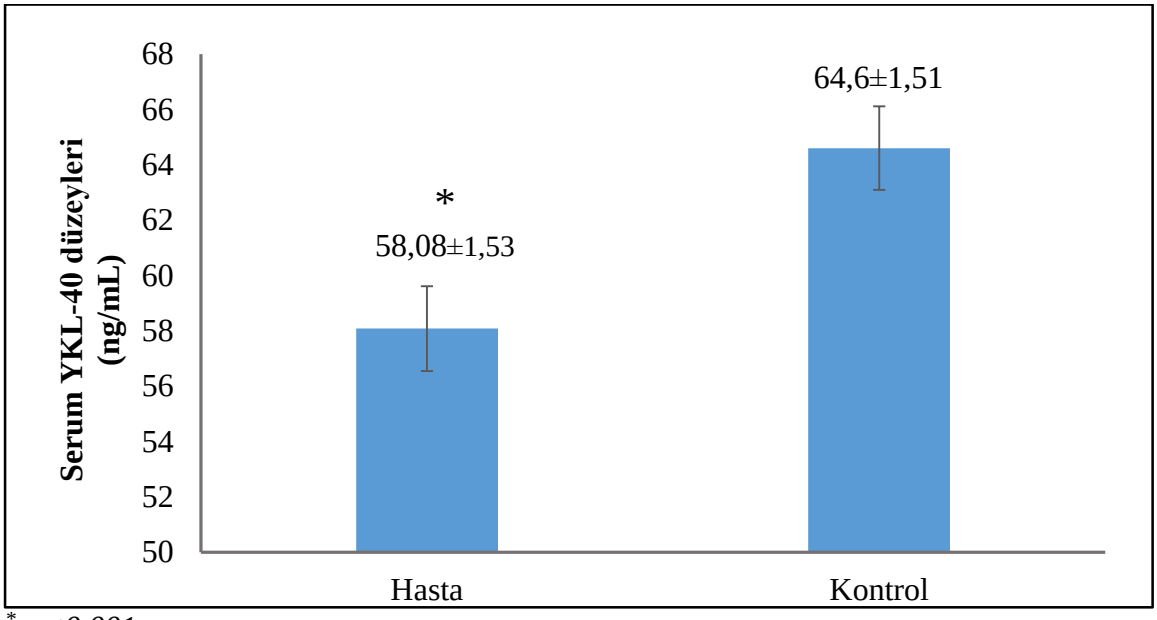
Şekil 4.4. Çalışma grupları arasında serum uPAR düzeylerinin karşılaştırılması

Meme kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu serum CCL5 düzeyleri yönünden incelenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,163) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Çalışma grupları arasında serum CCL5 düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller serum YKL-40 düzeyleri yönünden incelenmiştir (Şekil 4.6.). Meme kanserli hasta grubunun serum YKL-40 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.



* *p<0,001*

Şekil 4.6. Çalışma grupları arasında serum YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması

Meme kanserli hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak yaşa göre gruplara ayrıldığında, ≤50 yaş grubundaki hastaların serum YKL-40 düzeyleri >50 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Çizelge 4.3.). Yaş grupları arasında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR ve CCL5 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. Meme kanserli hastalarda ölçülen parametrelerin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

Parametre	Yaş	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	≤50	28	9.05±0.87	0,990
	>50	34	9.07±0.74	
DR4 (ng/mL)	≤50	28	5.874±1.10	0,339
	>50	34	7.906±1.68	
DR5 (ng/mL)	≤50	28	1.517±0.17	0,676
	>50	34	1.615±0.15	
uPAR (pg/mL)	≤50	28	164.31±18.7	0,285
	>50	34	192.28±17.8	
CCL5 (ng/mL)	≤50	28	65.334±4.65	0,973
	>50	34	65.548±4.22	
YKL-40 (ng/mL)	≤50	28	64.622±2.40	**< 0,001**
	>50	34	52.689±1.44	

Serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL40 düzeyleri ≤50 ve >50 yaş gruplarına göre sağlıklı bireylerde değerlendirilmiştir (Çizelge 4.4.). İki grup arasında ölçülen serum parametreleri açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.4. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin 50 yaş altı ve 50 yaş üstü bireylerde değerlendirilmesi

Parametre	Yaş	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	≤50	28	9,82±0.55	0,55
	>50	34	10,43±0.80	
DR4 (ng/mL)	≤50	28	4.478±0.879	0,845
	>50	34	4.72±0.848	
DR5 (ng/mL)	≤50	28	0.945±0.112	0,455
	>50	34	1.1±0.165	
uPAR (pg/mL)	≤50	28	258.04±21.9	0,253
	>50	34	225.31±18.4	
CCL5 (ng/mL)	≤50	28	57.553±3.3	0,873
	>50	34	58.17±2.185	
YKL-40 (ng/mL)	≤50	28	67.74±2.489	0,058
	>50	34	62.01±1.743	

Meme kanserli hasta grubunda VKİ ≤25, 25-30 ve >30 şeklinde gruplandırma yapılarak serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiştir (Çizelge 4.5.). VKİ≤25 olan hastalarda serum YKL-40 düzeyleri VKİ>30 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p<0,032).

Çizelge 4.5. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi

Parametre	VKİ	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	≤25	20	8,79±1,02	0,715
	25-30	25	9,63±1,08	
	>30	17	8,57±0,60	
DR4 (ng/mL)	≤25	20	8,05±2,22	0,535
	25-30	25	7,41±1,74	
	>30	17	5,11±1,21	
DR5 (ng/mL)	≤25	20	1,39±0,21	0,445
	25-30	25	1,57±0,20	
	>30	17	1,78±0,18	
uPAR (pg/mL)	≤25	20	188,95±23,23	0,856
	25-30	25	171,71±18,00	
	>30	17	180,37±29,06	
CCL5 (ng/mL)	≤25	20	62,17±4,09	0,703
	25-30	25	65,64±5,16	
	>30	17	69,03±7,10	
YKL-40 (ng/mL)	≤25	25	63,77±3,53*	**0,032**
	25-30	17	56,03±1,84	
	>30	20	54,39±2,08*	

* hangi gruplar arasında istatistiksel farklılık olduğunu göstermektedir.

Sağlıklı bireylerde VKİ≤25, 25-30 ve VKİ>30 alt gruplar arasında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5, YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi

Parametre	VKİ	N(62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	≤25	13	9,78±0,70	0,187
	25-30	32	11,00±0,83	
	>30	17	8,85±0,74	
DR4 (ng/mL)	≤25	13	5,22±1,44	0,773
	25-30	32	4,19±0,80	
	>30	17	4,92±1,25	
DR5 (ng/mL)	≤25	13	0,88±0,19	0,459
	25-30	32	1,16±0,17	
	>30	17	0,91±0,13	
uPAR (pg/mL)	≤25	13	223,68±37,53	0,582
	25-30	32	234,37±19,10	
	>30	17	263,41±24,40	
CCL5 (ng/mL)	≤25	13	57,14±3,90	0,699
	25-30	32	59,38±2,85	
	>30	17	55,65±3,32	
YKL-40 (ng/mL)	≤25	13	69,45±4,46	0,249
	25-30	32	63,63±1,76	
	>30	17	62,70±2,72	

Menopoz durumuna göre meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri değerlendirilmiştir (Çizelge 4.7.). YKL-40 düzeyleri menopoz öncesi dönemdeki hastalarda menapoz sonrası hastalara göre istatistiksek olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). TRAIL, DR4, DR5, uPAR ve CCL5 düzeylerinde menapoz durumuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.7. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin menopoz durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Menopoz	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Öncesi	25	8,50±0,89	0,415
	Sonrası	37	9,45±0,73	
DR4 (ng/mL)	Öncesi	25	6.14±1.22	0,512
	Sonrası	37	7.56±1.55	
DR5 (ng/mL)	Öncesi	25	1.53±0.16	0,813
	Sonrası	37	1.59±0.15	
uPAR (pg/mL)	Öncesi	25	157.38±19.6	0,159
	Sonrası	37	194.69±16.9	
CCL5 (ng/mL)	Öncesi	25	65.14±4.91	0,935
	Sonrası	37	65.66±4.06	
YKL-40 (ng/mL)	Öncesi	25	65.11±2.63	**< 0,001**
	Sonrası	37	53.32±1.41	

Kontrol grubunda serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri menopoz öncesi ve menopoz sonraki dönemde olma durumuna göre değerlendirilmiş olup menapoz öncesi ve menapoz sonrası dönemde bulunan kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin menopoz durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Menopoz	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Öncesi	25	9,44±0.61	0,247
	Sonrası	37	10,64±0.73	
DR4 (ng/mL)	Öncesi	25	4.43±0.97	0,807
	Sonrası	37	4.73±0.78	
DR5 (ng/mL)	Öncesi	25	0.89±0.12	0,264
	Sonrası	37	1.13±0.15	
uPAR (pg/mL)	Öncesi	25	221.11±22.6	0,274
	Sonrası	37	252.92±18.1	
CCL5 (ng/mL)	Öncesi	25	56.72±3.46	0,615
	Sonrası	37	58.68±2.18	
YKL-40 (ng/mL)	Öncesi	25	66.49±2.54	0,305
	Sonrası	37	63.32±1.85	

Ailede kanser öyküsü bulunan meme kanserli hastalar ile ailede öyküsü bulunmayan hastalar arasında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri bakımından karşılaştırma yapılmıştır (Çizelge 4.9.). Ailede kanser öyküsü bulunmayan meme kanserli hastalarda serum uPAR düzeyleri ailede kanser öyküsü olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,015). İki grup arasında TRAIL, DR4, DR5, CCL5 ve YKL-40 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.9. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin ailedeki kanser öyküsüne göre değerlendirilmesi

Parametre	**Kanser Öyküsü**	**N (62)**	**Ortalama ± SH**	**P**
TRAIL (ng/mL)	Var	18	7,99±1,05	0,223
	Yok	44	9,51±0,66	
DR4 (ng/mL)	Var	18	5,14±1,27	0,263
	Yok	44	7,75±1,38	
DR5 (ng/mL)	Var	18	1,65±0,19	0,652
	Yok	44	1,54±0,14	
uPAR (pg/mL)	Var	18	131,14±18,56	**0,015**
	Yok	44	199,49±15,72	
CCL5 (ng/mL)	Var	18	67,38±7,38	0,695
	Yok	44	64,66±3,23	
YKL-40 (ng/mL)	Var	18	54,89±2,82	0,186
	Yok	44	59,38±1,81	

Ailesinde kanser öyküsü olan ve olmayan sağlıklı bireyler serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.10.). Ailesinde kanser öyküsü olan kontrollerin serum CCL5 düzeyleri ailesinde kanser öyküsü olmayan kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.10. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin ailedeki kanser öyküsüne göre değerlendirilmesi

Parametre	Kanser Öyküsü	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Var	15	10,55±0,57	0,658
	Yok	47	10,03±0,64	
DR4 (ng/mL)	Var	15	4,15±0,58	0,672
	Yok	47	4,76±0,78	
DR5 (ng/mL)	Var	15	1,18±0,16	0,434
	Yok	47	0,99±0,13	
uPAR (pg/mL)	Var	15	247,89±30,53	0,780
	Yok	47	237,60±16,10	
CCL5 (ng/mL)	Var	15	68,59±3,57	**0,001**
	Yok	47	54,48±2,00	
YKL-40 (ng/mL)	Var	15	61,09±3,16	0,191
	Yok	47	65,72±1,70	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri sigara kullanım durumuna göre değerlendirilmiş ve gruplar arasında parametreler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin sigara kullanım durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Sigara	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Evet	11	8,44±1,21	0,609
	Hayır	51	9,20±0,64	
DR4 (ng/mL)	Evet	11	6.298±1.8103	0,763
	Hayır	51	7.137±1.221	
DR5 (ng/mL)	Evet	11	1.544±0.2097	0,915
	Hayır	51	1.576±0.1335	
uPAR (pg/mL)	Evet	11	183.28±24.9	0,987
	Hayır	51	178.86±14.9	
CCL5 (ng/mL)	Evet	11	65.808±10.3228	0,958
	Hayır	51	65.374±3.1144	
YKL-40 (ng/mL)	Evet	11	58.142±4.549	0,985
	Hayır	51	58.064±1.6124	

Kontrol grubunda sigara kullanan ve kullanmayan bireyler arasında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri istatiksel olarak karşılaştırılmıştır (Çizelge 4.12.). Sigara kullanan sağlıklı kontrollerde serum CCL5 düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,028). Serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR ve YKL-40 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.12. Kontrol grubunda ölçülen parametrelerin sigara kullanım durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Sigara	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Evet	20	9,75±0,91	0,590
	Hayır	42	10,34±0,61	
DR4 (ng/mL)	Evet	20	4.32±1.071	0,745
	Hayır	42	4.75±0.744	
DR5 (ng/mL)	Evet	20	1.05±0.208	0,906
	Hayır	42	1.02±0.118	
UPAR (pg/mL)	Evet	20	251.35±22.9	0,587
	Hayır	42	234.73±17.9	
CCL5 (ng/mL)	Evet	20	51.91±3.743	**0,028**
	Hayır	42	60.74±2.047	
YKL-40 (ng/mL)	Evet	20	64.57±2.78	0,99
	Hayır	42	64.61±1.813	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri günlük fiziksel aktivite yapmayan, hafif derecede aktif olan ve orta derecede fiziksel aktivite gösteren bireyler olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir (Çizelge 4.13.). Gruplar arasında ölçülen parametreler yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.13. Meme kanseri hasta grubunda ölçülen parametrelerin fiziksel aktivite düzeylerine göre değerlendirilmesi

Parametre	**Fiziksel Aktivite**	**N (62)**	**Ortalama±SH**	**P**
TRAIL (ng/mL)	Dinlenme	9	11,57±1,87	0,186
	Az	20	8,76±0,97	
	Orta	33	8,57±0,70	
DR4 (ng/mL)	Dinlenme	9	4,97±1,05	0,391
	Az	20	5,68±0,96	
	Orta	33	8,33±1,85	
DR5 (ng/mL)	Dinlenme	9	2,04±0,31	0,242
	Az	20	1,54±0,20	
	Orta	33	1,46±0,16	
uPAR (pg/mL)	Dinlenme	9	190,48±31,5	0,810
	Az	20	187,88±25,76	
	Orta	33	171,70±16,98	
CCL5 (ng/mL)	Dinlenme	9	77,17±12,01	0,302
	Az	20	63,01±4,76	
	Orta	33	63,74±3,90	
YKL-40 (ng/mL)	Dinlenme	9	53,05±3,94	0,308
	Az	20	57,33±1,69	
	Orta	33	59,90±2,45	

Sağlıklı kontrollerde serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri günlük fiziksel aktivite yapmayan, hafif derecede aktif olan ve orta derecede fiziksel aktivite gösteren bireyler olmak üzere üç grupta değerlendirilmiştir (Çizelge 4.14.). Gruplar arasında ölçülen parametreler yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 4.14. Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen parametrelerin günlük fiziksel aktivite düzeyine göre değerlendirilmesi

Parametre	Fiziksel Aktivite	N (62)	Ortalama±SH	P
TRAIL (ng/mL)	Dinlenme	3	9,07±1,43	0,881
	Az	9	10,02±0,89	
	Orta	50	10,24±0,60	
DR4 (ng/mL)	Dinlenme	3	4,11±1,07	0,917
	Az	9	4,08±0,62	
	Orta	50	4,74±0,74	
DR5 (ng/mL)	Dinlenme	3	0,74±0,24	0,390
	Az	9	1,36±0,38	
	Orta	50	0,99±0,11	
uPAR (pg/mL)	Dinlenme	3	175,44±64,11	0,586
	Az	9	249,68±38,16	
	Orta	50	242,24±15,83	
CCL5 (ng/mL)	Dinlenme	3	50,38±2,17	0,092
	Az	9	67,36±5,06	
	Orta	50	56,64±2,09	
YKL-40 (ng/mL)	Dinlenme	3	59,45±5,30	0,429
	Az	9	60,98±3,36	
	Orta	50	65,56±1,73	

Hasta grubunda serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeylerinin meme karsinom tipine göre karşılaştırılması yapıldığında; invaziv duktal karsinom, invaziv lobüller karsinom, miks tip ve diğer alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.15.).

Çizelge 4.15. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin meme karsinom tipine göre göre değerlendirilmesi

Parametre	**Karsinom Tipi**	**N (62)**	**Ortalama±SH**	**P**
TRAIL (ng/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	9,29±0,68	0,332
	İnvaziv lobüller karsinom	4	5,12±0,84	
	Miks tip	7	9,29±1,17	
	Diğer	6	9,79±2,27	
DR4 (ng/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	7,18±1,29	0,577
	İnvaziv lobüller karsinom	4	9,43±5,28	
	Miks tip	7	3,19±0,17	
	Diğer	6	8,40±3,56	
DR5 (ng/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	1,58±0,15	0,311
	İnvaziv lobüller karsinom	4	1,54±0,29	
	Miks tip	7	1,97±0,23	
	Diğer	6	1,02±0,22	
uPAR (pg/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	198,80±14,35	0,112
	İnvaziv lobüller karsinom	4	119,08±43,42	
	Miks tip	7	124,48±45,58	
	Diğer	6	140,75±42,35	
CCL5 (ng/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	62,26±3,73	0,307
	İnvaziv lobüller karsinom	4	65,40±14,75	
	Miks tip	7	73,66±6,43	
	Diğer	6	79,88±8,88	
YKL-40 (ng/mL)	İnvaziv duktal karsinom	45	58,16±1,92	0,653
	İnvaziv lobüller karsinom	4	62,90±6,15	
	Miks tip	7	53,61±3,18	
	Diğer	6	59,49±4,10	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri lüminal A, lüminal B, bazal benzeri, HER-2 eksprese moleküler alt tiplere göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.16.).

Çizelge 4.16. Ölçülen parametrelerin moleküler alt tipine göre değerlendirilmesi

Parametreler	Moleküler Alt Tip	N (62)	Ortalama± SH	P
TRAIL (ng/mL)	Lüminal A	36	8.69±0.76	0,646
	Lüminal B	16	9.92±1.23	
	HER-2 eksprese	4	10.65±1.81	
	Triple Negatif	6	8.01±1.19	
DR4 (ng/mL)	Lüminal A	36	6.57±1.29	0,941
	Lüminal B	16	8±2.6	
	HER-2 eksprese	4	7.79±4.68	
	Triple Negatif	6	6.29±2.33	
DR5 (ng/mL)	Lüminal A	36	1.44±0.14	0,561
	Lüminal B	16	1.68±0.26	
	HER-2 eksprese	4	1.93±0.41	
	Triple Negatif	6	1.82±0.43	
uPAR (pg/mL)	Lüminal A	36	183.3±15.86	0,418
	Lüminal B	16	150.25±22.93	
	HER-2 eksprese	4	188.62±76.56	
	Triple Negatif	6	230.12±54.45	
CCL5 (ng/mL)	Lüminal A	36	67.24±4.4	0,391
	Lüminal B	16	69.08±6.19	
	HER-2 eksprese	4	52.66±6.28	
	Triple Negatif	6	53.57±4.24	
YKL-40 (ng/mL)	Lüminal A	36	56.17±1.81	0,271
	Lüminal B	16	59.35±2.77	
	HER-2 eksprese	4	68.19±13.31	
	Triple Negatif	6	59.36±2.83	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, UPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri tümörün histolojik sınıflandırmasına göre alt gruplar arasında karşılaştırıldığında, grade 3 hastaların serum CCL5 düzeyleri grade 1'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p=0,035). TRAIL, DR4, DR5, UPAR ve YKL-40 düzeyleri bakımından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Çizelge 4.17.).

Çizelge 4.17. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin tümörün histolojik alt tiplerine göre değerlendirilmesi

Parametre	Grade	N (62)	Ortalama±SH	P
TRAIL (ng/mL)	Grade 1	12	9.71±1.64	0,868
	Grade 2	27	8.75±0.83	
	Grade 3	23	9.1±0.83	
DR4 (ng/mL)	Grade 1	12	4.02±0.63	0,372
	Grade 2	27	7.37±1.41	
	Grade 3	23	8.09±2.26	
DR5 (ng/mL)	Grade 1	12	1.37±0.27	0,426
	Grade 2	27	1.74±0.15	
	Grade 3	23	1.48±0.22	
uPAR (pg/mL)	Grade 1	12	212.35±17.69	0,238
	Grade 2	27	172.97±22.46	
	Grade 3	23	170.42±20.91	
CCL5 (ng/mL)	Grade 1	12	75.75±9.26*	**0,035**
	Grade 2	27	69.27±4.88	
	Grade 3	23	55.59±2.98*	
YKL-40 (ng/mL)	Grade 1	12	51.26±2.99	0,069
	Grade 2	27	60.88±2.39	
	Grade 3	23	58.35±2.41	

* hangi gruplar arasında istatistiksel farklılığın olduğunu göstermektedir.

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri östrojen reseptör durumuna göre karşılaştırıldığında, östrojen reseptör pozitif ve östrojen negatif hastalar arasında istatistiksel olarak bir anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.18.).

Çizelge 4.18. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin östrojen reseptör durumuna göre değerlendirilmesi.

Parametre	Östrojen	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	-	9	8,70±1,09	0,792
	+	53	9,13±0,63	
DR4 (ng/mL)	-	9	5.72±2.07	0,516
	+	53	7.2±1.18	
DR5 (ng/mL)	-	9	1.72±0.28	0,603
	+	53	1.55±0.13	
uPAR (pg/mL)	-	9	217.18±47.47	0,235
	+	53	173.27±12.85	
CCL5 (ng/mL)	-	9	53.83±3.69	0,124
	+	53	67.42±3.52	
YKL-40 (ng/mL)	-	9	62.99±5.95	0,363
	+	53	57.24±1.49	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri progesteron reseptör durumuna göre karşılaştırıldığında, progesteron reseptör pozitif ve progesteron negatif hastalar arasında istatistiksel olarak bir anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.19.).

Çizelge 4.19. Meme kanserli hasta grubunda ölçülen parametrelerin progesteron reseptör durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Progesteron	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	-	14	10,13±1,15	0,311
	+	48	8,75±0,64	
DR4 (ng/mL)	-	14	5.93±1.6	0,668
	+	48	7.3±1.28	
DR5 (ng/mL)	-	14	1.7±0.25	0,564
	+	48	1.53±0.13	
uPAR (pg/mL)	-	14	199.67±33.56	0,408
	+	48	173.81±13.65	
CCL5 (ng/mL)	-	14	60.92±4.77	0,485
	+	48	66.77±3.76	
YKL-40 (ng/mL)	-	14	61.49±3.98	0,304
	+	48	57.08±1.61	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri CerbB2 protein durumuna göre karşılaştırılmıştır. CERBB2 pozitif ve CERBB2 negatif hastalar arasında istatistiksel olarak bir anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.20.).

Çizelge 4.20. Hasta grubunda ölçülen parametrelerin CerbB2 proteini durumuna göre değerlendirilmesi

Parametre	CerbB2	N (62)	Ortalama ± SH	P
TRAIL (ng/mL)	-	42	8,59±0,66	0,223
	+	20	10,06±1,03	
DR4 (ng/mL)	-	42	6.53±1.15	0,769
	+	20	7.96±2.23	
DR5 (ng/mL)	-	42	1.49±0.13	0,335
	+	20	1.73±0.22	
uPAR (pg/mL)	-	42	189.99±15.57	0,250
	+	20	157.92±23.01	
CCL5 (ng/mL)	-	42	65.29±3.88	0,970
	+	20	65.79±5.26	
YKL-40 (ng/mL)	-	42	56.63±1.6	0,456
	+	20	61.12±3.33	

Meme kanseri hastalarında serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeylerinin Ki67 proliferasyonuna göre karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.21.).

Çizelge 4.21. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin Ki67 proliferasyonuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Ki67	N (62)	Ortalama±SH	P
TRAIL (ng/mL)	%20'den az	30	9,82±0,90	0,571
	%20'den fazla	27	8,19±0,73	
DR4 (ng/mL)	%20'den az	30	1,68±0,17	0,450
	%20'den fazla	27	1,49±0,17	
DR5 (ng/mL)	%20'den az	30	5,33±0,95	0,153
	%20'den fazla	27	8,57±2,01	
uPAR (pg/mL)	%20'den az	30	169,97±16,31	0,515
	%20'den fazla	27	187,39±21,37	
CCL5 (ng/mL)	%20'den az	30	68,00±5,40	0,484
	%20'den fazla	27	63,40±3,67	
YKL-40 (ng/mL)	%20'den az	30	58,48±2,78	0,783
	%20'den fazla	27	57,56±1,63	

Meme kanserli hastalarda serum TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeylerinin tümör boyutuna göre karşılaştırılması yapıldığında, gruplar arasında ölçülen parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.22.).

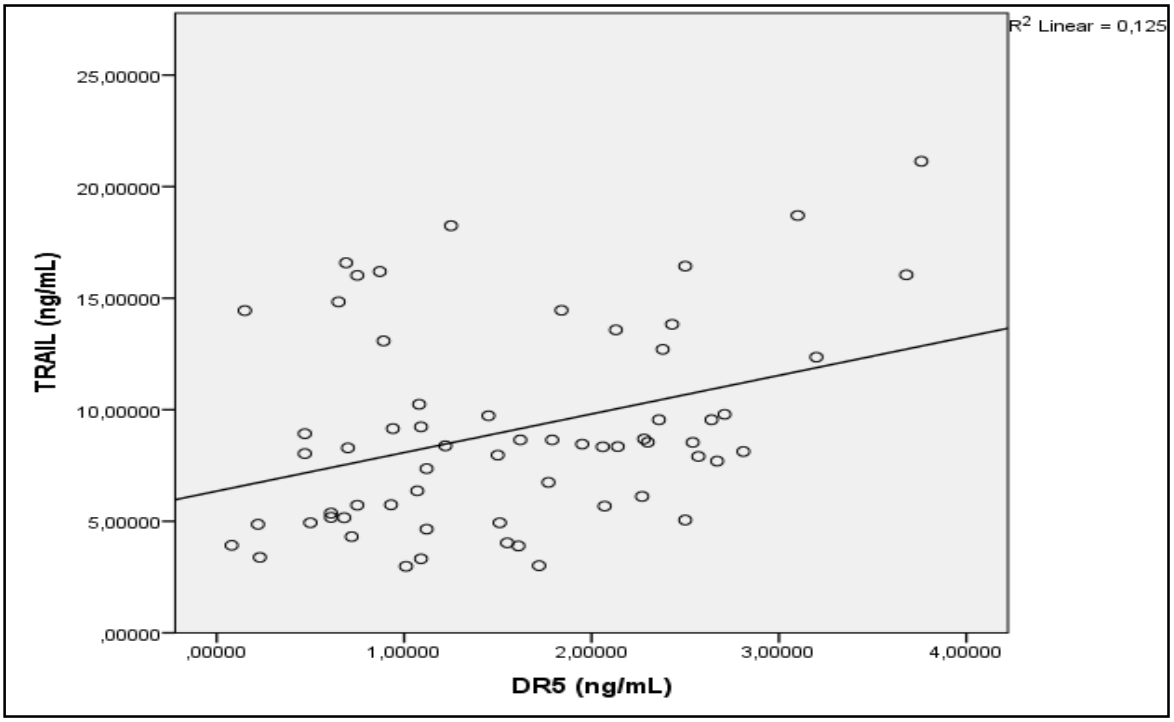
Çizelge 4.22. Meme kanseri hastalarında ölçülen parametrelerin tümör boyutuna göre değerlendirilmesi

Parametre	Tümor Boyutu	N (62)	Ortalama±SH	P
TRAIL (ng/mL)	≤2	29	8,92±0,85	0,747
	>2	25	8,51±0,76	
DR4 (ng/mL)	≤2	29	1,33±0,15	0,202
	>2	25	1,63±0,18	
DR5 (ng/mL)	≤2	29	5,73±1,08	0,438
	>2	25	7,33±1,83	
uPAR (pg/mL)	≤2	29	174,48±16,29	0,863
	>2	25	179,39±23,87	
CCL5 (ng/mL)	≤2	29	63,80±7,58	0,795
	>2	25	65,47±4,41	
YKL-40 (ng/mL)	≤2	29	60,21±2,34	0,341
	>2	25	56,91±2,52	

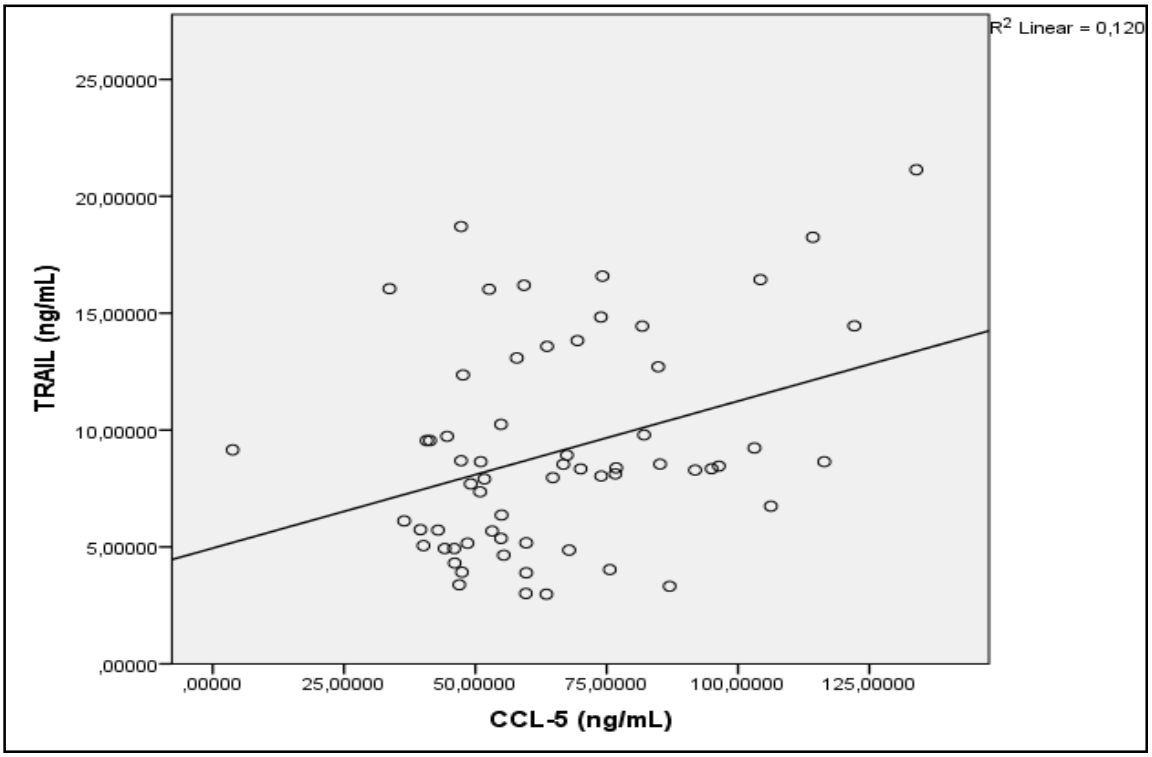
Meme kanserli hastalarda TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.23.'de verilmiştir. Hasta grubunda serum TRAIL düzeyleri ile serum DR5 düzeyleri arasında (R^2=0,125 p<0,01); serum TRAIL düzeyleri ile serum CCL5 düzeyleri arasında (R^2=0,120 p<0,01) pozitif korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla Şekil 4.7. , Şekil 4.8.).

Çizelge 4.23. Meme kanserli hasta grubunda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar

	TRAIL	DR4	DR5	uPAR	CCL5	YKL-40
TRAIL	1	-0,146	0,354**	0,087	0,347**	0,012
		0,258	0,005	0,502	0,006	0,927
DR4	-0,146	1	-0,037	0,016	0,025	0,233
	0,258		0,774	0,902	0,849	0,068
DR5	0,354**	-0,037	1	-0,217	0,116	0,027
	0,005	0,774		0,090	0,370	0,833
uPAR	0,087	0,016	-0,217	1	-0,006	0,088
	0,502	0,902	0,090		0,962	0,496
CCL5	0,347**	0,025	0,116	-0,006	1	-0,197
	0,006	0,849	0,370	0,962		0,126
YKL-40	0,012	0,233	0,027	0,088	-0,197	1
	0,927	0,068	0,833	0,496	0,126	
** *p< 0,01*						



Şekil 4.7. Hasta grubunda serum DR5 ve TRAIL düzeyleri arasındaki korelasyon

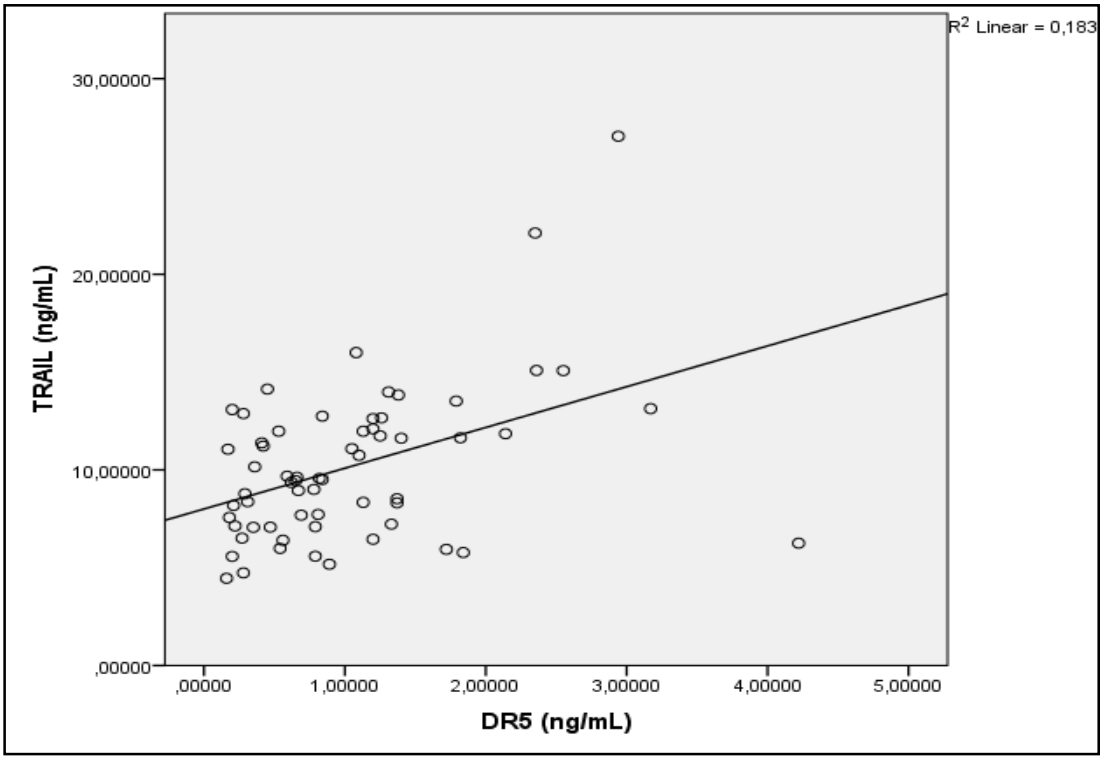


Şekil 4.8. Hasta grubunda serum TRAIL ile CCL5 düzeyleri arasındaki korelasyon

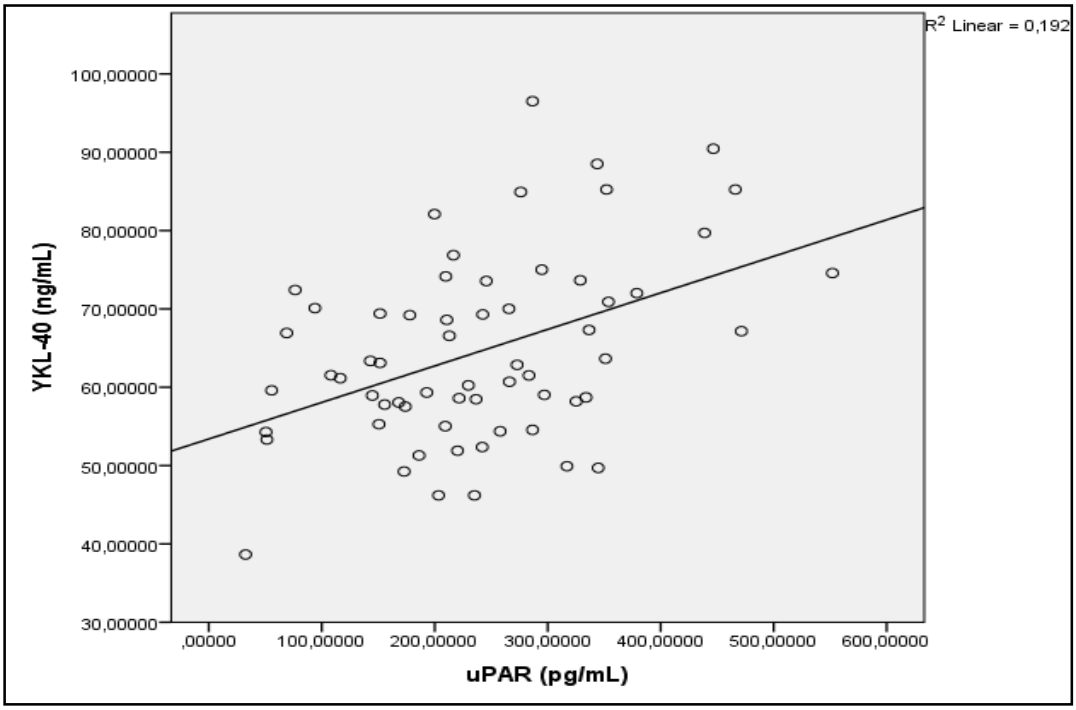
Sağlıklı kontrol grubunda TRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.24.'de verilmiştir. Kontrol grubunda serum TRAIL düzeyleri ile serum DR5 düzeyleri arasında (R^2= 0,183 , p<0,01); serum uPAR düzeyleri ile serum YKL-40 düzeyleri arasında (R^2=0,192 , p<0,01) pozitif korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla Şekil 4.9. , Şekil 4.10.).

Çizelge 4.24. Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar

	TRAIL	DR4	DR5	uPAR	CCL5	YKL-40
TRAIL	1	-0,153	0,428**	0,233	0,205	0,225
		0,236	0,001	0,068	0,110	0,079
DR4	-0,153	1	-0,108	-0,028	-0,069	0,122
	0,236		0,403	0,829	0,595	0,347
DR5	0,428**	-0,108	1	-0,135	0,207	0,075
	0,001	0,403		0,296	0,107	0,564
uPAR	0,233	-0,028	-0,135	1	0,202	0,438**
	0,068	0,829	0,296		0,116	0,000
CCL5	0,205	-0,069	0,207	0,202	1	-0,103
	0,110	0,595	0,107	0,116		0,425
YKL-40	0,225	0,122	0,075	0,438**	-0,103	1
	0,079	0,347	0,564	0,000	0,425	
** *p< 0,01*						



Şekil 4.9. Kontrol grubunda serum DR5 ve TRAIL düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.10. Kontrol grubunda serum uPAR ve YKL-40 düzeyleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

TÜİK verileri 2018 yılındaki kadın ölümlerinin %2,22'sinin malign meme neoplazmından kaynaklandığını göstermiştir. WHO ise 2020 yılında tüm dünyada 625 000 meme kanseri kaynaklı ölüm gerçekleştiğini rapor etmiştir [134]. Proliferasyon aktivasyonun devamlılığı, sınırsız replikatif aktivite gösterme, büyümeyi engelleyen sinyallerden kaçma, apopitotik aktivitedeki azalma, anjiyogenezi indükleme, invazyon ve metastazı aktive etme gibi tümör gelişimi sırasında kazanılan biyolojik değişiklikler meme kanserinin ayırıcı özellikleridir [135]. Tedavide yeni yaklaşımlardan biri apopitozun ekstrensek yolak ligandlarından olan TRAIL ve onun reseptörleri üzerinde etkili olan molekülerle ilgili araştırmalardır. Yapılan faz çalışmalarında TRAIL'e karşı direnç oluştuğu bildirilmektedir [92, 136].

Bu çalışmada meme kanseri hastalarında serum TRAIL, TRAIL reseptörleri DR4 ve DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri ile tümör boyutu, reseptör durumu, tümörün histolojik sınıflandırılması gibi prognostik parametrelerin ve risk faktörlerinin olası etkisini incelemek amaçlanmıştır. Literatürde meme kanserinde dokuda ve serumda TRAIL ve reseptörlerinin ölçüldüğü birkaç çalışma bulunmakla birlikte, meme kanseri alt tipleri dikkate alınarak yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Kanserde azalmış hücre ölümü ve artmış replikasyondan kaynaklanan bozulmuş bir denge söz konusudur. Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apopitozun ekstrensek yolak elemanlarından olan TRAIL düzeylerindeki değişim bu bozulmuş denge ile açıklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda TRAIL düzeyleri mRNA ekspresyonu olarak dokuda, plazma ve peritoneal sıvıda ölçülmüştür. Kanserde düşük serum TRAIL düzeyleri kötü prognoz ve düşük sağ kalımla ilişkili bulunmaktadır. Akut lösemide [137], renal karsinomda [10], ovaryum ve endometriyum kanserinde [8] serum TRAIL düzeylerinde anlamlı bir düşüş rapor edilirken; mesane kanserinde [138] ve metastatik kolorektal kanserde [139] serum TRAIL düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çelik ve diğerlerinin [8] 14 meme kanseri hastasının dâhil ederek yaptığı bir çalışmada, serumda TRAIL düzeyleri ölçülmüştür. Tedavi öncesinde hastalarda kontrol grubuna kıyasla düşük serum TRAIL düzeyleri tespit edilmiş ancak istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Metastatik meme kanseri hastalarına 3 aylık günde 50 mg siklofosfamid ve haftada iki kere

50 mg etopozid tedavisi uygulanmasını takiben serum TRAIL düzeyleri artış göstermiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Perik ve diğerlerinin [140] yaptığı 12 sağlıklı gönüllü ve tedavisi takip edilen 34 meme kanserli hastadan oluşan randomize klinik bir çalışmada proapopitotik proteinler olarak TNF-α ve TRAIL ile antiapopitotik proteinler olan Fas ve TNF-R2'nin plazma düzeyleri ölçülmüştür. 3 hafta aralıklarla 5 kez uygulanan 5-fluorourasil (5-FU) (500 mg/m2), epirubicin (90 mg/m2) ve siklofosfamid (500 mg/m2) (FEC) küründen ya da 4 kez alınan bu kürü takiben verilen yüksek doz siklofosfamid (1 500 mg/m2), thiotepa (120 mg/m2) ve karboplatin (400 mg/m2) (CTC) küründen oluşan tedavi protokolü sonrasında hastaların proapopitotik ve antiapopitotik protein plazma düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirtilmiştir. Yüksek doz (4 FEC+CTC) kemoterapi alan hastalarda normal doz kemoterapi (5 FEC) alan hastalara göre daha yüksek plazma TRAIL düzeyleri ölçülmüştür. Kemoterapi ile artan antiapopitotik protein düzeylerinin proteolitik yıkım ve membran eksprese reseptörlerin dolaşıma ani salınımı ile ilişkili olduğu düşünülürken; proapopitotik proteinlerin artışının sebebi anlaşılamamıştır.

İbrahim ve diğerleri [9] tarafından 124 hasta ve 150 sağlıklı kontrolde serum TRAIL düzeyleri, TRAIL reseptörlerinin gen ekspresyon profili ve apopitotik indeks değerlendirilmiştir. Hastaların serum TRAIL düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunurken, doku DR4 ile DR5 ekspresyon düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Çalışmada meme kanserinde artmış apopitotik indeks varlığına işaret edilmiş, azalan TRAIL düzeylerinin hücrelerin apopitozdan kaçmasını sağlayarak kanser oluşumu ve ilerleyişini desteklediği ileri sürülmüştür.

Sanlıoğlu ve diğerlerinin [12] TRAIL ve TRAIL reseptörlerinin ekspresyon düzeylerini ve gen tedavisi potansiyelini incelemek amacıyla invaziv duktal karsinomlu 90 meme kanseri hastasından alınan tümör dokusunda yaptığı çalışmada TRAIL ve TRAIL reseptörlerinin protein ekspresyon düzeyleri immunohistokimyasal yöntemle tayin edilmiştir. TRAIL ve TRAIL reseptörlerinin ekspresyon düzeyleri yaş, menopozal durum, lenf nodu metastazı, hormon reseptörlerinin durumu gibi hastanın klinik özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Postmenapozal dönemdeki hastalarda TRAIL'in doku protein ekspresyon düzeyi premenapozal dönemdeki düzeyine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca CerbB2+ hastalarda doku TRAIL ekspresyonunun CerbB2- hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bu tez kapsamında meme kanseri hastalarının serum TRAIL düzeyleri 9,07±0,56 ng/mL ve kontrol grubunun serum TRAIL düzeyleri 10,15±0,05 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum TRAIL düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bulgular meme [8], mesane kanseri [138] ve metastatik kolorektal [139] kanserli hastalarla yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bu tez kapsamında postmenapozal dönemdeki hastalarda ve CerbB2+ hastalarda serum TRAIL düzeyleri yüksek bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Hasta sayısının 56 olduğu CerbB2+ meme dokusunda TRAIL ekspresyon düzeylerinin arttığı çalışmada bulunan sonuçlar, bu tez kapsamında 20 kişiden oluşan CerbB2+ hastaların serumlarında ölçülen sonuçlarla uyumlu değildir [12].

Azalmış apopitozun ve artmış mutasyonun meme kanseri metastazında önemli rol oynağı ve tümörün metastaz yeteneğini karakterize ettiği belirtilmektedir [141]. Metastatik invaziv duktal karsinomda DR4 için üç ve DR5 için dört olmak üzere toplamda yedi farklı mutasyon bildirilmiştir. Diğer bir direnç gelişim mekanizması ise DR4 ve DR5'in hücre yüzeyi lokalizasyonlarının otofaji ile azalmasıdır [142]. TRAIL tedavisine karşı gelişen direnç mekanizmalarından biri DR4 ve DR5 reseptör ekspresyonunda azalma, hipermetilasyon, nokta mutasyonu ve delesyon gibi epigenetik değişimlerden kaynaklanmaktadır [143]. Kanserde DR4 ve DR5'in biyolojik sıvı ve dokudaki düzeyinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Küçük hücreli [144] ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri [145], kolorektal kanser [139] ve ovaryum kanserinde [146] yükselmiş serum DR5 düzeyleri ölçülmüştür. Safra kesesi [147] ve kolorektal [148] kanserli hastalarda DR4 ve DR5'in mRNA ekspresyon düzeylerinin tümör evresi ve derecesi ile ters bir ilişki olduğu bulunmuştur. Safra kesesi kanserinde artan mRNA ekspresyon düzeylerinin aksine dokuda protein ekspresyon düzeylerinde düşüş gözlenmiş, ancak sebebi bulunamamıştır. Erken evrede uygulanacak TRAIL reseptörü hedefli tedavilerin etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Wang ve diğerleri [149] 655 meme kanserli hastadan alınan tümör dokusu ile 90 sağlıklı meme dokusunda yaptığı çalışmada DR4 ve DR5'in ekspresyon düzeyini ölçmüş ve bu reseptörlerin prognostik değerini incelemeyi amaçlamıştır. Çalışmada, DR5'in malign örneklerde normal meme epiteline kıyasla daha fazla eksprese edildiği bulunmuştur. Araştırmacılar yüksek DR5 ekspresyonunun düşük sağ kalım ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ve DR5 ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Ligand bağlı DR5'in apopitozu indüklediği göz önüne alındığında yüksek

ekspresyon düzeylerinin azalmış sağ kalım ile ilişkili olması beklenmeyen bir sonuç olarak bildirilmiştir.

Sanlıoğlu ve diğerleri [12] tarafından invaziv duktal meme karsinomlu hastalardan alınan dokularda yapılan çalışmada TRAIL reseptörlerinin ekspresyon tayini yapılmış ve ekspresyonu en yüksek olandan düşük olana doğru sırasıyla DR4, DcR2, DR5 ve DcR1 gösterilmiştir. Çalışmada PR- ve CerbB2+ dokularda DR5 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve DR4 ekspresyonunun tümörün derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. DR4'ün invaziv duktal meme karsinomunda yüksek ekspresyon düzeylerine sahip olması ve tümör evresi ile olan ilişkisi, meme karsinojenezinde aktif rol oynadığını düşündürmüştür.

Heilmann ve diğerlerinin [150] meme kanseri hastalarından alınmış 354 tümör dokusunda yaptığı çalışmada TRAIL reseptörleri DR4, DR5 ve DcR2'nin hücre içerindeki lokalizasyonları incelenmiştir. Çekirdekte yüksek DR4 ekspresyon düzeyleri düşük tümör evresi, azalmış lenfovasküler invazyon ve azalmış lokal tümör nüksü ile; DR5'in sitoplazmadaki yüksek ekspresyon düzeyleri lenfovasküler invazyon ve düşük sağ kalımla ilişki bulunmuştur. Çalışmada çekirdek ve sitoplazmada TRAIL reseptörleri ekspresyonunun heterojen dağılımının azalmış sağ kalımla ilişkili olduğu buna karşılık homojen dağılımının iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir. DR4, DR5 ve DcR2'nin hücre içi ortak ekspresyon modellerinin belirlenmesinin, meme kanseri hastalarında risk sınıflandırması için yenilikçi bir yöntem olabileceği belirtilmiştir.

Bu tez kapsamında meme kanseri hastalarının serum DR4 ve DR5 düzeyleri sırasıyla 6,99±1,05 ng/mL ve 1,57±0,12 ng/mL ve kontrol grubunun serum DR4 ve DR5 düzeyleri sırasıyla 4,61±0,61 ng/mL ve 1,03±0,1 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hastaların DR4 ve DR5 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu tez kapsamında hem meme kanseri hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde TRAIL düzeyleri ile DR5 düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, ovaryum kanserinde yapılan çalışmada [146] serum DR4 ve DR5; akciğer [144, 145] ve kolorektal [139] kanserde yapılan çalışmalarda serum DR5 düzeylerindeki artışla uyumludur. Meme kanseri hastalarında artan DR4 ve DR5 reseptör düzeylerinin kanserin patofizyolojisine karşı apopitozda ekstrensek yolağın uyarılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

uPAR anjiyojenez, metastaz ve invazyonun düzenlenmesinde aktif rol oynayarak yüksek ekspresyonu ile kanserde kötü prognozun bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [15]. uPAR'ın DR4 ve DR5'in supresyonunu sağlayan genlerin ekspresyonunu arttırarak apopitozu inhibe ettiği bildirilmektedir. Azalan uPAR ekspresyonunun kolon kanseri hücrelerinde TRAIL aracılı apopitoza karşı duyarlılığı arttırdığı ileri sürülmüştür [16]. Meme kanseri de dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde makrofajlarda artan uPAR ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [101]. uPAR'ın fosfolipaz ile membrandan kopması sonucu oluşan ve ve kan dolaşımına salınan suPAR'ın meme kanserinde düşük sağ kalım oranı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [15, 95, 99, 100]. Servikal kanserli hastalarda gerçekleştirilen çalışmalarda [151] serum uPAR; mide ve meme kanseri çalışmalarında serum uPAR [13, 14] ve suPAR [152-154] düzeylerinin sağlıklı kontrole göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Soydinç ve diğerleri [13] meme kanseri tanısı almış 180 hasta ve 60 sağlıklı kontrolde serum ve idrar uPAR seviyelerini değerlendirmiş ve hasta grubunda uPAR düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Ayrıca lenf nodu metastazı olan hastalarda serum uPAR düzeyleri lenf nodu metastazı olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında araştırmacılar serumda yüksek uPAR düzeylerinin kötü prognozun göstergesi olabileceğini, tanı ve doğru tedavinin seçiminde önemli bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir.

Topçu ve diğerlerinin [14] 65 meme kanserli hasta ve 25 sağlıklı kontrolü dâhil ederek yaptığı bir çalışmada hasta grubunda serum uPAR düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mastektomi operasyonu geçiren ve epirubisin/adriamisin (EC/AC) ve FEC kemoterapisi alan hastalarda serum uPAR düzeylerinde artış olmakla birlikte bu farklılığın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar uPAR'ın kanser metastaz riskini belirlemede, tümör nüksünü takip etmede, kemoterapiye verilecek cevabın tahmininde ve diagnostik amaçlı kullanılabileceğini düşünmüşlerdir.

Bu tez kapsamında serum uPAR düzeyleri hasta grubunda 179.64±12.93 pg/mL ve kontrol grubunda 240.09±14.15 pg/mL olarak ölçülmüştür. Hastaların serum uPAR düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derece düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç servikal [151] ve meme kanseri [13, 14] hastalarında uPAR düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile çelişkilidir. Metastatik hasta içermeyen çalışma grubumuzdaki

düşük serum uPAR düzeyleri, kanser dokusunda biriken uPAR 'ın metastatik evrede lenfatik sistem üzerinden kana salınması ile açıklanabilir.

Tümör hücreleri tarafından salgılanan kemokinler büyüme faktörleri gibi davranarak metastazı, anjiyogenezi ve immünosupresif mikroçevre oluşumunu indüklemektedir [106, 107]. CCL5'in reseptörü olan CCR5 ile birlikte T lenfosit hücre hattında ve insan T hücrelerinde apopitozu indüklediği bildirilmiştir [111]. Mide [18] ve ovaryum [19] kanserinde yapılan çalışmalarda hastaların serum CCL5 düzeylerinde sağlıklı kontrole göre anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalarda artan serum CCL5 düzeylerinin kanserin evresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Mikroarray veri tabanlarından elde edilen bilgiler ışığında CCL5 ekspresyonunun HER-2 zengin ve bazal benzeri meme kanseri alt tiplerinde diğer alt tiplere kıyasla önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [112]. Artmış serum TRAIL düzeylerinin CCL5 bağımlı inflamasyon ve restenozdan koruyacağı düşünülmektedir [91].

Smeets ve diğerleri [115] tarafından 238 meme kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada plazma ve serumda CCL5 düzeyleri ölçülmüştür. Lenf nodu pozitif hastalarda CCL5 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği ve lenf nodu evresi ile artış gösterdiği, fakat bu farklılığın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada serum CCL5'in artan tümör boyutu ile artış gösterdiği bulunmuştur. CCL5 düzeylerinin lenf nodu pozitif, lenfovasküler invazyon gösteren ve multifokal tümör varlığı olan hastalarda yükseldiği, bununla birlikte anlamlı bir farklılığın bulunmadığı belirtilmiştir.

Levina ve diğerlerinin [6] meme kanserinin TRAIL'e duyarlı olan MCF-7 hücre hattında yaptığı çalışmada TRAIL tedavisinin apopitoz ve proliferasyon üzerine olan etkisi incelenmiştir. 1 ng/mL TRAIL ile muamele edilen hücre hattında proliferasyon tetiklenirken, 10 ve 100 ng/mL ile apopitozun indüklendiği bulunmuştur. Artan TRAIL dozları ile CCL2 ve CCL5 salınımının arttığı görülmüştür. Hücre hattına uygulanan rekombinant IL-8'in ve CCL5'in TRAIL aracılı apopitozdan koruduğu bildirilmiştir. Yüksek dozlarda TRAIL'in kendi etkisini azaltan otokrin ve parakrin faktörlerin üretimini arttırabileceği düşünülmüştür.

Svensson ve diğerlerinin [108] meme kanserli hastalardan alınan dokularda ve MCF-7 ve MDA-MD-231 hücre hatlarında yapıtığı bir çalışmada östrojen bağımlı kemokin ekspresyonu incelenmiştir. Çalışmada ER+ meme kanseri dokusunda üretilen yüksek

ekstrasellüler CCL5 düzeyleri tümör ilişki makrofajların infiltrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Makrofajlar ve meme kanseri hücrelerinin birlikte kültür edildiği hücre hattında tamoksifen tedavisinin CCL2 ve CCL5 düzeylerini azaltarak makrofaj influksunu engellendiği bildirilmiştir.

Bu tez kapsamında serum CCL5 düzeyleri hasta grubunda 65,45±3,1 ng/mL ve kontrol grubunda 57,89±1,9 ng/mL olarak ölçülmüştür. Meme kanseri hastalarda CCL5 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuç meme [20] , mide [18] ve ovaryum [19] kanserinde artan CCL5 düzeyleri olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu değildir. Bu tez kapsamında Grade 3 hastalarda serum CCL5 düzeyleri iyi diferansiye olmuş Grade 1 hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup, mide kanseri [18] hastalarında yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlarla çelişmektedir. TRAIL ile CCL5 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunan bu tez kapsamında elde edilen bu sonuç Levina ve arkadaşlarının [6] TRAIL'in CCL5 üretimini indüklediği hipotezini desteklemektedir.

YKL-40 proliferasyon, farklılaşma, anjiyojenezi indükleme ve dokunun rejenerasyonunu sağlamada aktif rol oynamaktadır [23]. Bunların yanı sıra YKL-40'ın RAGE üzerinden apopitozu güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmektedir [24, 25]. YKL-40 ile muamele edilen BEAS-2B hücre hattında apopitotik aktivitenin azaldığını ve hücre göçünün arttığını gösteren çalışma mevcuttur [47]. Meme [26], mide [155], ovaryum [120] ve akciğer [156] kanserinde yapılan çalışmalarda hastaların serum YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre arttığı bildirilmektedir.

Johansen ve diğerleri [26] tarafından uzak metastazı olmayan 271 meme kanserli ve 63 sağlıklı kadının dahil olduğu çalışmada operasyon öncesi serum YKL-40 düzeyleri ölçülerek hastalıksız ve genel sağ kalım analizleri yapılmıştır. Çalışmada YKL-40 düzeylerinin hasta grubunda, ayrıca postmenapozal ve 50 yaşın üstündeki hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek YKL-40 düzeylerine sahip hastaların daha kısa hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalıma sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmada lenf nodu pozitif hastalarda YKL-40'ın arttığını ve bunun meme kanseri agresifliğini gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar yüksek YKL-40 düzeylerinin kötü prognoz ve düşük sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Yamaç ve diğerlerinin [27] uzak metastazı olmayan ileri evre meme kanserli 45 hasta ve 20 sağlıklı kontrolde yaptığı bir çalışmada hasta grubunda serum YKL-40 düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Tümör boyutu 2 cm'den büyük ve lenf nodu pozitif hastalarda düşük miktarda artış gösteren YKL-40'ın küçük örneklem boyutu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada YKL-40 düzeylerinin prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğine ve daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğuna vurgu yapılmıştır.

Shao ve diğerleri [28] invaziv kanser, duktal karsinom *in situ* ve sağlıklı dokularda immunohistokimyasal yöntemle YKL-40 ekspresyon düzeyini ölçmüştür. Çalışmada YKL-40 boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre 1 ile 6 arasında skorlanmış ve düşük, orta, yüksek boyanma olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Araştırmacılar duktal karsinom *in situ*da YKL-40 ekspresyon düzeyi düşük bulunmuştur. YKL-40 ekspresyon düzeyinin tümör boyutu ile pozitif ER ve PR ekspresyonu ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. YKL-40'ın meme kanserinin diagnoz ve prognozunu belirlemede kullanılabileceği ve potansiyel bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir.

Bu tez kapsamında serum YKL-40 düzeyleri hasta grubunda 58,08±1,53 ng/mL ve kontrol grubunda 64,6±1,51 ng/mL olarak ölçülmüştür. Bu tez kapsamında hastalarda YKL-40 düzeyleri kontrol grubuna anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bulgular meme [26], mide [155], ovaryum [120], akciğer [156] kanserinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla çelişkilidir. Anjiyojenezde görev alan ve mitokondri aracılı apopitozu engelleyen YKL-40 düzeylerinin azalması meme kanserinde apopitoza giden yolu destekliyor görünmektedir. Ayrıca meme [26] ve mide [155], kanserinde yapılan çalışmalarda 50 yaş üstü bireylerde artan YKL-40 düzeyleri rapor edilirken, bu tez kapsamında 50 yaş altı hastalarda YKL-40 düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gazi Hastanesi Genel Cerrahi servisine başvuran yeni teşhis konmuş ve tedavi almamış meme kanserli 62 hasta ve kontrol grubu olarak dışlama kriterlerini sağlayan 62 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma gruplarının hormon Reseptör durumu, tümör boyutu ve moleküler ve tümör alt tipi gibi karakterizasyonu Gazi Hastanesinde yapılmıştır. Serumda sTRAIL, DR4, DR5, uPAR, CCL5 ve YKL-40 düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi araştırma laboratuvarlarında ölçülmüştür. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- Serum TRAIL düzeyleri bakımından meme kanseri hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır.
- Serum DR4 ve DR5 düzeyleri meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artmıştır.
- Serum uPAR düzeyleri meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur.
- Serum CCL5 düzeyleri bakımından meme kanseri hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında bir farklılık bulunmamıştır.
- Serum CCL5 düzeyleri Grade 1 hastalarda Grade 3 hastalara göre artmıştır.
- Serum YKL-40 düzeyleri meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.
- 50 yaş altı meme kanseri hastalarında serum YKL-40 düzeyleri 50 yaş üstü meme kanseri hastalarına göre yüksek bulunmuştur.
- Menapoz öncesi meme kanseri hastalarında serum YKL-40 düzeyleri menapoz sonrası dönemdeki hastalara göre yüksek bulunmuştur.
- TRAIL ile DR5 arasında meme kanseri hastalarda ve kontrollerde doğrusal bir ilişki bulunmuştur.
- TRAIL ile CCL5 arasında meme kanseri hastalarında doğrusal bir ilişki bulunmuştur.

Dünyada en yaygın kanser türlerinden biri olan meme kanserinde bozulmuş apopitoz karsinojeneze katkı sağlayan temel mekanizmalar biridir. Ekstrensek apopitotik yolak elemanlarından olan TRAIL ligandı ve DR4 ve DR5 ölüm reseptörlerinin kanser

patolojisindeki rolü son yıllarda yapılan çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Kanserde immün mikroçevre oluşumunu indükleyen CCL5, metastaz ve anjiyojenezi tetikleyen uPAR ve YKL-40 meme kanserinin patojenezinde ve prognozunda rol oynamaktadır.

Sonuç olarak meme kanserinde apopitotik yolak elemanları serum TRAIL, DR4, DR5, antiapopitotik proteinlerden YKL-40, uPAR ve proliferatif kemokinlerden CCL5 düzeylerinin birlikte incelendiği bu çalışma literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır. Meme kanserinde serum DR4 ve DR5 düzeylerinin artışı ölüm reseptörü aracılı apopitozun indüklendiği hipotezini destekler niteliktedir. Daha geniş popülasyonlarla metastatik meme kanserini de içeren TRAIL ve reseptörler ekspresyonlarının yapılacağı klinik çalışmalarla ekstrensek apopitotik yolağın meme kanseri oluşum mekanizmasındaki olası etkisinin aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca meme kanseri alt tiplerinde TRAIL'e karşı direnç oluşumunun karakterizasyonunun yapılması tedavi protokollerini geliştirmeye katkı sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. İnternet: Who (2021). Breast Cancer. Web: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer adresinden 1 Nisan 2021 'de alınmıştır.
2. Gültekin, N., Karaoğlu, K., ve Küçükateş, E. (2008). Hücrede Apoptoz Ve Sağ Kalım Mekanizmalarının Keşfedilmesi Ve Yeni Potansiyel Tedavi Stratejileri. ***Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi***, 36(2), 120-130.
3. Kadam, C. Y. and Abhang, S. A. (2016). Apoptosis Markers in Breast Cancer Therapy. G. S. Makowski (Eds),*Advances Clinical Chemistry*.Elsevier, 143-193.
4. Scott, W. L. and Athena, W. L. (2000). Apoptosis in Cancer. ***Carcinogenesis***, 21(3), 485–495.
5. Jan, R. and Chaudhry, G. E. (2019). Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. ***Advanced Pharmaceutical Bulletin***, 9(2), 205-218.
6. Levina, V., Marrangoni, A. M., Demarco, R., Gorelik, E., and Lokshin, A. E. (2008). Multiple Effects of Trail in Human Carcinoma Cells: Induction of Apoptosis, Senescence, Proliferation, and Cytokine Production. ***Experimental Cell Research***, 314(7), 1605-1616.
7. Parton, M., Dowsett, M., and Smith, I. (2001). Studies of Apoptosis in Breast Cancer. ***British Medical Journal***, 322(7301), 1528-1532.
8. Çelik, B., Yalçın, A. D., Genç, G. E., ve Gümüşlü, S. (2015). Proteomics Pattern of Peritoneal Sapo-2l but Not Cd200 (Ox-2) as a Possible Screening Biomarker for Metastatic Ovarian, Endometrial and Breast Carcinoma. ***Journal of Balkan Union of Oncology***, 1(20), 280-286.
9. Ibrahim, F. A. R., Abouelenein, M. S., Sakr, O. S. A., Ahmed, S. S., Zaher, E. R., and Feky, S. E. e. (2019). Trail and Trail Receptors as Prognostic Markers in Breast Cancer Patients. ***American Journal of Molecular Biology***, 9(4), 204-217.
10. Toiyama, D., Takaha, N., Shinnoh, M., Ueda, T., Kimura, Y., Nakamura, T., Hongo, F., Mikami, K., Kamoi, K., Kawauchi, A., and Miki, T. (2013). Significance of Serum Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand as a Prognostic Biomarker for Renal Cell Carcinoma. ***Molecular and Clinical Oncology***, 1(1), 69-74.
11. Liabeuf, S., Barreto, D. V., Barreto, F. C., Chasseraud, M., Brazier, M., Choukroun, G., Kamel, S., and Massy, Z. A. (2010). The Circulating Soluble Trail Is a Negative Marker for Inflammation Inversely Associated with the Mortality Risk in Chronic Kidney Disease Patients. ***Nephrology Dialysis Transplantation***, 25(8), 2596-2602.
12. Şanlioglu, A. D., Korcum, A. F., Pestereli, E., Erdoğan, G., Karaveli, S., Savaş, B., Griffith, T. S., ve Şanlioglu, S. (2007). Trail Death Receptor-4 Expression Positively Correlates with the Tumor Grade in Breast Cancer Patients with Invasive Ductal Carcinoma. ***International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics***, 69(3), 716-723.
13. Soydinç, H. O., Duranyıldız, D., Güney, N., Derin, D., ve Yasasever, V. (2012). Utility of Serum and Urine Upar Levels for Diagnosis of Breast Cancer. ***Asian Pacific Journal of Cancer Prevention***, 13(6), 2887-2889.

14. Topçu, T. O., Özdemir, F., Kavgacı, H., Günaldı, M., Koçoğlu, H., İmamoglu, G. I., Menteşe, A., Yaman, S. O., Örem, A., ve Aydın, F. (2018). The Clinical Importance of Serum Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Carbonic Anhydrase Ix Levels and the Effect of Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy on These Biomarkers in Breast Cancer. ***Journal of Cancer Research Therapy***, 14(3), 608-613.

15. Montuori, N., Pesapane, A., Rossi, F. W., Giudice, V., Paulis, A. D., Selleri, C., and Ragno, P. (2016). Urokinase Type Plasminogen Activator Receptor (Upar) as a New Therapeutic Target in Cancer. ***Translational Medicine***, 15(3), 15-21.

16. Li, X., Wu, B., Chen, L., Ju, Y., Li, C., and Meng, S. (2017). Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Inhibits Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer through Mir-1720a Suppression of Death Receptors 4 and 5. ***Oncotarget***, 8(51), 88645-88657.

17. Subramanian, R., Gondi, C. S., Lakka, S. S., Jutla, A., and Rao, J. S. (2006). Sirna-Mediated Simultaneous Downregulation of Upa and Its Receptor Inhibits Angiogenesis and Invasiveness Triggering Apoptosis in Breast Cancer Cells. ***International Journal of Oncology***, 4(28), 831–839.

18. Wang, T., Wei, Y., Tian, L., Song, H., Ma, Y., Yao, Q., Feng, M., Wang, Y., Gao, M., and Xue, Y. (2016). C-C Motif Chemokine Ligand 5 (Ccl5) Levels in Gastric Cancer Patient Sera Predict Occult Peritoneal Metastasis and a Poorer Prognosis. ***International Journal of Surgery***, 32(1), 136-142.

19. Tsukishiro, S., Suzumori, N., Nishikawa, H., Arakawa, A., and Suzumori, K. (2006). Elevated Serum Rantes Levels in Patients with Ovarian Cancer Correlate with the Extent of the Disorder. ***Gynecologic Oncology***, 102(3), 542-545.

20. Fujimoto, Y., Inoue, N., Morimoto, K., Watanabe, T., Hirota, S., Imamura, M., Matsushita, Y., Katagiri, T., Okamura, H., and Miyoshi, Y. (2020). Significant Association between High Serum Ccl5 Levels and Better Disease-Free Survival of Patients with Early Breast Cancer. ***Cancer Science***, 111(1), 209-218.

21. Velasco-Vela´Zquez, M., Xolalpa, W., and Pestell, R. G. (2014). The Potential to Target Ccl5/Ccr5 in Breast Cancer. ***Expert Opinion Therapy Targets***, 11(18), 1-11.

22. Soria, G. and Ben-Baruch, A. (2008). The Inflammatory Chemokines Ccl2 and Ccl5 in Breast Cancer. ***Cancer Letters***, 267(2), 271-285.

23. Shahy, E. M., Taha, M. M., and Ibrahim, K. S. (2020). Assessment of Ykl-40, Lipid Profile, Antioxidant Status, and Some Trace Elements in Benign and Malignant Breast Proliferation. ***Molecular Biology Reports***, 47(9), 6973-6982.

24. Lee, C. G., Hartl, D., Lee, G. R., Koller, B., Matsuura, H., Da Silva, C. A., Sohn, M. H., Cohn, L., Homer, R. J., Kozhich, A. A., Humbles, A., Kearley, J., Coyle, A., Chupp, G., Reed, J., Flavell, R. A., and Elias, J. A. (2009). Role of Breast Regression Protein 39 (Brp-39)/Chitinase 3-Like-1 in Th2 and Il-13-Induced Tissue Responses and Apoptosis. ***Journal of Experimental Medicine***, 206(5), 1149-1166.

25. Wang, S., Hu, M., Qian, Y., Jiang, Z., Shen, L., Fu, L., and Hu, Y. (2020). Chi3l1 in the Pathophysiology and Diagnosis of Liver Diseases. ***Biomedicine & Pharmacotherapy***, 131(110680), 1-6.

26. Julia S. Johansen, I. J. C., Rikke Riisbro, Michael Greenall,ChenHan, Paul A. Price, Kenneth Smith, Nils Brünner, and Adrian L. Harris (2003). High Serum Ykl-40 Levels in Patients with Primary Breast Cancer Is Related to Short Recurrence Free Survival. ***Breast Cancer Research and Treatment***, 80(2003), 15-21.

27. Yamaç, D., Öztürk, B., Coşkun, U., Tekin, E., Sancak, B., Yıldız, R., ve Atalay, C. (2008). Serum Ykl-40 Levels as a Prognostic Factor in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. ***Advances in Therapy***, 25(8), 801-809.

28. Shao, R., Cao, Q. J., Arenas, R. B., Bigelow, C., Bentley, B., and Yan, W. (2011). Breast Cancer Expression of Ykl-40 Correlates with Tumour Grade, Poor Differentiation, and Other Cancer Markers. ***British Journal of Cancer***, 105(8), 1203-1209.

29. Ellis, H. and Mahadevan, V. (2013). Anatomy and Physiology of the Breast. ***Surgery (Oxford)***, 31(1), 11-14.

30. Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., and Khan, A. U. (2017). Awareness and Current Knowledge of Breast Cancer. ***Biological Research***, 50(33), 33.

31. İnternet: Rivard, A. B., Galarza-Paez, L., and Peterson, D. C.(2019) *Anatomy, Thorax, Breast*. Web:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547666/?report=reader adresinden 18 Kasım 2020'de alınmıştır.

32. İnternet: Mskcc.(2021) *Anatomy of the Breast*. Web:https://www.mskcc.org/cancer-care/types/breast/anatomy-breast adresinden 1 Nisan 2021 'de alınmıştır.

33. İnternet: Cdc (2020). What Are the Risk Factors for Breast Cancer? Web: https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm adresinden 24 Kasım 2020 'de alınmıştır.

34. Karacan, R. ve Kılıçkan, Z. (2016). Türkiye'de Kanser Hastalığının Bütçeye Getirdiği Yük Bakımından Tarama Ve Tedavi Edici Sağlık Harcamalarının Karşılaştırılması. ***Finans Politik & Ekonomik Yorumlar***, 53(613), 45-52.

35. Özbaş, S., Boylu, Ş., ve Soyder, A. (2012). Meme Kanserinde Risk Faktörleri. V. Özmen, Cantürk, Z., Güler, N., Koyuncu, A., Çelik, V., Kapkaç, M., Müslümanoğlu, M., ve Utkan, Z. (Eds), *Meme Hastalıkları Kitabı*.Ostim:Güneş Tıp Kitabevleri, 151-158.

36. Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H. (2019). Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in the World. ***Breast Cancer***, 11(2019), 151-164.

37. Koçak, S., Çelik, L., Özbaş, S., Sak, S. D., Tükün, A., ve Yalçın, B. (2011). Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi Ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsesus Raporu. ***Meme Sagligi Dergisi***, 7(2), 47-67.

38. Singletary, S. E. (2003). Rating the Risk Factors for Breast Cancer. ***Annuals of Surgery***, 237(4), 474-482.

39. Çapanoğlu, G. ve Bakar, E. (2018). Meme Kanseri Ve Meme Kanseri Metastazında Rol Oynayan Prognostik Faktörler. ***Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi***, 3(2), 40-48.

40. Stolnicu, S. (2018). Prognostic and Predictive Factors in Breast Carcinoma. S. Stolnicu and Alvarado-Cabrero, I. (Eds),*Practical Atlas of Breast Pathology*.Cham:Springer, 327-356.

41. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., and Farahmand, L. (2020). Breast Cancer: Biology, Biomarkers, and Treatments. ***International Immunopharmacology***, 84(106535), 1-12.

42. Cooper, G. (2000). *The Cell: A Molecular Approach (2nd edition)*.Sunderland: Sinauer Associates, 15.

43. Bundred, N. J. (2001). Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. ***Cancer Treatment Reviews***, 27(3), 137-142.

44. Watkins, E. J. (2019). Overview of Breast Cancer. ***Journal of the American Academy of Physician Assistants***, 32(10), 13-17.

45. Sezgin, V. C., Göker, E., Karabulut, B., Şanli, U. A., Sanal, S., Özdemir, N., ve Uslu, R. (2003). Meme Kanserindek Ki-67 Ekspresyonu Ve Diğer Prognostik Faktörler Ile İlişkisi. ***Ege Tıp Dergisi***, 42(3), 173-177.

46. Karabulut, B., Göker, E., Sezgin, V. C., Özdemir, N., Şanlı, U. A., Sanal, S., ve Uslu, R. (2003). Meme Kanserinde Cerbb2 Ekspresyonu Ile Diğer Prognostik Faktörler Arasında İlişki Var Mı ? ***Ege Tıp Dergisi***, 42(3), 161-165.

47. Ünçel, M., Aköz, G., Yıldırım, Z., Pişkin, G., Değirmenci, M., Solakoğlu Kahraman, D., Ayaz, D., Akbulut, G., ve Diniz, G. (2015). Evaluation of Clinicopathological Features of Breast Cancer According to the Molecular Subtypes. ***Journal of Tepecik Education and Research Hospital***,

48. Taherian-Fard, A., Srihari, S., and Ragan, M. A. (2015). Breast Cancer Classification: Linking Molecular Mechanisms to Disease Prognosis. ***Brifings in Bioinformatics***, 16(3), 461-474.

49. İlvan, Ş. (2006). Meme Karsinomu Patolojisi. ***Meme Kanseri Sempozyum Dizisi***, 54(2006), 65 - 71.

50. Gabriel N. Hortobagyi, James L. Connolly, Carl J. D'orsi, S. B. E., Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald L. , David J. Winchester , and Giuliano, A. (2018). Breast. M. B. Amin, Edge, S., Greene, F., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., Balch, C. M., Winchester, D. P., Asare, E. A., Madera, M., Gress, D. M., and Meyer, L. R. (Eds),*Ajcc Cancer Staging Manual*.Chicago:Springer International Publishing, 589-636.

51. Karabulut Gul, S., Oruc, A. F., ve Mayadagli, A. (2013). Ductal Carcinoma Insitu. ***The Journal of Kartal Training and Research Hospital***, 24(2), 130-135.

52. Öztop, İ. (2005). Duktal Karsinoma İn Situ. ***International Journal of Hematology and Oncology***, 15(4), 219-228.

53. Cengiz, A. (2006). İn Situ Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi. ***Meme Kanseri Sempozyum Dizisi***, 54(2006), 79 - 85.

54. Mccart Reed, A. E., Kutasovic, J. R., Lakhani, S. R., and Simpson, P. T. (2015). Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Morphology, Biomarkers and 'Omics. ***Breast Cancer Research***, 17(12), 1-11.

55. Provenzano, E., Ulaner, G. A., and Chin, S. F. (2018). Molecular Classification of Breast Cancer. ***PET Clinics***, 13(3), 325-338.

56. Yeo, S. K. and Guan, J. L. (2017). Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? ***Trends Cancer***, 3(11), 753-760.

57. D'arcy, M. S. (2019). Cell Death: A Review of the Major Forms of Apoptosis, Necrosis and Autophagy. ***Cell Biology International***, 43(6), 582-592.

58. Nirmala, J. G. and Lopus, M. (2020). Cell Death Mechanisms in Eukaryotes. ***Cell Biology and Toxicology***, 36(2), 145-164.

59. Yazıcı, P., Alizadehshargh, S., ve Akdoğan, G. G. (2009). Apopitoz Düzenleyici Moleküller, Hastalıklarla İlişkisi Ve Apopitozu Saptama Yöntemleri. ***Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences***, 29(6), 1677-1687.

60. Kartlaşmış, K., Kökbaş, U., ve Kayrın, L. (2016). Apoptozisin Biyokimyası. ***Arşiv Kaynak Tarama Dergisi***, 25(1), 52-68.

61. Akşit, H. ve Bildik, A. (2008). Apoptozis. ***Yeni Yüzyıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi***, 19(1), 55-63.

62. Öniz, H. (2004). Apoptoz Ölmeye Yatmak. ***SSK Tepecik Hastanesi Dergisi***, 14(1), 1-20.

63. Voss, A. K. and Strasser, A. (2020). The Essentials of Developmental Apoptosis [Version 1; Peer Review: 3 Approved]. ***F1000Research***, 9(148), 1-12.

64. Kültürsay, H. ve Kayıkçıoğlu, M. (2002). Apoptozis Ve Kardiyovasküler Hastalıklar. ***Anadolu Kardiyoloji Dergisi***, 4(2002), 323-329.

65. Tompkinsa, K. D. and Thorburnb, A. (2019). Regulation of Apoptosis by Autophagy to Enhance Cancer Therapy. ***Yale Journal Of Biology And Medicine***, 2019(92), 707-718.

66. Matsuura, K., Canfield, K., Feng, W., and Kurokawa, M. (2016). Metabolic Regulation of Apoptosis in Cancer. ***International Review of Cell and Molecular Biology***, 327(2016), 43-87.

67. İnternet: Akhtar, F. and Bokhari, S. R. A.(2021) *Apoptosis*. StatPearls. Web:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762996 adresinden 12 Aralık 2020'de alınmıştır.

68. Carneiro, B. A. and El-Deiry, W. S. (2020). Targeting Apoptosis in Cancer Therapy. ***Nature Reviews Clinical Oncology***, 17(7), 395-417.

69. Galluzzi, L., Kepp, O., and Kroemer, G. (2014). Pathophysiology of Cancer Cell Death. J. E. Niederhuber, Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., and Tepper, J. E. (Eds),*Abeloff's Clinical Oncology*.Philadelphia:69-77.

70. Wu, H., Medeiros, L. J., and Young, K. H. (2018). Apoptosis Signaling and Bcl-2 Pathways Provide Opportunities for Novel Targeted Therapeutic Strategies in Hematologic Malignances. ***Blood Review***, 32(1), 8-28.

71. Ukrainskaya, V. M., Stepanov, A. V., Gabibov, A. G., Glagoleva, I. S., Knorre, V. D., and Jr., B. A. A. (2017). Death Receptors New Opportunities in Cancer Therapy. ***Acta Naturae***, 9(3), 55-63.

72. Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. ***Toxicologic Pathology***, 35(4), 495-516.

73. Trapani, J. A. and Smyth, M. J. (2002). Functional Significance of the Perforin/Granzyme Cell Death Pathway. ***Nature Reviews Immunology***, 2(10), 735-747.

74. Ayaşlıoğlu, E. ve Özcan, A. G. (2003). Apopitoz: İnfeksiyon Hastalıkları Patogenezindeki Yeri. ***Flora Dergisi***, 8(4), 262-270.

75. Coşkun, G. ve Özgür, H. (2011). Apoptoz Ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. ***Arşiv Kaynak Tarama Dergisi***, 20 (3), 145-158.

76. Miguel, D., Lemke, J., Anel, A., Walczak, H., and Martinez-Lostao, L. (2016). Onto Better Trails for Cancer Treatment. ***Cell Death Differentiation***, 23(5), 733-747.

77. Ion, G. N. D., Nitulescu, G. M., and Popescu, C. I. (2019). Targeting Trail. ***Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, 29(18), 2527-2534.

78. Shepard, B. D. and Badley, A. D. (2009). The Biology of Trail and the Role of Trail-Based Therapeutics in Infectious Diseases. ***Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry***, 8(2), 87-101.

79. Zhu, J., Zhou, Q., and Tan, S. (2016). Targeting Mirnas Associated with Surface Expression of Death Receptors to Modulate Trail Resistance in Breast Cancer. ***Cancer Letters***, 383(2), 154-160.

80. Li, B., Russell, S. J., Compaan, D. M., Totpal, K., Marsters, S. A., Ashkenazi, A., Cochran, A. G., Hymowitz, S. G., and Sidhu, S. S. (2006). Activation of the Proapoptotic Death Receptor Dr5 by Oligomeric Peptide and Antibody Agonists. ***Journal of Molecular Biology***, 361(3), 522-536.

81. Zhang, Y. and Zhang, B. (2008). Trail Resistance of Breast Cancer Cells Is Associated with Constitutive Endocytosis of Death Receptors 4 and 5. ***Molecular Cancer Research***, 6(12), 1861-1871.

82. Bandyopadhyay, S., Zhan, R., Wang, Y., Pai, S. K., Hirota, S., Hosobe, S., Takano, Y., Saito, K., Furuta, E., Iiizumi, M., Mohinta, S., Watabe, M., Chalfant, C., and Watabe, K. (2006). Mechanism of Apoptosis Induced by the Inhibition of Fatty Acid Synthase in Breast Cancer Cells. ***Cancer Research***, 66(11), 5934-5940.

83. Dubuisson, A. and Micheau, O. (2017). Antibodies and Derivatives Targeting Dr4 and Dr5 for Cancer Therapy. ***Antibodies (Basel)***, 6(4), 1-32.

84. Ashkenazi, A., Holland, P., and Eckhardt, S. G. (2008). Ligand-Based Targeting of Apoptosis in Cancer: The Potential of Recombinant Human Apoptosis Ligand 2/Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (Rhapo2l/Trail). ***Journal of Clinical Oncology***, 26(21), 3621-3630.

85. Yang, A., Wilson, N. S., and Ashkenazi, A. (2010). Proapoptotic Dr4 and Dr5 Signaling in Cancer Cells: Toward Clinical Translation. ***Current Opinion in Cell Biology***, 22(6), 837-844.

86. Xu, X., Lai, Y., and Hua, Z. C. (2019). Apoptosis and Apoptotic Body: Disease Message and Therapeutic Target Potentials. ***Bioscience Reports***, 39(1), 1-17.

87. Sarıoğlu, S. ve Ataman, Ş. (2003). Apopitoz. ***Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi***, 3(1), 37-44.

88. Leblanc, H. N. and Ashkenazi, A. (2003). Apo2l/Trail and Its Death and Decoy Receptors. ***Cell Death and Differentiation***, 10(1), 66-75.

89. Chaemsaithong, P., Romero, R., Korzeniewski, S. J., Schwartz, A. G., Stampalija, T., Dong, Z., Yeo, L., Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., and Chaiworapongsa, T. (2013). Soluble Trail in Normal Pregnancy and Acute Pyelonephritis: A Potential Explanation for the Susceptibility of Pregnant Women to Microbial Products and Infection. ***Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine***, 26(16), 1568-1575.

90. Henry, C. M. and Martin, S. J. (2017). Caspase-8 Acts in a Non-Enzymatic Role as a Scaffold for Assembly of a Pro-Inflammatory "Faddosome" Complex Upon Trail Stimulation. ***Molecular Cell***, 65(4), 715-729.

91. Satoh, D., Inami, N., Shimazu, T., Kajiura, T., Yamada, K., Iwasaka, T., and Nomura, S. (2010). Soluble Trail Prevents Rantes-Dependent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease. ***The Journal of Thrombosis and Thrombolysis***, 29(4), 471-476.

92. Wajant, H. (2019). Molecular Mode of Action of Trail Receptor Agonists-Common Principles and Their Translational Exploitation. ***Cancers (Basel)***, 11(7), 1-26.

93. Takeda, K., Hayakawa, Y., Smyth, M. J., Kayagaki, N., Yamaguchi, N., Kakuta, S., Iwakura, Y., Yagita, H., and Okumura, K. (2001). Involvement of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosisinducing Ligand in Surveillance of Tumor Metastasis by Liver Natural Killer Cells. ***Nature Medicine***, 7(1), 94-100.

94. Rahman, M., Pumphrey, J. G., and Lipkowitz, S. (2009). The Trail to Targeted Therapy of Breast Cancer. ***Advances in Cancer Research***, 103(2009), 43-73.

95. Brunner, N., Nielsen, H. J. R., Hamers, M., Christensen, I. J., Thorlacius-Ussing, O., and Stephens, R. W. (1999). The Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Blood from Healthy Individuals and Patients with Cancer. ***Acta Pathologica, Microbiologica ve Immunologica Scandinavica***, 1(107), 160-167.

96. Pierga, J. Y., Bonneton, C., Magdelenat, H., Vincent-Salomon, A., Nos, C., Boudou, E., Pouillart, P., Thiery, J. P., and Cremoux, P. (2005). Real-Time Quantitative Pcr Determination of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (Upar) Expression of Isolated Micrometastatic Cells from Bone Marrow of Breast Cancer Patients. ***International Journal of Cancer***, 114(2), 291-298.

97. Thuno, M., Macho, B., and Eugen-Olsen, J. (2009). Supar: The Molecular Crystal Ball. ***Disease Markers***, 27(3), 157-172.

98. Hamie, L., Daoud, G., Nemer, G., Nammour, T., El Chediak, A., Uthman, I. W., Kibbi, A. G., Eid, A., and Kurban, M. (2018). Supar, an Emerging Biomarker in Kidney and Inflammatory Diseases. ***Postgraduate Medical Journal***, 94(1115), 517-524.

99. Noh, H., Hong, S., and Huang, S. (2013). Role of Urokinase Receptor in Tumor Progression and Development. ***Theranostics***, 3(7), 487-495.

100. Liu, K. L., Fan, J. H., and Wu, J. (2017). Prognostic Role of Circulating Soluble Upar in Various Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. ***Clinical Laboratory***, 63(5), 871-880.

101. Mazar, A. P. (2001). The Urokinase Plasminogen Activator Receptor (Upar) as a Target for the Diagnosis and Therapy of Cancer. ***Anti-Cancer Drugs***, 5(12), 387-400.

102. Mahmood, N., Mihalcioiu, C., and Rabbani, S. A. (2018). Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (Upa) and Its Receptor (Upar): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. ***Frontiers in Oncology***, 8(24), 1-21.

103. Larry, C., Borish, M. D., and Steinke, J. W. (2003). Cytokines and Chemokines. ***Journal of Allergy Clinical Immunology***, 111(2), 460-475.

104. Çıtak, F. E., Çıtak, E. Ç., ve Karadeniz, C. (2002). Kemokinler Ve Hastalıklardaki Yeri. ***Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi***, 22(2002), 210-216.

105. Walens, A., Dimarco, A. V., Lupo, R., Kroger, B. R., Damrauer, J. S., and Alvarez, J. V. (2019). Ccl5 Promotes Breast Cancer Recurrence through Macrophage Recruitment in Residual Tumors. ***Elife***, 8(1), 1-26.

106. Chow, M. T. and Luster, A. D. (2014). Chemokines in Cancer. ***Cancer Immunology Research***, 2(12), 1125-1131.

107. Aldinucci, D. and Colombatti, A. (2014). The Inflammatory Chemokine Ccl5 and Cancer Progression. ***Mediators Inflammatuar***, 2014(292376.

108. Svensson, S., Abrahamsson, A., Rodriguez, G. V., Olsson, A. K., Jensen, L., Cao, Y., and Dabrosin, C. (2015). Ccl2 and Ccl5 Are Novel Therapeutic Targets for Estrogen-Dependent Breast Cancer. ***Clinical Cancer Research***, 21(16), 3794-3805.

109. Palacios-Arreola, M. I., Nava-Castro, K. E., Castro, J. I., Garcia-Zepeda, E., Carrero, J. C., and Morales-Montor, J. (2014). The Role of Chemokines in Breast Cancer Pathology and Its Possible Use as Therapeutic Targets. ***Journal of Immunology Research***, 2014(849720), 1-8.

110. Çağlar, M. ve Kansu, E. (2004). Kemokinler, Kemokin Reseptörleri Ve İnflamasyon. ***Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi***, 18(2), 164-168.

111. Murooka, T. T., Wong, M. M., Rahbar, R., Majchrzak-Kita, B., Proudfoot, A. E., and Fish, E. N. (2006). Ccl5-Ccr5-Mediated Apoptosis in T Cells: Requirement for Glycosaminoglycan Binding and Ccl5 Aggregation. ***The Journal of Biologycal Chemistry***, 281(35), 25184-25194.

112. Velasco-Velazquez, M., Jiao, X., De La Fuente, M., Pestell, T. G., Ertel, A., Lisanti, M. P., and Pestell, R. G. (2012). Ccr5 Antagonist Blocks Metastasis of Basal Breast Cancer Cells. ***Cancer Research***, 72(15), 3839-3850.

113. Yaal-Hahoshen, N., Shina, S., Leider-Trejo, L., Barnea, I., Shabtai, E. L., Azenshtein, E., Greenberg, I., Keydar, I., and Ben-Baruch, A. (2006). The Chemokine Ccl5 as a Potential Prognostic Factor Predicting Disease Progression in Stage Ii Breast Cancer Patients. ***Clinical Cancer Research***, 12(15), 4474-4480.

114. Lv, D., Zhang, Y., Kim, H. J., Zhang, L., and Ma, X. (2013). Ccl5 as a Potential Immunotherapeutic Target in Triple-Negative Breast Cancer. ***Cellular & Molecular Immunology***, 10(4), 303-310.

115. Smeets, A., Brouwers, B., Hatse, S., Laenen, A., Paridaens, R., Floris, G., Wildiers, H., and Christiaens, M.-R. (2013). Circulating Ccl5 Levels in Patients with Breast Cancer: Is There a Correlation with Lymph Node Metastasis? ***ISRN Immunology***, 2013(453561), 1-5.

116. Milletli Sezgin, F. ve Nar, R. (2019). Bruselloz Hastalarında Serum Ykl-40 Düzeylerinin Belirlenmesi. ***Turkish Journal of Clinics and Laboratory***, 10(3), 335-339.

117. Tang, H., Fang, Z., Sun, Y., Li, B., Shi, Z., Chen, J., Zhang, T., and Xiu, Q. (2010). Ykl-40 in Asthmatic Patients, and Its Correlations with Exacerbation, Eosinophils and Immunoglobulin E. ***European Respiratory Journal***, 35(4), 757-760.

118. Johansen, J. S., Jensen, B. V., Roslind, A., Nielsen, D., and Price, P. A. (2006). Serum Ykl-40, a New Prognostic Biomarker in Cancer Patients? ***Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention***, 15(2), 194-202.

119. James, A. J., Reinius, L. E., Verhoek, M., Gomes, A., Kupczyk, M., Hammar, U., Ono, J., Ohta, S., Izuhara, K., Bel, E., Kere, J., Soderhall, C., Dahlen, B., Boot, R. G., Dahlen, S. E., and Consortium, B. (2016). Increased Ykl-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, 193(2), 131-142.

120. Dupont, J., Tanwar, M. K., Thaler, H. T., Fleisher, M., Kauff, N., Hensley, M. L., Sabbatini, P., Anderson, S., Aghajanian, C., Holland, E. C., and Spriggs, D. R. (2004). Early Detection and Prognosis of Ovarian Cancer Using Serum Ykl-40. ***Journal of Clinical Oncology***, 22(16), 3330-3339.

121. Julia S. Johansen1, I. J. C., Rikke Riisbro2, Michael Greenall3,ChenHan4, Paul A. Price5, Kenneth Smith4, Nils Brünner2,6, and Adrian L. Harris4 (2003). High Serum Ykl-40 Levels in Patients with Primary Breast Cancer Is Related to Short Recurrence Free Survival. ***Breast Cancer Research and Treatment***,

122. Kahramanoğlu, I., Tokgözoglu, N., Turan, H., Sal, V., Şimşek, G., Gelişgen, R., Bese, T., Demirkıran, F., Arvas, M., ve Uzun, H. (2018). Ykl-40 in the Diagnosis, Prediction of Prognosis, and Platinum Sensitivity in Serous Epithelial Ovarian Cancer. ***Turkish Journal Of Obstetrics And Gynecology***, 15(3), 177-181.

123. Cintin, C., Johansen, J. S., Christensen, I. J., Price, P. A., Sorensen, S., and Nielsen, H. J. (1999). Serum Ykl-40 and Colorectal Cancer. ***British Journal of Cancer***, 79(9/10), 1494-1499.

124. Olfat, S., Yasser, N., Moataz, K., Ziad, G., and Ahmed, E. (2014). Chitinase-3-Like Protein1 (Ykl-40) as Biomarker in Serum of Egyptian Breast Cancer Females. ***Biochemistry & Analytical Biochemistry***, 3(2), 1-6.

125. Shao, R. (2013). Ykl-40 Acts as an Angiogenic Factor to Promote Tumor Angiogenesis. ***Frontiers in Physiology***, 4(122), 1-9.

126. Guan, R., Lin, R., Jin, R., Lu, L., Liu, X., Hu, S., and Sun, L. (2020). Chitinase-Like Protein Ykl-40 Regulates Human Bronchial Epithelial Cells Proliferation, Apoptosis, and Migration through Tgf-Beta1/Smads Pathway. ***Human Experimental Toxicology***, 39(4), 451-463.

127. Duronio, V. (2008). The Life of a Cell: Apoptosis Regulation by the Pi3k/Pkb Pathway. ***Biochemical Journal***, 415(3), 333-344.

128. Bodmer, J.-L., Meier, P., Tschopp, J., and Schneider, P. (2000). Cysteine 230 Is Essential for the Structure and Activity of the Cytotoxic Ligand Trail. ***The Journal of Biological Chemistry***, 275(20632-20637.

129. Pan, G., O'rourke, K., Chinnaiyan, A. M., Gentz, R., Ebner, R., Ni, J., and Dixit, V. M. (1997). The Receptor for the Cytotoxic Ligand Trail. ***Science***, 276(5309), 111-113.

130. Screaton, G. R., Mongkolsapaya, J., Xu, X. N., Cowper, A. E., Mcmichael, A. J., and Bell, J. I. (1997). Trick2, a New Alternatively Spliced Receptor That Transduces the Cytotoxic Signal from Trail. ***Curr Biol***, 7(9), 693-696.

131. Rønne, E., Pappot, H., Grøndahl-Hansen, J., Høyer-Hansen, G., Plesner, T., Hansen, N. E., and Danø, K. (1995). The Receptor for Urokinase Plasminogen Activator Is Present in Plasma from Healthy Donors and Elevated in Patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. ***British journal of haematology***, 89(3), 576-581.

132. Ogłodek, E. A., Szota, A. M., Moś, D. M., Araszkiewicz, A., and Szromek, A. R. (2015). Serum Concentrations of Chemokines (Ccl-5 and Cxcl-12), Chemokine Receptors (Ccr-5 and Cxcr-4), and Il-6 in Patients with Posttraumatic Stress Disorder and Avoidant Personality Disorder. ***Pharmacology Report***, 67(6), 1251-1258.

133. Renkema, G. H., Boot, R. G., Muijsers, A. O., Donker-Koopman, W. E., and Aerts, J. M. F. G. (1995). Purification and Characterization of Human Chitotriosidase, a Novel Member of the Chitinase Family of Proteins (∗). ***Journal of Biological Chemistry***, 270(5), 2198-2202.

134. İnternet: Tüik (2019). Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. Web: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626 adresinden 10 Aralık 2020 'de alınmıştır.

135. Hanahan, D. and Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. ***Cell***, 144(5), 646-674.

136. Hendriks, D., Choi, G., Bruyn, M., Wiersma, V. R., and Bremer, E. (2017). Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches. L. Galluzzi (Eds),*International Review of Cell and Molecular Biology*.Academic Press, 289-383.

137. Haytoglu, Z., Karagün, B., Antmen, B., Şaşmaz, İ., ve Kılınç, Y. (2015). Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Serum Tümör Nekroze Edici Faktör (Tnf) İlişkili Apopitoz İndükleyici Proteinin (Trail) Prognostik Önemi. ***Cukurova Medical Journal***, 4(40), 774-781.

138. Ben Bahria-Sediki, I., Chebil, M., Sampaio, C., Martel-Frachet, V., Cherif, M., Zermani, R., Rammeh, S., Ben Ammar Gaaied, A., and Bettaieb, A. (2018). Prognostic Value of Soluble Death Receptor Ligands in Patients with Transitional Cell Carcinoma of Bladder. ***Urologia Internationalis***, 100(4), 476-484.

139. Yıldız, R., Benekli, M., Büyükberber, S., Kaya, A. O., Öztürk, B., Yaman, E., Berk, V., Coşkun, U., Yamaç, D., Sancak, B., ve Üner, A. (2010). The Effect of Bevacizumab on Serum Soluble Fas/Fasl and Trail and Its Receptors (Dr4 and Dr5) in Metastatic Colorectal Cancer. ***Journal of Cancer Research and Clinical Oncology***, 136(10), 1471-1476.

140. Perik, P. J., Van Der Graaf, W. T., De Vries, E. G., Boomsma, F., Messerschmidt, J., Van Veldhuisen, D. J., Sleijfer, D. T., and Gietema, J. A. (2006). Circulating Apoptotic Proteins Are Increased in Long-Term Disease-Free Breast Cancer Survivors. ***Acta Oncologica***, 45(2), 175-183.

141. Shin, M. S., Kim, H. S., Lee, S. H., Park, W. S., Kim, S. Y., Park, J. Y., Lee, J. H., Lee, S. K., Lee, S. N., Jung, S. S., Han, J. Y., Kim, H., Lee, J. Y., and Yoo, N. J. (2001). Mutations of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand Receptor 1 (Trail-R1) and Receptor 2 (Trail-R2) Genes in Metastatic Breast Cancers. ***Cancer Research***, 61(2001), 4942–4946.

142. Sharma, A. and Almasan, A. (2018). Autophagy as a Mechanism of Apo2l/Trail Resistance. ***Cancer Biology & Therapy***, 19(9), 755-762.

143. Dimberg, L. Y., Anderson, C. K., Camidge, R., Behbakht, K., Thorburn, A., and Ford, H. L. (2013). On the Trail to Successful Cancer Therapy? Predicting and Counteracting Resistance against Trail-Based Therapeutics. ***Oncogene***, 32(11), 1341-1350.

144. Wan, Z., Zhang, X., Yu, X., and Hou, Y. (2019). Prognostic Significance of Serum Soluble Dr5 Levels in Small-Cell Lung Cancer. ***International Journal of Medical Sciences***, 16(3), 403-408.

145. Yu, X., Du, J., Zhai, C., Zhang, J., Li, G., Dong, W., Xu, D., Liu, F., Liu, Z., Tian, Y., Song, M., Ju, Y., and Li, B. (2014). Clinical Significance of Serum Soluble Death Receptor 5 Concentration in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ***Oncology Letter***, 8(3), 1333-1339.

146. Mielczarek-Palacz, A., Sikora, J., and Kondera-Anasz, Z. (2017). Assessment of Concentrations of Strail Ligand and Its Receptors Strail-R1 and Strail-R2 - Markers Monitoring the Course of the Extrinsic Pathway of Apoptosis Induction: Potential Application in Ovarian Cancer Diagnostics. ***Archives of Medical Science***, 13(3), 624-628.

147. Singh, D., Prasad, C. B., Biswas, D., Tewari, M., Kar, A. G., Ansari, M. A., Singh, S., and Narayan, G. (2020). Trail Receptors Are Differentially Regulated and Clinically Significant in Gallbladder Cancer. ***Pathology***, 52(3), 348-358.

148. Devetzi, M., Kosmidou, V., Vlassi, M., Perysinakis, I., Aggeli, C., Choreftaki, T., Zografos, G. N., and Pintzas, A. (2016). Death Receptor 5 (Dr5) and a 5-Gene Apoptotic Biomarker Panel with Significant Differential Diagnostic Potential in Colorectal Cancer. ***Science Report***, 6(36532), 1-14.

149. Wang, T. T. Y. and Jeng, J. (2000). Coordinated Regulation of Two Trail-R2killerdr5 Mrna Isoforms by DNA Damaging Agents, Serum and 17β B B-Estradiol in Human Breast Cancer Cells. ***Breast Cancer Research and Treatment***, 61(2000), 87–96.

150. Heilmann, T., Vondung, F., Borzikowsky, C., Szymczak, S., Kruger, S., Alkatout, I., Wenners, A., Bauer, M., Klapper, W., Rocken, C., Maass, N., Von Karstedt, S., Schem, C., and Trauzold, A. (2019). Heterogeneous Intracellular Trail-Receptor Distribution Predicts Poor Outcome in Breast Cancer Patients. ***Journal of Molecular Medicine***, 97(8), 1155-1167.

151. Jing, J., Zheng, S., Han, C., Du, L., Guo, Y., and Wang, P. (2012). Evaluating the Value of Upar of Serum and Tissue on Patients with Cervical Cancer. ***Journal of Clinical Laboratory Analysis***, 26(1), 16-21.

152. Nijziel, M. R., Oerle, R. V., Hellenbrand, Pampus, E. C. M. V., Hillen, H. F. P., and K, K. H. (2002). The Prognostic Value of the Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (S-Upar) in Plasma of Breast Cancer Patients with and without Metastatic Disease. ***Journal of Thrombosis and Haemostasis***, 5(1), 982-986.

153. Riisbro, R., Christensen, I. J., Piironen, T., Greenall, M., Larsen, B., Stephens, R. W., Han, C., Hoyer-Hansen, G., Smith, K., Brunner, N., and Harris, A. L. (2002). Prognostic Significance of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Serum and Cytosol of Tumor Tissue from Patients with Primary Breast Cancer. ***Clinical Cancer Research***, 8(5), 1132-1141.

154. Fidan, E., Mentese, A., Ozdemir, F., Deger, O., Kavgaci, H., Caner Karahan, S., ve Aydin, F. (2013). Diagnostic and Prognostic Significance of Ca Ix and Supar in Gastric Cancer. ***Medical Oncology***, 30(2), 540.

155. Itik, V., Kemik, O., Kemik, A., Dulger, A. C., Sumer, A., Soyoral, Y. U., Begenik, H., Purisa, S., ve Kotan, C. (2011). Serum Ykl-40 Levels in Patients with Gastric Cancer. ***Biomarkers in Cancer***, 3(2011), 25-30.

156. Çiledag, A., Akın Kabalak, P., Çelik, G., Demir, N., Yüksel, C., Koycu, G., Gökmen Oztuna, D., Rad, A. Y., Kaya, A., Kutlay, H., Savaş, I., ve Numanoğlu, N. (2018). High Serum Ykl-40 Level Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Lung Cancer. ***Tüberküloz ve Toraks***, 66(4), 273-279.

EKLER

EK-1. Aydınlatılmış gönüllü olur formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR"
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Meme Kanserinde sTRAIL, TRAIL Reseptörleri DR4 ve DR5, Apopitoz Ilişkili Diğer Parametrelerin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırıcının Adı:
Diğer Araştırıcıların Adı:

Destekleyici (varsa):

"Meme Kanserinde sTRAIL, TRAIL Reseptörleri DR4 ve DR5, Apopitoz Ilişkili Diğer Parametrelerin Değerlendirilmesi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde meme kanserinin görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında, sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Meme kanseri teşhisi konulmuş fakat tedaviye başlanmamış hastalarda serumda sTRAIL, TRAIL reseptörleri DR4 ve DR5, kaspaz-8, suPAR, CHOP, CCL2, IL-8 düzeyleri ölçülecektir ve kanser ilerleyişiyle ilişki kurulmaya çalışılacaktır.
- Çalışma kapsamında meme kanseri teşhisi konmuş 50 hastadan ve herhangi bir hastalığı olmayan 50 sağlıklı kişiden kan örneği alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışma ölçümü ELISA yöntemi ile gerçekleştirilecektir.
- Araştırmanın süresi 24 ay olarak planlanmaktadır.
- Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda sTRAIL, TRAIL reseptörleri DR4 ve DR5, kaspaz-8, suPAR, CHOP, CCL2, IL-8 düzeylerinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

EK-1. (devam) Aydınlatılmış gönüllü olur formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?
Araştırma kapsamında sizden sadece kan örneği alınacaktır. Bu sebeple herhangi bir risk veya rahatsızlık söz konusu değildir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?
Bu çalışma ile elde edilecek sonuçlar ile meme kanserinde olası riski ortaya koymak ve uygulanacak tedavi seçeneklerine yön vermek adına yeni ufuklar açılması beklenmektedir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.
Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :
GÖREVİ :
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda, tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

EK-1. (devam) Aydınlatılmış gönüllü olur formu

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER *ALMAYACAKTIR.*

EK-2. Anket formu

HASTA ANKET FORMU

Adı Soyadı:……. Katılımcı TC No:…….

Adres:……
……

Tel (ev): 0……/…… Tel (cep): 0……/…….....

GENEL BİLGİLER

1. Yaş:……..
2. Boy (cm):……..
3. Vücut Ağırlığı(kg):……
4. Hangi dönemdesiniz ? Menopoz öncesi ( ) Menopoz sonrası ( )
5. İlk adet görme yaşı ?.....

6. Menopoza girme yaşınız nedir (Menopoz sonrası dönemdeyseniz) ?.....

7. Menopoz sonrası hormon tedavisi aldınız mı ? Evet ( ) Hayır ( )

8. Öğrenim durumu (süre/yıl….)

-Okuryazarlık ( )
-İlköğretim( )
-Lise ve dengi ( )
-Üniversite( )
-Lisansüstü( ) a) Yüksek lisans ( ) b) Doktora ( )

9. Kullandığınız ilaç var mı ? a) Var ( ) b) Yok ( )

Var ise ne kullanıyorsunuz ?.....

12. Ailede kronik hastalık öyküsü varsa kimde ?.....

13. Ailede meme kanseri öyküsü var mı ? a) Var( ) b)Yok( )

14. Ailede meme kanseri öyküsü varsa kimde ve yaşı (tanı aldığı yaş)? .....

15. Doğum sayısı (canlı doğan çocuk sayısı):……

16. Ölü doğum yaptınız mı ? Evet ( ) Hayır ( )

17. İlk doğum yaptığınız yaş:…….

18. Alkol tüketiyor musunuz ? Evet ( ) Hayır ( )

19. Sigara kullanıyor musunuz ? Evet ( ) Hayır ( )

Evet ise sıklığı (Günde kaç adet?): …….

21. 24 saatlik fiziksel aktivite kaydına göre, fiziksel aktivite düzeyi nedir ?

Dinlenme ( ) Çok hafif aktivite ( ) Hafif aktivite ( )

Orta aktivite ( ) Ağır aktivite ( )

22. Önceden meme kanseri hakkında bir bilginiz var mıydı ? Evet ( ) Hayır ( )

EK-2. (devam) Anket formu

23. Düzenli olarak mamografi yaptırıyor musunuz ? Evet ( ) Hayır ( )

24. Son mamografi tarihiniz nedir ? (ay/yıl) ……..

25. Başvuru şikayetiniz nedir ? ……

Eklemek istediğiniz başka bir bilgi varsa lütfen yazınız:……

EK-3. Etik kurul raporu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Meme kanserinde sTRAIL, TRAIL Reseptörleri DR4 ve DR5, Apopitoz İlişkili Diğer Parametrelerin Değerlendirilmesi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Bireysel araştırma projesi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.11.2019	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	20.11.2019	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		**Açıklama**
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: **Toplantı tarihi: 09.12.2019**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***		**İmza**
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anest. ve Rea. AD. Farmako. Bl.Dr.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

EK-3. (devam) Etik kurul raporu

Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. İlyas OKUR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Çocuk Sağ. ve Hast AD Ç.Met. Bes BD	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr.Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hasan BOSTANCI ÜYE	Genel Cerrahi AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Murat UÇAR ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr.Öğr.Üyesi A.Meltem SEVGİLİ ÜYE	Tıbbi Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Araş.Gör.Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İ. Nükhet EKŞİ UYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı , adı : DEMİRDÖĞEN, Kader Kübra

Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derecesi	**Eğitim Birimi**	**Mezuniyet Tarihi**
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü	
	Biyokimya (ECZ.) ABD.	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	
	Eczacılık Bölümü	2018
Lise	Konya Atatürk Anadolu Lisesi	2012

İş Deneyimi

Yıl	**Çalıştığı Yer**	**Görev**
2017	Vitamin Eczanesi / KONYA	Stajyer

Yabancı Dil

İngilizce (İyi seviye)

Yayınlar

1. Demirdöğen, K. K., TAŞKAN, T., Noori, F., KURUKAHVECİOĞLU, O., & GÖNENÇ, A., (2020). Serum TRAIL ve DR5 düzeylerinin meme kanseri hastalarında değerlendirilmesi. 31. Ulusal Biyokimya Kongresi (UBK 2020) (Sanal Kongre), Ankara, Turkey

Hobiler

Sulu boya resim yapmak

GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...