

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA “TIMP-1”, “HA” VE  
“SPARC” DÜZEYLERİ**

**CEREN TİLGEN YASASEVER**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. DERYA DURANYILDIZ**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI  
KANSER BİYOKİMYASI PROGRAMI**

**İSTANBUL-2014**

## TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı  
Kanser Biyokimyası Programında Ceren TİLGEN YASASEVER tarafından hazırlanan  
Meme Kanseri Hastalarda TIMP-1, HA ve SPARC Düzeyleri başlıklı Yüksek Lisans  
tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

18 / 06 / 2014

### Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

1.Prof.Dr.Nejat DALAY-İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü/ Temel Onkoloji ABD

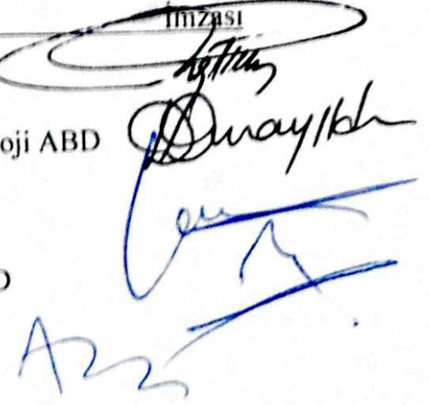
2.Prof.Dr.Derya DURANYILDIZ-İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü/ Temel Onkoloji ABD

3.Prof.Dr.Uğur GEZER-İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü/ Temel Onkoloji ABD

4.Doç.Dr.Merdan FAYDA-İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji ABD

5.Prof.Dr.FARUK TAŞ-İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji ABD

İmzası



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**BİYOLOG Ceren TİLGEN YASASEVER**

## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Burada yüksek lisans yapma olanağı sağlayan Onkoloji Enstitü Müdürümüz **Sn. Prof. Dr. Ahmet KİZİR**'e, Anabilim Dalı Başkanımız **Sn. Prof. Dr. Nejat DALAY**'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm desteklerini yanımda hissettiğim, her zaman, her konuda yanımda olan, beni en doğru şekilde yönlendiren sevgili hocam, tez danışmanım **Sn. Prof. Dr. Derya DURANYILDIZ**'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak eğitimime büyük katkı sağlayan, daima desteğini hissettiren, her konuda yardımcı olan sevgili hocam **Sn. Prof. Dr. Vildan YASASEVER**'e,

Bana meme kanseri hastalarına ait serum materyallerinin sağlanmasında çok büyük destek veren **Sn. Doç. Dr. Merdan FAYDA**'ya ve tez çalışmam boyunca her konuda destek olup yardımlarını esirgemeyen **Sn. Prof. Dr. Nakiye ÖZTÜRK**'e,

Tez çalışmam süresince anlayışlarını esirgemeyen laboratuardaki tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle de tüm yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve deneylerim esnasında beni yalnız bırakmayan arkadaşlarım **Dr. Hilal Oğuz SOYDİNÇ**'e, **Msc. Murat SERİLMEZ**, **Msc. Elif Bilgin**, **Biyokimyager Ece AKŞİT**'e ve desteğini hep hissettiğim **Türkan FERADOĞLU**'na,

Hiçbir zaman benden desteklerini esirgemeyen sevgili **ANNEM**, **BABAM**, **AĞABEYİM** ve **EŞİM**e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29459

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İİV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İİX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MEME VE YAPISI .....	2
2.1.1. Lob .....	2
2.1.2. Lobulus, Terminal Duktus Lobüler Ünite (TDLU) .....	2
2.1.3. Duktus Sistemi .....	3
2.1.4. Meme başı, Areola, Deri .....	3
2.2. MEME KANSERİ PATOLOJİSİ .....	4
2.2.1. Lobüler karsinoma in situ (LCIS).....	4
2.2.2. Duktal karsinoma in situ (DCIS) .....	4
2.3. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ .....	4
2.4. MEME KANSERİNDE TANI.....	6
2.4.1. Klinik Meme Muayenesi (KMM).....	6
2.4.2. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM) .....	6
2.4.3. Mamografi.....	6
2.4.4. Biyokimyasal Parametreler .....	7
2.5. MEME KANSERİNDE PROGNOStİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER.....	8
2.6. TNM EVRELEME SİSTEMİ .....	8
2.7. MEME KANSERİNDE TEDAVİ .....	11
2.7.1. Meme Koruyucu Cerrahi ve mastektomi Sonrası Adjuvan Radyoterapi.....	12



2.7.2. Meme Kanserinde Radyoterapi.....	12
2.7.3. Meme Kanserinde İlaçların Yeri.....	12
2.8. EKSTRASELLÜLER MATRİKS (ECM).....	13
2.8. 1. Matriks Metalloproteinazlar (MMP).....	13
2.8.1.1 TIMP-1 (Doku Matriks Metalloproteinaz inhibitörü-1) .....	14
2.8.2. Hyaluronik Asit (Hyaluronan, HA).....	16
2.8.3. SPARC (Secreted protein acidic and rich in cystein) .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler.....	20
3.2. ELISA Yöntemi .....	20
3.3. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	20
3.3.1. TIMP-1Elisa kit (Invitrogen, USA) .....	20
3.3.2. HA Elisa kit (R&D Systems Minneapolis, USA).....	21
3.3.3 SPARC Elisa kit (R&D Systems Minneapolis, USA).....	21
3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler .....	21
3.5. Testlerin Yapılışı.....	22
3.5.1. TIMP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi .....	22
3.5.2. HA Seviyelerinin Belirlenmesi .....	24
3.5.3. SPARC Seviyelerinin Belirlenmesi .....	27
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler .....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA .....	41
KAYNAKLAR .....	47
FORMLAR .....	55
ETİK KURUL KARARI .....	59
ÖZGEÇMİŞ .....	62

**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 4-1: Gruplara ait serum aritmetik ort, std sapma, ortanca, min ve max değerleri	33
Tablo4-2: Meme kanserli hastalarda metastaz, tümör patolojisi ve c-erbB-2 değişkenlerine ait veriler.....	34
Tablo 4-3: Testlere ait istatistiksel anlamlılıklar (p değerleri) .....	38
Tablo 4-4: Testlere ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri.....	39



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Meme yapısı .....	3
Şekil 3-1: ELISA yönteminin esası .....	20
Şekil 3-2: TIMP-1 yönteminin akım şeması.....	23
Şekil 3-3: TIMP-1'in standart eğri grafiği .....	24
Şekil 3-4:HA yönteminin akış şeması .....	26
Şekil 3-5: HA'nın standart eğri grafiği .....	27
Şekil 3-6: SPARC yönteminin akış şeması.....	29
Şekil 3-7:SPARC'ın standart eğri grafiği .....	30
Şekil 4-1: Gruplara ait serum TIMP-1 dağılımı.....	35
Şekil 4-2: Gruplara ait serum HA dağılımı.....	36
Şekil 4-3: Gruplara ait serum SPARC dağılımı.....	37
Şekil 4-4: TIMP-1, HA ve SPARC testleri için ROC eğrisi.....	40

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- KMM: Klinik Meme Muayenesi  
KKMM: Kendi Kendine Meme Muayenesi  
CEA: Carcinoembryonic Antigen  
TPA: Tissue Polypeptide Antigen  
CA 15-3: Cancer Antigen 15-3  
ECM: Ekstrasellüler Matriks  
MMP: Matriks Metalloproteinaz  
TIMP-1: Doku Matriks Metalloproteinaz İnhibitörü-1  
HA: Hyaluronik Asit  
SPARC: Asidik ve Sisteince Zengin Salgılanmış Protein  
TDLU: Terminal Duktus Lobüler Ünite  
LCIS: Lobüler Karsinoma İn Situ  
DCIS: Duktal Karsinom İn Situ  
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme  
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi  
CA 549: Cancer Antigen 549  
BCM: Meme Kanseri Müsin Antijeni  
MSA: Memeli Serum Antijeni  
CA 27.29: Cancer Antigen 27.29  
ER: Östrojen Reseptörü  
PR: Progesteron Reseptörü  
AJCC: American Joint Committee on Cancer  
RT: Radyoterapi  
KT: Kemoterapi  
HT: Hormonoterapi  
RM: Radikal Mastektomi  
MRM: Modifiye Radikal Mastektomi  
TM: Total Mastektomi

FAK: Fokal Adezyon Kinaz

PI-3 kinaz: Fosfotidilinositol-3 kinaz

RHAMM: Receptor for HA-Mediated Mobility

HAase: Hyaluronidaz

BM-40: Basement membran protein

PDGF: Plakellet Kaynaklı Büyüme Faktörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TGF- $\beta$ : Transforme Edici Büyüme Faktörü  $\beta$

bFGF: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

VEGFR: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ROC: Receiver Operating Characteristic

AUC: Area Under Curve

MBCS: Metastatik Meme Kanseri Skoru

## ÖZET

Tilgen Yasasever C. Meme Kanserli Hastalarda “TIMP-1”, “HA” ve “SPARC” Düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2014.

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör tipidir. Bu kanserin dönem teşhisinde; klinik meme muayenesi (KMM), kendi kendine meme muayenesi (KKMM), mamografi yöntemleri ve karsinoembriyonik antijen (CEA), doku polipeptit antijeni (TPA), kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) gibi biyokimyasal parametreler önemlidir. Ekstrasellüler matriks (ECM) elemanları tümör invazyon ve metastazında rol oynayan önemli moleküllerdir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır. Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) çeşitli hücre tiplerinden eksprese edilir, birçok doku ve vücut sıvısında bulunur. TIMP’lerin MMP’leri inhibe etme aktivitesinin tümör oluşumu sürecinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Bir ECM komponenti olan Hyaluronik asit (HA), hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimiyle ve hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenlemesiyle sinyal molekülü olarak davranan glikozaminoglikan polimeridir. HA, tümör oluşumunda önemli bir yere sahiptir. SPARC (Asidik ve sisteince zengin salgılanmış protein), kalsiyum bağlayan glikoprotein yapısındaki bir matrisellüler moleküldür. SPARC, hücreler ile ECM arasında etkileşime imkân sağlar. SPARC’ın tümör oluşumu ve kemik metastazı gibi biyolojik süreçlerde önemli olduğu bilinmektedir. Planlamış olduğumuz bu çalışmada meme kanserli hastaların tanı ve tedavisinde önemli olabileceğini düşündüğümüz HA, SPARC ve TIMP-1 serum değerleri çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile belirlendi. Aynı parametreler sağlıklı kontrol grubunun serum değerleri ile karşılaştırıldı. Kanserli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek sonuçlar elde edildi. Çalışmamız literatürde meme kanserli hastaların serum örneklerinde bu üç molekülün bir arada araştırıldığı ilk çalışmadır. SPARC’ın tek başına kullanımının da yeterli ve faydalı olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, TIMP-1, HA, SPARC, Tümör belirleyiciler

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 29459

## ABSTRACT

Tilgen Yasasever C. "TIMP-1", "HA" and "SPARC" Values in Breast Cancer Patients. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology. M.Sc. Thesis. Istanbul. 2014.

Breast cancer is the most frequent malignant tumor type among women worldwide. For early diagnosis of breast cancer; clinical breast examination, breast self examination, mammography methods and various biochemical parameters such as; carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA), cancer antigen 15-3 (CA 15-3) are used. Extracellular matrix (ECM) components have an important role in tumor invasion and metastasis. Matrix metalloproteinases (MMPs) are extracellular proteases playing important role in tissue degradation. Inhibition of MMPs by TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-1 ) may have an important role for the malignancy. Hyaluronic acid (HA) actively regulates cell adhesion, migration, proliferation and gene expression by interacting with specific cell surface receptors. It is required for tumorigenesis. SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) is a calcium binding matricellular glycoprotein. SPARC mediates interactions between cells and their extracellular matrix. SPARC have a major role in, tumorigenesis and bone metastasis. In this study we have planned to determine importance of the TIMP-1, HA and SPARC values in serum of the breast cancer patients by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The same parameters compared with the serum values of the healthy control group. Serum levels were higher in the patients group compared with the healthy control group. This is the first study that determines the serum values of these three parameters in among breast cancer. Only SPARC serum level will be effective itself.

Key Words: Breast cancer, TIMP-1, HA, SPARC, Tumor markers

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No:2945

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen malign tümör tipidir. Kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Meme kanserinin mortalite oranı gelişmiş ülkelerde daha düşük olmakla birlikte gelişmekte olan birçok ülkede kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Meme kanserinin 30 yaşından önce görülmesi nadir olarak bildirilmişse de son yıllarda sıklığı artmaktadır. 30 yaşından itibaren ise hızla artarak menopoz döneminde sıklığı azalmaktadır

Ekstrasellüler matriks (ECM), hücreler arasındaki boşlukları doldurarak destek sağlayan kompleks bir yapıdır. ECM yapısının bozulmasıyla kanser hücresi invazyon ve metastaz yapabilir hale gelir. Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriksin en az bir komponentini proteoliz edebilen endopeptidaz ailesidir. Kanser, artrit, inflamasyon, multipl skleroz, kronik yaralar, bronşiyal astım MMP'lerin başlıca rol aldığı durumlardır. TIMP-1 (Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1), matriks metalloproteinazların doğal inhibitörü olan proteolitik enzimlerdir. TIMP-1, ekstrasellüler matriksin yıkımıyla ilişkili olmasından dolayı tümör hücresinin invazyon ve metastaz yeteneğini artırmaktadır. Literatürde değişik kanser tiplerinde yapılmış, TIMP-1 seviyesi ile prognoz arasındaki korelasyonu gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Hyaluronik asit (HA) bir ekstrasellüler matriks elemanıdır. Spesifik hücre yüzey reseptörleriyle, hücre adezyonunu, göçünü ve proliferasyonunu düzenler. HA konsantrasyonunun bazı inflamatuvar hastalıklarda ve çeşitli kanserlerde yüksek olduğu görülmüştür.

Asidik ve sisteince zengin salgılanmış protein (SPARC), kanser ve obezite karşıtı olan önemli bir matriksellüler moleküldür. Kolon, beyin ve meme kanserlerinin de içinde bulunduğu birçok kanser tipinde SPARC'ın aşırı ekspresyonu görülmüş, tümörün invazyon ve göç kapasitesini artırdığı belirtilmiştir.

TIMP-1, HA ve SPARC moleküllerin serum düzeyleri çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

Planlamış olduğumuz bu çalışmada meme kanserli hastaların tanı ve tedavisinde önemli olabileceğini düşündüğümüz HA, SPARC ve TIMP-1 serum değerleri belirlenecektir. Aynı parametreler sağlıklı kontrol grubunun serum değerleri ile karşılaştırılmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. MEME VE YAPISI**

Erişkin bir kadın memesi ikinci kaburga ya da üçüncü kaburğanın üst sınırında başlar, altıncı kaburga hizasında biter. İç sınırı sternumun kenarında, dış sınırı orta veya ön koltukaltı çizgisindedir. Meme, üst dış ucunda, pektoralis majörün alt kenarı boyunca koltukaltına doğru bir dil şeklinde uzanır. Bunun uç kısmı koltukaltı lenf düğümlerinin pektoral grubu hizasına kadar gelebilir (1, 2).

#### **2.1.1. Lob**

Meme, meme başından başlayarak ışınal şekilde yerleşmiş 15-20 lobdan (segmentten) oluşan tubuloalveolar tipte bir bezdir (3, 4). Her lob ayrı bir kanalla meme başına açılır. Meme başı, dördüncü interkostal aralık seviyesinde yer alır ve areola ile çevrelenmiştir. Düz kas lifleri ve elastik doku içerir. Yüzeyi epidermis ile çevrilidir. Laktifer duktuslar meme başına açılırlar. Areola 2-6 cm çapındadır. Meme başı ve areolada sebace ve apokrin bezler mevcuttur. Areola yüzeyinde bulunan küçük çıkıntılara Montgomery tüberkülleri adı verilir. Bunlar büyük sebace bezler olan Montgomery bezlerinin duktuslarının açıldığı bölgelerdir (5).

#### **2.1.2. Lobulus, Terminal Duktus Lobüler Ünite (TDLU)**

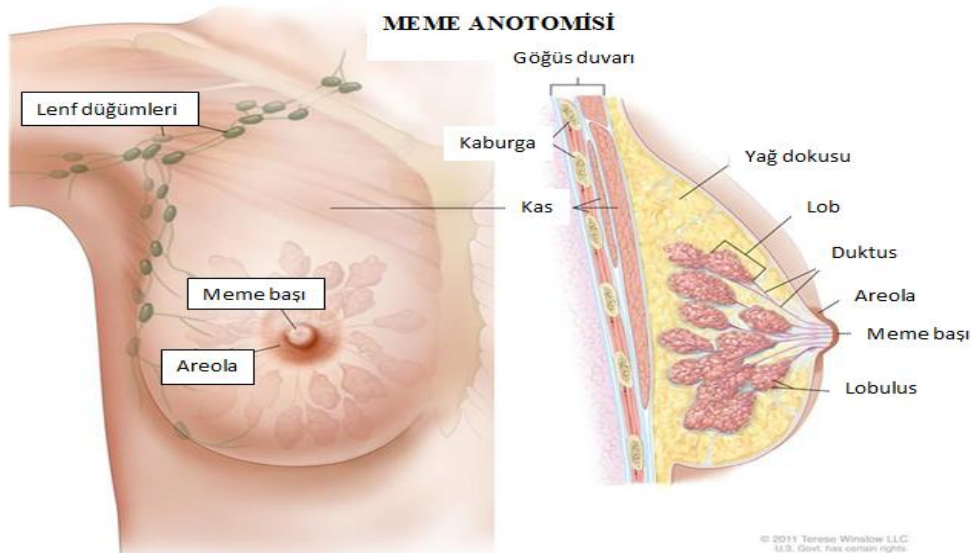
Her meme lobu 20-40 lobulustan oluşmaktadır ve her bir lobulus 10-100 arasında asinüsten oluşur. Asinüsler birleşerek terminal duktus denilen kanala açılırlar. Terminal duktusun başlangıç bölümü ile buna açılan asinüsler lobulusu oluşturmaktadır. Memenin en küçük işlevsel ünitesi olan bu yapıya Terminal Duktus Lobüler Ünite (TDLU) adı verilir (4, 6) (Şekil 2.1).

### 2.1.3. Duktus Sistemi

Her lobulusun terminal duktusu, lobulus dışındaki meme destek dokusu içinde ilerleyerek diğer lobuluslardan gelen terminal duktuslarla birleşir ve subsegmental duktusu oluşturur. Birkaç subsegmental duktusun birleşmesiyle de laktifer (segmental) duktus oluşur. Her bir lobun laktifer duktusu meme başına doğru birbirine yaklaşarak ilerler ve meme başı tabanından içeri girer ve girer girmez genişler. Bu genişlemiş duktus bölümüne laktifer sinüs adı verilir. Bunlar 2-4 mm çapındadırlar. Laktifer sinüsler koni şeklinde daralan 0,4-0,7 mm çapında bir boşaltıcı bölüm olan ampulla ile meme başı kubbesinden dışarı açılırlar (7, 3). Laktasyonda ampullalar süt deposu olarak işlev görür.

### 2.1.4. Meme başı, Areola, Deri

Meme başı ektodermden gelişmiştir. Üzerini örten epidermiş puberteden sonra hiperpigmentasyon göstermektedir. Meme başının tepe noktasında çok sayıda serbest duyuşal sinir uçlar ile Meissner cisimcikleri vardır. Meme başı kitlesinde düz kas lifleri ve bunların arasında elastik ve kollajen bağ dokusu vardır. Dermiste sebese bezler ve ter bezlerinin yanı sıra bir tür değişmiş ter bezi olan Montgomery bezleri de yer almaktadır (8) (Şekil 2.1).



Şekil 2-1: Meme yapısı

<http://www.cancer.gov/PublishedContent/MediaLinks/710527.html> (9)

## **2.2. MEME KANSERİ PATOLOJİSİ**

Histolojik olarak meme karsinomları in situ ve invaziv (infiltratif) karsinomlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahip olurlar (10).

### **2.2.1. Lobüler karsinoma in situ (LCIS)**

Memenin terminal duktal lobüler ünitelerinden kaynaklanmaktadır ve sadece kadınlarda görülür. En belirgin bulgusu LCIS'e komşu stroma içerisinde görülen mikrokalsifikasyonlardır. Mikroskopik değerlendirmede %25-35 oranında invaziv meme kanserine değişim gösterir. Böyle durumlarda özel bir tedaviye gerek olmayıp kadınlar daha yakından izlenmelidir (5).

### **2.2.2. Duktal karsinoma in situ (DCIS)**

Histolojisi, küçük duktuslardaki epitelin proliferasyonu ile karakterizedir. Kanser hücreleri erken dönemde pleomorfizm, mitoz veya atipi göstermediğinden atipik hiperplaziden ayırımı zordur. Hızlı büyüme gösterdiğinde santralinde nekroz (komedo nekroz) meydana gelebilir ve mikrokalsifikasyonlar olabilir (5).

## **2.3. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ**

Meme kanseri görülme sıklığının en fazla olduğu bölge Kuzey Amerika ve Avrupa'nın kuzey kesimleri iken en az olduğu bölgeler Asya ve Afrika'dır. Amerika Birleşik Devletleri'ne yapılan göçler ile ilgili bir çalışmada meme kanserinde ülkeler arasındaki bu farkın sadece genetik faktörlerden kaynaklanmadığı belirtilmiştir. Asya'dan göç etmiş kişilerin ikinci, üçüncü ve dördüncü nesillerinde meme kanseri sıklığında artış görülmüştür. Bu da çevresel faktörlerin ve/veya yaşam tarzının meme kanseri riskinin görülmesinde önemli etkenler olduğunu göstermektedir (11).

Meme kanserinde cinsiyet en önemli faktördür. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 100 kat fazla olmakta ve 45- 50 yaşa kadar hızla artış göstermektedir. Bu

zamandan sonra sıklıktaki düşüş muhtemelen ileri yaşlardaki menopozla ilgili hormonal değişikliklerin yansması olarak görülmektedir. 75-80 yaşlarında eğitim düzleşmekte ve sonrasında da yine düşüş görülmektedir (12, 13).

Genetik, meme kanseri için sınırlı fakat önemli bir risk faktörüdür. Meme kanserlerinin sadece % 5-6'sı kalıtsal olarak nitelendirilebilir. Genetik meme kanserlerinin yaklaşık olarak % 80'inin BRCA1 ve BRCA2 genlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. BRCA1 ve/veya BRCA2 pozitif olan kadınların yaşamları boyunca meme kanserinin gelişme riskinin %50 ile %85 arasında, 25 yaşının başından itibaren ise over kanseri gelişme riskinin ise %15 ile %65 arasında olduğu belirtilmiştir (14).

Kadınların hormonal geçmişi de risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Kümülatif östrojen ve progesterona maruz kalma gibi durumlar meme kanseri için göreceli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kadınlarda erken menarş (menstrüasyon başlangıç yaşı < 13), hiç çocuğu olmaması ya da 30 yaşından sonra çocuk sahibi olması, 50 yaşından sonra özellikle 55 yaşında menopoza girmesi daha fazla menstrüel döngüye ve böylece daha fazla hormona maruz kalmasına sebep olmaktadır (15).

Günde 2 bardaktan fazla alkol alan kadınlarda hiç alkol almayan kadınlara göre meme kanseri gelişme riskinin %40 daha fazla olduğu görülmüştür (16).

Nurses' Health Study menopoz sonrası kadınlarda 18 yaşından sonra kişinin kilosunda 20 kg'dan fazla artış olmasının, meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Çünkü yağ dokusu, daha sonra östrojene çevrilen hormonlar üretmektedir (17). Çalışmada en az kilo alan kadınlarla karşılaştırılma yapıldığında, 10-20 kg artışı olan bir kadında meme kanseri gelişmesinin göreceli riski 1.6 iken, 20 kg'dan daha fazla kilo alan kadında ise 2.0 olarak bildirilmiştir. Menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda obezitenin ve kilo alımının bu farklı etkilerinin, obezitenin menopoz öncesi kadınlarda anovülasyon sıklığının artışından dolayı estradiol ve progesteron konsantrasyonunu azalttığını düşündürmektedir (18).

Ayrıca Nurses' Health Study haftada en az 1 kere fiziksel egzersiz yapan postmenopozal kadınlarla tamamen hareketsiz kadınları karşılaştırdığında egzersiz yapan kadınlarda meme kanserinin ortaya çıkma olasılığının %15-20 oranında daha az olduğunu bildirmiştir (19).

Genç kızlarda yorucu fiziksel aktivitenin ilk âdeti geciktirdiği ve bu yüzden riskin azaldığı düşünülmektedir (20).

Meme kanseri tedavisi görmüş kadınlarda, her yıl tedavi görmüş memede ya da diğerinde ikinci bir kanser çıkma ihtimali %1'den fazladır. Bundan dolayı daha önce geçirilmiş bir meme kanseri durumu risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21). Meme kanserli kadınların genellikle %10'unda ikinci bir meme kanseri gelişir ve göreceli risk 3-7 kat daha fazladır (22).

45 yaşından önce göğüs bölgesine yüksek dozda radyasyon almış kadınlarda, genellikle Hodgkin hastalarında, belirgin bir şekilde artan meme kanseri riski görülmüştür. 45 yaşından sonra radyasyona maruz kalanlarda ise kanser riskine rastlanılmamıştır. Bu durum için en hassas dönemin, ergenlik öncesi 10-14 yaşları olduğu belirtilmiştir. Bu kadınların radyasyon tedavisinden 8 yıl sonra ya da 35 yaşından itibaren özellikle senelik mamografilerini ve klinik meme muayenelerini yaptırmaları gerekmektedir (22).

#### **2.4. MEME KANSERİNDE TANI**

Meme kanserinin erken dönem teşhisinde; klinik meme muayenesi (KMM), kendi kendine meme muayenesi (KKMM), mamografi yöntemleri ve biyokimyasal parametreler önemli yer tutmaktadır.

##### **2.4.1. Klinik Meme Muayenesi (KMM)**

KMM'nin duyarlılığı %40-69, özgüllüğü ise %88-99 arasındadır (23). KMM'de mamografi ile belirlenemeyen tümörler belirlenebilirken, meme dokusu yoğun olan kadınlarda mamografi ile görüntülenemeyen veya periferde yerleşmiş mamografi sınırları içine girmeyen kitlelerin belirlenmesi de mümkün olmaktadır (24, 25).

##### **2.4.2. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)**

Her ay düzenli olarak kendi kendine meme muayenesi yapılması meme kanserinin erken tanısında etkin bir yöntemdir.

##### **2.4.3. Mamografi**

Mamografi uzun yıllardır KMM ve KKMM ile birlikte meme kanserinin erken tanısı için önerilen radyolojik tetkiktir.

40 yaşından itibaren semptomsuz kadınların yılda bir kez düzenli mamografi çektirmesi önerilmektedir. Amerikan Kanser Birliği meme kanseri için yüksek risk (BRCA mutasyonlarını ya da diğer yüksek riskli genetik sendromları taşıyan ve Hodgkin hastalığı tedavisi için radyasyon alan) altındaki kadınların 30 yaşından itibaren yılda bir kez mamografi çektirmesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yaptırmasını önermektedir (26). Bununla birlikte BRCA geninde mutasyon olmasa bile birinci derece akrabalarında BRCA mutasyonu bulunan kadınlarda, meme kanseri risk tahmin modellerine göre yaşam boyu meme kanseri görülme riski %20-25 oranında olduğundan bu kadınların da mamografi ile birlikte MRG yaptırması önerilmektedir (27).

Mamografinin, meme kanseri mortalitesini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Fakat bunun yanında; tüm meme kanseri vakalarını belirlemede yetersiz olması, rutin olarak çektirilen mamogrofiden dolayı maruz kalınan radyasyonun meme kanserini başlatma riski, yanlış negatiflik-pozitiflik, benign lezyonlar için gereksiz tedavilerin yapılması da mamografinin potansiyel riskleri olarak bildirilmiştir (28).

Mamografinin duyarlılığı ırk, östrojen tedavisi, meme yoğunluğu ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. 40 yaş altı %54, 40-49 yaş arası %77, 50-64 yaş arası %78, 64 yaşından büyük kadınlarda ise %81'dir (29). Özgüllüğü düşüktür ve yapılan biyopsilerin %75-80'i benign çıkmaktadır. MRG ve ultrason tamamlayıcı yöntemlerdir, fakat kitlenin benign, malign ayrımını yapabilmek için daha duyarlı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Nükleer tıpta kullanılan Tc-99m MIBI gibi spesifik maddelerinin katkısı, daha sonrasında da Spect Sintimamografi yöntemi ile %92.8 duyarlılık, %100 özgüllük ve %95.1 doğruluğa ulaşılmıştır. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) son zamanlarda daha üstün doğruluğa sahip bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (30, 31).

#### **2.4.4. Biyokimyasal Parametreler**

Meme kanseri tanısında en çok kullanılan tümör belirleyiciler karsinoembriyonik antijen (CEA), doku polipeptit antijeni (TPA), yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein ailesi ürünlerinden kanser antijenleri (CA 15-3, CA 549), meme kanseri müsin antijeni (BCM), memeli serum antijeni (MSA), müsinöz karsinoma

antijen (MCA) ve CA 27.29'dur. Son yıllarda bu belirleyicilere onkogenler ve tümör supresör gen olan BRCA1 ve BRCA2 de eklenmiştir (32, 33)

## **2.5. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler**

Tanı veya cerrahi sırasında mevcut olup adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan her türlü ölçüm prognostik faktör olarak adlandırılır. Yaş, menopoz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler, tümör büyüklüğü, aksiller nod durumu ve patolojik alt tip gibi tümör özellikleri, onkogenler, tümör supresör genler, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyiciler muhtemel prognostik faktörlerdir. Prognostik faktörler, bir tümörün doğal seyirini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan standart prognostik faktörler;

- Aksiller lenf nodu durumu,
- Histolojik alt tip,
- Tümör büyüklüğü,
- Nükleer veya histolojik grad,
- Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) durumu, Her-2/neu (c-erb-B2) şeklinde sıralanabilir.

Belirli bir tedaviye yanıtı veya yanıtızsızlığı önceden gösteren ölçümlere ise prediktif faktör denir. Örneğin; tümörün östrojen reseptör statüsü hormonal tedaviye yanıtı belirleyen bir prediktif faktördür (34).

## **2.6. TNM Evreleme Sistemi**

Evreleme, hastalıkları yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür.

TNM Evreleme Sistemi'nde tümörleri sınıflamak için; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına yayılım (N) ve uzak bölgelere yayılım (M) kriterleri kullanılır.



American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını güncellemektedir. 2003 yılında 1997 yılındaki evrelemeden farklı olarak, meme kanseri evrelemesine yeni düzenlemeler getirilmiştir (35, 36).

### **Primer Tümör (T)**

Evreleme klinik ve patolojik olarak ikiye ayrılır. AJCC 2010'a göre klinik T evresi aşağıdaki gibidir.

**TX:** Primer tümör saptanamamaktadır.

**T0:** Primer tümör yok

**Tis:** İn situ karsinom

**Tis (DCIS):** Duktal karsinoma in situ

**Tis (LCIS):** Lobuler karsinoma in situ

**Tis (Paget):** Meme başının Paget hastalığı (Primer başka tümör yok)

**T1:** En büyük çapı  $\leq 2$  cm tümör

**T1mic:** En büyük çapı  $\leq 0.1$  cm mikroinvaziv tümör

**T1a:** Tümör çapı  $> 0.1$  cm ancak  $\leq 0.5$  cm

**T1b:** Tümör çapı  $> 0.5$  cm ancak  $\leq 1$  cm

**T1c:** Tümör çapı  $> 1$  cm ancak  $\leq 2$  cm

**T2:** Tümör çapı  $> 2$  cm ancak  $\leq 5$  cm

**T3:** Tümör çapı  $> 5$  cm

**T4:** Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

A. Göğüs duvarı

B. Cilt

**T4a:** Pektoralis majör kası dışında göğüs duvarına yayılım

**T4b:** Ödem, portakal kabuğu görünümü, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit deri nodülleri

**T4c:** T4a + T4b

**T4d:** Enflamatuvar karsinom

**AJCC 2010'a göre klinik N evrelemesi:**

**NX:** Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz

**N2:** Aynı taraf koltukaltında bir ya da fazla mobil lenf bezinde metastaz; fakat bu lenf bezler birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık

**N3:** Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz

**AJCC 2010'a göre klinik M evrelemesi:**

**Mx:** Değerlendirilemeyen uzak metastaz

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz mevcut

## 2.7. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanserinde lokal-bölgesel tümör yayılımının tedavisinde cerrahi ve Radyoterapi (RT), sistemik yayılımın tedavisinde ise kemoterapi (KT) ve/veya hormonoterapi (HT) kullanılmaktadır.

Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi; hastalıklı organın kısmen veya tamamen çıkartılması yanında koltukaltı örnekleme ya da diseksiyonu esasına dayanır. Bununla hastalığın hem lokal-bölgesel tedavisi hem de tümörün evrelemesi yapılabilmektedir. Ayrıca yardımcı tedavinin gerekli olup olmadığının kararı da verilebilmektedir.

Eğer hastada; meme kanserine bağlı kol ödemi, enflamatuvar kanser, uzak metastazlar, parasternal bölgede tümöre ait kitleler, supraklaviküler ganglionlar, meme derisinde satellit tümörler ve ülserasyonlar, yaygın ödem, koltukaltında 2.5 cm'den daha büyük çevre dokulara fikse lenf nodülleri saptanırsa hastalık inoperabl olarak kabul edilir (37, 38). Hastaya RT veya kemo-hormonoterapi uygulanabilir. Tedavi sonunda iyi yanıt alınırsa uygun cerrahi tedavi uygulanabilir.

Meme kanseri tedavisinde ya da yüksek riskli vakalarda kanseri önlkemeye yönelik uygulanmış ve uygulanmaya devam eden mastektomiler şu şekilde sıralanabilir:

- 1. Radikal Mastektomi (RM):** Tüm meme dokusu, M. Pekt Major, Minör ve aksiller dokunun çıkartılması esasına dayanır. İlk defa 1884 yılında Halsted tarafından yapılmış ve T1, T2 ve T3 tümörlerde yaygın olarak kullanılmıştır (39).
- 2. Profilaktik Mastektomi:** Bu tedavi yöntemi 1920'den önce de yapılmaktaydı fakat günümüzde silikonlu protezlerin gelişmesi ile daha geniş uygulama alanı bulmuştur. Tüm meme dokusunun çıkartılması amaçlanır (39).
- 3. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM):** İlk defa 1948'te Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır. Tüm meme dokusu, M.P. Minör ve koltukaltı lenf dokusu çıkartılmaktaydı. Daha sonra Auchincloss ve Madden M.P. Minörü yerinde bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Günümüzde meme kanseri tedavisinde en çok yapılan ameliyattır (39).
- 4. Total (Simple) Mastektomi (TM):** Bu yöntemde, meme başı, areola, meme cildinin büyük bir bölümü, tüm meme dokusu ve M.P. Major fasyası çıkartılır (39).

**5. Kurtarma (Salvaje) Mastektomi:** Kurtarma Mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. (39).

### **2.7.1. Meme Koruyucu Cerrahi ve Mastektomi Sonrası Adjuvan Radyoterapi**

Evre I ve II'deki tüm olguların meme koruyucu tedavi için aday oldukları ve bu girişim yönteminin yaygınlaştırılması savunulmaktadır. Standart meme koruyucu tedavide meme radyoterapisi mutlak bir tedavi komponenti olarak görülmektedir. Bunun yapılabilmesi için hastalarda tümörektomi veya geniş tümör eksizyonu yapılmış olması yeterli bulunmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda; meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi yapılan ve yapılmayan hastalardaki meme içi nüks oranları karşılaştırıldığında radyoterapinin eklenmesiyle meme içi nükslerin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (40).

### **2.7.2. Meme Kanserinde Radyoterapi**

Radyoterapi, meme kanserli hastada hastalığın çeşitli dönemlerinde küratif ve palyatif amaçla kullanılmaktadır. Radyoterapi, preoperatif olarak sıklıkla lokal ileri hastalıkta neoadjuvan kemoterapiye cevapsızlık durumunda; meme koruyucu cerrahi sonrası nerede ise tüm olguların, mastektomi sonrası ise seçilmiş olgulara adjuvan amaçla kullanılmaktadır. Adjuvan tedavilerde ana amaç lokal-bölgesel kontrolü artırmak olmakla beraber bunun sağkalıma etkisi de vardır. Palyatif tedavide ise temel yaşam fonksiyonlarını bozan, yaşam kalitesini düşüren neden ve semptomları hafifletmektir (41).

### **2.7.3. Meme Kanserinde Sistemik Tedavinin Yeri**

Meme kanseri hemen hemen tüm ana grup sitostatiklere duyarlıdır; alkile ediciler, antimetabolitler, antitümör antibiyotikler (antrasiklinler, hidrosiklonlar ve diğerleri) ve mitoz inhibitörleri gibi (42). Meme kanserinde sistemik tedavinin tek başına belli bir aktivitesi olmakla birlikte çoğu kez kombinasyonlar halinde kullanılırlar.

## **2.8. EKSTRASELLÜLER MATRİKS (ECM)**

Kanserin ortaya çıkabilmesi için hücrenin invazyon ve metastaz gibi malign özelliklere sahip olması gerekmektedir (43). Ekstrasellüler matriks (ECM) elemanları tümör invazyon ve metastazında rol oynayan önemli moleküllerdir (44). ECM, proteinleri ve proteoglikanları içeren, organizmalara sadece yapısal destek sağlamakla kalmayıp aynı zamanda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonu ile yapışma, doku morfogenezisi gibi pek çok biyolojik aktivitede etkisi olan karmaşık ve dinamik bir oluşumdur. ECM, tümör dokusunun büyümesi ve tümör hücresinin yayılımını önlemek için primer bir bariyer olarak görev yapar. Kanser hücreleri, bu bariyeri aşmak için metalloproteinazları (MMPs) kullanırlar (45, 46). Kanserin invazyon ve metastaz yapması için ECM'in yıkılması gereklidir.

### **2.8.1.Matriks Metalloproteinazlar (MMP)**

Matriks metalloproteinazlar (MMP), yaklaşık 28 enzimden oluşan, fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır (47). Çinko ve kalsiyum bağımlı ekstrasellüler enzimlerdir. Ekstrasellüler matriks yıkımı, değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda görülmektedir. ECM ve bazal membran yıkımı başlıca dört grup enzim tarafından gerçekleştirilir:

1- Sistein proteazlar

2- Aspartik proteazlar

3- Serin proteazlar

4- Metalloproteazlar

Bütün gruptaki proteolitik enzimler tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinde görev almaktadır. Fakat serin proteazlardan MMP'lerin daha aktif rol oynadıkları ortaya konmuştur (48). MMP'ler, çinko içeren nötral endopeptidaz enzim ailesi olup, ECM'nin tüm elemanlarını yıkmaya özelliğine sahiptirler.

MMP'ler fetal gelişim, postnatal doku tamiri gibi fizyolojik durumlarda ve ECM'nin yeniden yapılanmasında da öneme sahiptirler. Periodontit, derinin otoimmün olayları, dermal foto-yaşlanma, romatoid artrit, osteoartrit ve kronik ülserasyonlar gibi

patolojik durumlarda ECM'nin MMP'ler tarafından artmış yıkımı gözlemlenmektedir. Serum MMP seviyelerinde artışa yol açan en önemli patolojik durumlardan biri de kanserdir (49-53).

Bu enzimler; metastaz ve invazyon, anjiyogenez, apoptozun engellenmesi, antitümör savunma mekanizmaları yoluyla kanser oluşum sürecinde yer almaları nedeni ile kanser araştırmalarında önemli yere sahiptir. Çünkü MMP'ler hücre adhezyon moleküllerini degrade ederler, böylece hücre-hücre ve hücre-ECM etkileşimlerini değiştirirler. Kaderin (cadherin) aracılı hücre-hücre etkileşiminde de MMP'lerin rolü vardır. TIMP-1'in azalmış sentezi durumunda fibroblastlar tümörojenik özellik kazanır ve hücre-hücre ile hücre-ECM kontakt inhibisyonu yetersiz hale gelir (54, 55).

Kanser oluşumunda apoptozdan kaçış da rol oynamaktadır. MMP'ler apoptozu pozitif veya negatif olarak regüle edebilirler. MMP-7'nin membrana bağlı Fas ligandını salarak Fas reseptörüne bağlanması bir taraftan apoptozu tetiklerken, diğer yandan da MMP-7, ErbB4 tirozin kinaz reseptörlerini stimüle ederek hücrenin yaşam süresini arttıran heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü (HB-EGF)'nün proteolizi ile apoptozu inhibe edebilmektedir (56, 57).

MMP'ler damarlanmada önemli role sahiptir. MMP-2, MMP-9 ve MMP-14 tümör damarlanmasında başlıca rol oynarken, MMP-1 ve MMP-7 daha az oranda etkilidir (58).

Metastazda MMP-1 aracılı sinyal üretimi önemlidir ve sinyal üretimi sonucu metastazın arttığı bildirilmiştir (59).

#### **2.8.1.1.TIMP-1 (Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1)**

Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1), TIMP ailesinin dört üyesinden biridir (TIMP-1, 2, 3 ve 4). Çok çeşitli hücre tiplerinden eksprese edilir, birçok doku ve vücut sıvısında bulunur. TIMP'ler 6 adet disülfüt bağı oluşturur ve bu ailenin bütün üyelerinde ortak olan 12 sistein rezidüsü içerirler. Yüksek ısı, pH ve denatüre olma durumlarında TIMP molekülünün yapısında bulunan disülfid bağları molekülün direnç kazanmasını sağlar. (60, 61). 28.5 kDa ağırlığındaki bu glikoprotein matriks metalloproteinazların (MMPs) doğal inhibitörüdür ve MMP'lerin proteolitik aktivitelerini kontrol ederek ECM'nin homeostaz devamlılığını sağlamasında rol oynar.

TIMP'ler MMP'lere geri dönüşümsüz ve non-kovalent biçimde bağlanarak latent enzim formunun aktivasyonunu ve katalitik aktivitenin sürdürülmesini de inhibe ederek MMP enzim aktivitesini ve MMP/TIMP dengesini sıkı bir şekilde kontrol altında tutarlar.

TIMP'lerin MMP'leri inhibe etme aktivitesinin tümör oluşumunun inhibisyonunda ve sonrasındaki malign süreçte önemli olabileceği düşünülmektedir. Fakat yine de TIMP'lerin tümör oluşumundaki etkileri çok fonksiyonlu ve çelişkilidir. İlk olarak, TIMP'in tümör büyümesi ve metastaz üzerindeki etkileri tümör hücrelerindeki TIMP genlerinin aşırı ekspresyonundan dolayı ortaya çıksa da, TIMP'lerin büyümeyi uyarıcı ve antiapoptotik etkileri de vardır (62- 64). Hâlbuki MMP'ler ileri evre tümör gelişiminde metastaza yol açmalarından dolayı önemlidir. Bazı TIMP'lerin antiapoptotik etkileri tümör oluşumunun başlangıcında ve erken evre tümör gelişiminde tümör büyümesini destekleyebilmektedir (65, 66). İkinci olarak, TIMP'lerin tümör anjiyogenezi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. TIMP'ler antianjiyogenik etkilerini ya MMP'lerin aktivitelerini inhibe ederek ya da endotelial hücre proliferasyonu üzerindeki direkt inhibe edici özellikleriyle gösterirler (67, 68).

TIMP-1 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda mide, meme ve böbrek kanserlerinde TIMP-1'in artan immünoaktivitesi gösterilmiştir (69). Buna ek olarak meme, özofagus, mide, böbrek, kolorektal ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde yapılan çalışmalarda kan veya dokudaki TIMP-1 protein seviyesi ile prognoz arasında korelasyon olduğu görülmüştür (70). Yakın zamanlarda yapılan meme ve kolorektal kanseri çalışmalarında TIMP-1 seviyesinin tedaviye yanıt ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (71-73).

Tümör belirleyicileri için yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunu heterojenik yapıya sahip olan dokularla yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Hastalardan alınan doku örnekleri çok küçük olduğundan kan kaynaklı tümör belirleyicilerin, kan örneğinin elde edilmesindeki kolaylıktan dolayı, daha önemli olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple TIMP-1'in prognostik öneminin araştırıldığı yeni çalışmalarda plazma ve serum örneklerinin kullanılması amaçlanmıştır (74-77).

Meme kanserinin de içinde bulunduğu birçok kanser tipinde TIMP-1 mRNA ve TIMP-1 protein seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (78-82).

Tümör dokularında, serum veya plazmada yüksek TIMP-1 seviyesinin kemoterapi ve endokrin tedavisinde düşük yanıtla ilişkili olduğu düşünülmüştür (73).



Son zamanlarda yapılan çalışmalarda TIMP-1'in fokal adezyon kinaz (FAK)/fosfatidilinositol-3 kinaz (PI-3 kinaz)/Akt/Bad/Bcl-XL/Bcl-2 sinyal yolağını aktive ettiği ve böylece apoptozu da inhibe ettiği gösterilmiştir (83, 84, 64).

### **2.8.2.Hyaluronik Asit (Hyaluronan, HA)**

Bir ECM komponenti olan Hyaluronik asit (HA), tekrarlayan glukuronik asit ve N-asetilglukozamin disakkarit motiflerinden oluşan sülfatlanmamış anyonik lineer glikozaminoglikan polimeridir (85). Birbirlerine değişmeli olarak beta-1,4 ve beta-1,3 glikosidik bağlar ile bağlanır (86).

HA, vücutta hyaluronat denilen tuz formatında bulunur. Hyaluronan, yüksek seviyede higroskopik olduğundan dokuların hidrate kalmasını, osmotik basınç dengesini, göz vitröz ve eklem sinovyal sıvısının viskoelastikliyini sağlayarak kıkırdak bütünlüğünün korunmasını destekler. HA'nın bu özelliği ECM'in su molekülleri ile ilişkisini ve fiziksel durumunu etkilemektedir (87-89). Diğer biyolojik fonksiyonları arasında; doku hidrasyonu ve su iletiminin kontrolü, kaslarda suyu bağlayarak kayganlık sağlaması sayılabilir.

Yumuşak bağ dokuda, deride, göbek bağında, sinoviyal sıvıda ve camsı cisimde HA bulunduğu gibi akciğer, böbrek, beyin ve kas dokularında da yüksek miktarda olduğu gözlemlenmiştir (86).

HA, sinir sinyallerini ve acı ile ilgili olan sinir hassasiyetini azaltabilir. Osteoartritte bu glikozaminoglikanın kıkırdak üzerinde koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir (90). Ekzojen HA'nın da kıkırdakla birlikte bulunduğu bildirilmiştir (91).

Hyaluronan, hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimiyle ve hücre çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenlemesiyle de sinyal molekülü olarak davranmakta ve gen ekspresyonu sinyal kaskatının aktivasyonunu meydana getirmektedir. CD44, RHAMM (Receptor for HA-Mediated Mobility) ve birkaç özel hücre yüzey reseptörü HA bağlanma motifleri içermektedir. Bu hücre yüzey reseptörlerinin, mitozda, hücre göçünde, inflamasyonda, tümör gelişiminde ve metastazda rol oynadığı bilinmektedir (92-94). Hyaluronan embriyogenez için de gerekli olan bir moleküldür ve tümör oluşumunda önemli bir yere sahiptir (95-98).

Epitelyal over, kolon, mide ve akut lösemi gibi çeşitli kanserlerde HA bağlayıcı reseptörler olan CD44 ve RHAMM'nin aşırı eksprese edildiği bilinmektedir (86). HA

konsantrasyonunun, bazı inflamatuvar hastalıklarda, mesane, prostat, meme, akciğer, kolon gibi çeşitli kanserlerde seviyesinin arttığı görülmüştür (93, 99).

HA, hidrate edilince genişler, tümör hücresinin migrasyonu için boşluklar oluşmasını sağlar. HA ile zenginleşmiş tümör matriksi içinde tümör hücresi, hücre yüzey reseptörlerini kullanarak göç eder. Ayrıca tümör hücrelerini çevreleyerek immün sistemden izole eder ve kemorezistanslı hale gelmelerini sağlar (100).

Hyaluronidazlar (HAase), HA polimerindeki  $\beta$ -N-asetil-D-glukozamin bağlantılarını degrades ederler. HA'nın bir endoglikaz olan hyaluronidaz (HAase) tarafından parçalanması sonucu anjiyogenik özelliğe sahip küçük fragmanlar ortaya çıkmaktadır (101, 102). HAase, artmış tümör hücre döngüsüyle alakalıdır. Yüksek gradlı mesane tümörlerinin tespitinde HAase seviyesi kesin olarak sonuç veren bir belirleyicidir (99).

İnsanlarda 6 adet HAase geni tanımlanmıştır. Bu genler kromozomal yerleşimlerine göre 2 ana grup altında 3'erli alt gruplar halinde toplanmıştır. HYAL1, HYAL2 ve HYAL3 kromozom 3p21.3 üzerinde ve PH20, HYAL4 ve HYALP1 kromozom 7q31.3 üzerinde yer almaktadır (103). Bunlar arasında HYAL1, HYAL2 ve PH20 protein seviyesinde çalışılıp, tanımlanmıştır. HYAL1 geni, hücre kökeni bilinmeyen, insan serumunda bulunan HAase'ı (104), HYAL2 geni lizozomal HAase'ı (105), PH20 geni ise geniş pH etkinlik aralıklarına sahip (pH 3.2-9.0) testiküler tip HAase'ı kodlamaktadır (106).

### **2.8.3. SPARC (Secreted protein acidic and rich in cystein)**

SPARC (Asidik ve sisteince zengin salgılanmış protein) aynı zamanda osteonektin, BM-40 (basement-membrane protein) ve 43K protein olarak da adlandırılan 32 kDa ağırlığındaki, kalsiyum bağlayan glikoprotein yapısındaki bir matrisellüler moleküldür. Yani SPARC ekstrasellüler boşluktan salınır fakat ECM'de yapısal bir fonksiyonu yoktur (107). Bunun yerine SPARC, hücreler ile ECM arasında etkileşime imkân sağlar. SPARC, endotel hücrelerden, fibroblastlardan, perisitlerden, astrositlerden, osteoblast ve makrofajlardan eksprese edilir. ECM yapısını çevreleyen hücrelerin gelişiminde ve yara iyileşmesi, fibrozis gibi doku yapılanmasında ekspresyonunun yüksek olduğu görülmüştür. (108).

SPARC, ilk olarak kemiğin bir komponenti olarak keşfedilmiştir (109). Embriyonik tavuklarda yapılan *in-vivo* ve *in-vitro* immünohistokimyasal çalışmalarda bu molekülün nükleusta var olduğu, ayrıca nükleer matriksin bir yapıtaşı olabileceği gösterilmiştir (110). Bu kanıtlar SPARC'ın hücrelerle ECM komponentleri arasındaki etkileşimde aracı rol oynadığını göstermiştir. SPARC, ECM komponentlerine hızlıca bağlanır ve hücreler arası etkileşimi düzenler (111). Birçok farklı hücre tipinden eksprese edilir ve ekspresyonu embriyonegez, yara iyileşmesi ve dokuların yeniden yapılanması sırasında ve yetişkin kemik dokusunda artış göstermektedir. SPARC'ın kemiğin yeniden yapılanması, tümör oluşumu ve kemik metastazı gibi biyolojik süreçlerde anahtar rolü olduğu bilinmektedir (112).

SPARC'ın ECM'de hücre adezyonunu inhibe ettiği, hücre şekillerini değiştirdiği ve hücre döngüsünü inhibe ettiği gösterilmiştir (113). Aynı zamanda SPARC'ın, kollajenleri (tip I, III, IV ve V) ve diğer ECM proteinleri bağladığı ve bu komponentlerin organizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (114, 115).

SPARC'ın, aralarında Platellet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)'nin de bulunduğu birkaç büyüme faktörünü bağladığı ve bunların biyolojik aktivitelerini değiştirdiği gösterilmiştir. SPARC, Transforme Edici Büyüme Faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve Temel Fibroblast Büyüme Faktörü'nün (bFGF) fonksiyonlarını da dolaylı olarak etkilemektedir. Endotelyal hücrelerde, VEGF, PDGF ve bFGF'yi reseptörleriyle etkileşimlerini azaltmak için doğrudan bağlama yeteneğine sahiptir (116-118).

Daha önceki çalışmalarda kanser hücrelerinde SPARC'ın apoptozu destekliyor olabileceği belirtilmiştir ve özellikle Yiu ve arkadaşları çeşitli over kanseri hücre soylarıyla yaptıkları çalışmalarla SPARC'ın apoptozu artırdığını göstermiştir (119). Over kanserli hayvan modellerinde yapılan çalışmada, SPARC yokluğunun VEGF, VEGFR2 (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2), MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunun artışına sebep olduğu ve bunun da anjiyogenez ve metastazın oluşma potansiyelini desteklediği bildirilmiştir (120, 121).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmada Kullanılan Örnekler,

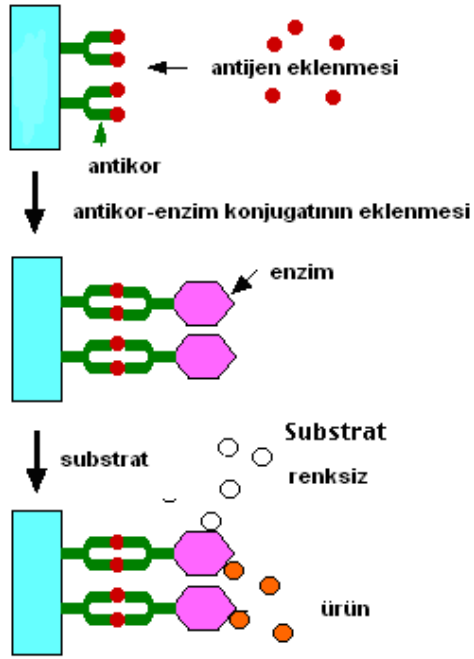
Çalışmaya 2012-2013 yılları arasında İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran; klinik biyokimyasal, radyolojik ve patolojik olarak meme kanseri tanısı alan 60 hasta ve 20 sağlıklı kadın kontrol grubu dâhil edildi.

**Serum:** Hasta ve kontrollerden alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettich Universal 32) edildikten sonra, ayrılan serumlar test sayısı tamamlanincaya kadar -20°C'de saklandı.

#### 3.2. ELISA YÖNTEMİ

Bu yöntem, kantitatif olarak protein miktarını belirlemek için kullanılan yöntemlerden biridir. ELISA yönteminde protein miktarını belirlemek için yapılan işaretleme radyoaktif maddelerle değil, enzim aracılığıyla yapılmaktadır.

ELISA terimi “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” sözünün baş harflerinden oluşur. Bu yöntemde reaksiyonun bileşenlerinden biri solid faza kaplanmıştır. Bu solid faz küçük kürecikler veya mikrotiter plaklar olabilir. Bu özellik serbest veya bağlanmış işaretli moleküllerin ayrılmasına yardımcı olur. Bilinen miktarda antijen ihtiva eden standartlar ve örnekler eklenip bunların antikor kaplı yüzeye bağlanması sağlanır. Bağlanmayan antijenin yıkama işlemi ile uzaklaştırılmasından sonra bağlanan antikordan farklı enzim işaretli ikinci antikor ilave edilir. Bu şekilde oluşan komplekse “Antikor- Antijen- Antikor enzim solid faz sandviç kompleksi” denir. Bağlanmamış durumdaki sekonder antikorlar yıkama işlemi ile uzaklaştırılır ve enzimin substratı eklenir. Enzim substratı ile etkileşir ve örnekteki antijen miktarı ile doğru orantılı renk reaksiyonu oluşur. Bu renk reaksiyonun absorbansı spektrofotometrede belli dalga boyunda okunur ve konsantrasyonu bilinen standartlarla çizilen standart eğri yardımıyla örneklere ait konsantrasyonlar belirlenir.



**Şekil 3-1: ELISA Yönteminin şeması**

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/E/Elisa.html> (122)

### 3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

#### 3.3.1. TIMP-1 Elisa Kit (Invitrogen, USA)

TIMP-1 Biotin Konjugat ( Biotinlenmiş anti TIMP-1)

TIMP-1 Standart (% 0.1 sodyum azit)

Standart Dilüent Buffer (% 0.1 sodyum azit)

Streptavidin-HRP (100X) (3.3 mM timol)

Streptavidin-HRP Dilüent (3.3 mM timol)

Konsantre Yıkama Solüsyonu (25X)

Stabilize Kromojen [(Tetrametilbenzidin (TMB)]

Stop Solüsyonu

Anti TIMP-1 kaplı mikroplate

### **3.3.2. HA Elisa Kit (R&D Systems Minneapolis, USA)**

Hyaluronan Konjugatı (horseradish peroksidaza bağlı rekombinant insan agrekanı)

Liyofilize Hyaluronan Standart (rekombinant insan HA)

Assay Dilüent RD1-14 (tampon)

Kalibratör Dilüent RD5-18 (protein bazlı tampon)

Konsantre yıkama solüsyonu

Renk reaktifi A (stabilize hidrojen peroksit)

Renk reaktifi B (tetrametilbenzidin)

Stop solüsyonu (dilüe edilmiş hidroklorik asit)

Hyaluronan mikroplate (rekombinant insan agrekan)

### **3.3.3. SPARC Elisa Kit (R&D Systems Minneapolis, USA)**

SPARC Konjugatı (horseradish peroksidaza bağlı poliklonal SPARC antikoru)

Liyofilize SPARC Standart (rekombinant insan SPARC)

Assay Dilüent RD1-60 (tampon)

Kalibratör Dilüent RD6-59 (protein bazlı tampon)

Konsantre yıkama solüsyonu

Renk reaktifi A (stabilize hidrojen peroksit)

Renk reaktifi B (tetrametilbenzidin)

Stop solüsyonu (2N sülfürik asit)

Anti SPARC kaplı mikroplate

### **3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler**

Santrifüj (Hettich Universal 32)

Pipet takımı (Finnpipette)

Karıştırıcı (Es-clot rotative shaker ES-24)

Mikroplate yıkayıcı (Medispec ESW-Microplate washer)

ELISA okuyucu (Rayto, RT-1904C Chemistry Analyzer)

### 3.5. TESTLERİN YAPILIŞI

Hasta ve kontrol grubuna ait serum TIMP-1 (Invitrogen, USA), HA ve SPARC (R&D Systems, Minneapolis, USA) düzeyleri ELISA yöntemi ile duplike çalışılarak belirlendi.

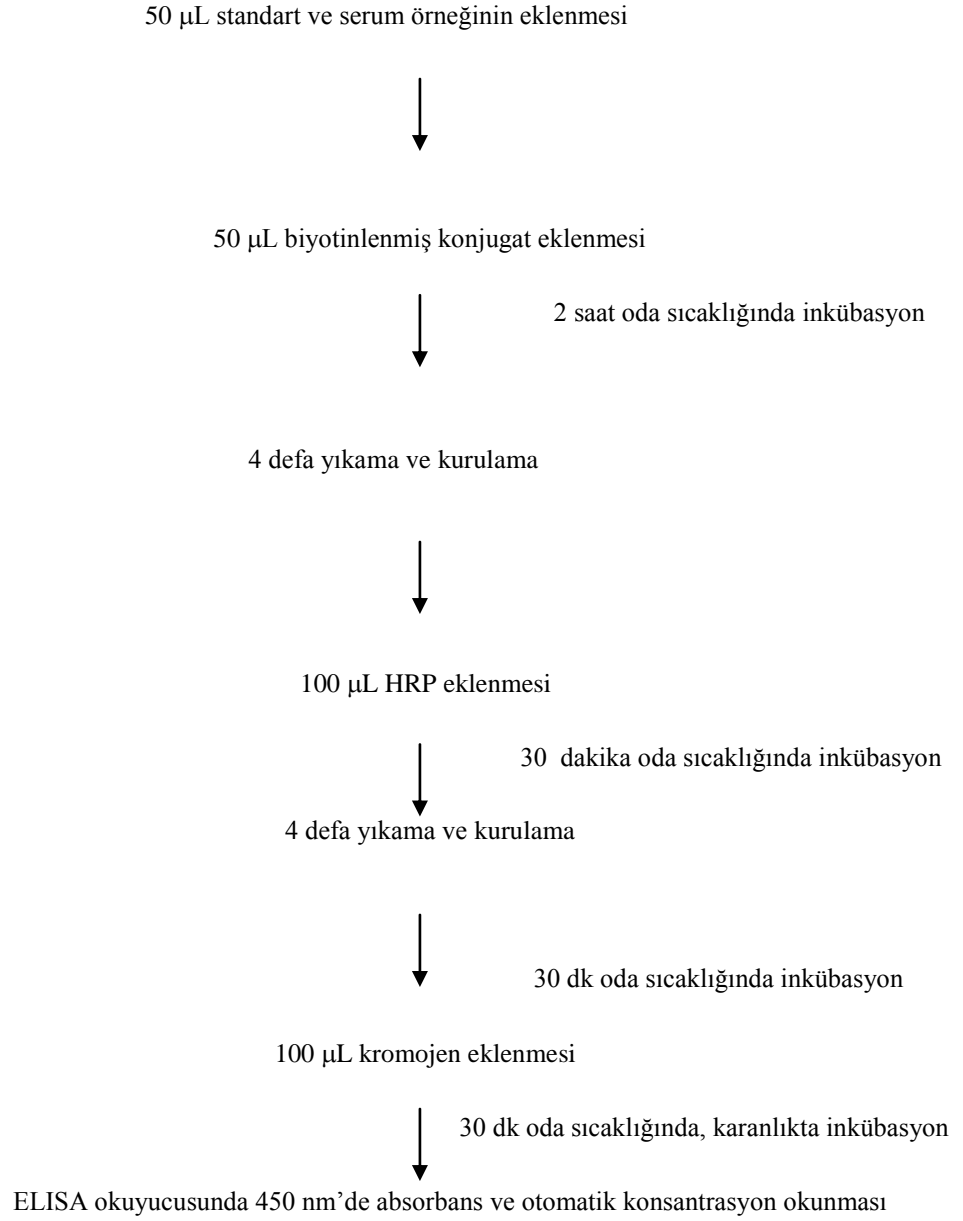
#### 3.5.1. TIMP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

TIMP-1 düzeylerini belirlemek için kullanılacak 25 ng/mL, 12.5 ng/mL, 6.25 ng/mL, 3.12 ng/mL, 1.56 ng/mL değerlerinde standartlar 25 ng/mL stok standarttan Standart Dilüent Buffer kullanılarak hazırlandı. Serum örnekleri -20°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi ve Standart Dilüent Buffer ile 20 kat seyreltildi.

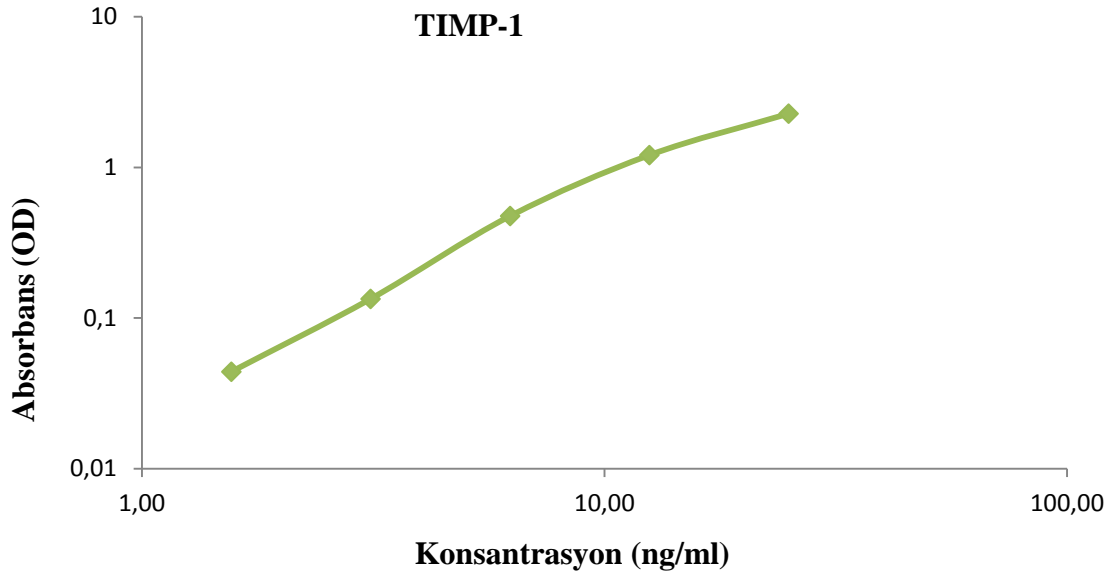
Tüm antikor kaplı kuyucuklara 50 µL standart ve seyreltilmiş serum örnekleri eklendikten sonra da her bir kuyucuğa 50 µL biotinlenmiş konjugat otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar oda sıcaklığında 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp (Medispec ESW-Microplate washer), iyice kurutulduktan sonra 100 µL Streptavidin HRP konjugatı eklenip 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp 100 µL Substrat Solüsyonu (Stabilize Kromojen) eklenerek, 30 dakika karanlıkta tekrar inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu 100 µL durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (Rayto, 2100C Chemistry Analyzer) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okundu. Kullanılan testlere ait ELISA yönteminin uygulama şeması şekilde gösterilmiştir (Şekil 3-2). Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla logaritmik olarak çizilen standart eğri grafiğinden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı (Şekil 3-3). Belirlenen değerler seyreltme katsayısıyla çarpılarak serumdaki TIMP-1 düzeyleri hesaplandı.



Antikor kaplı kuyucuklara ;



**Şekil 3-2: TIMP-1 yönteminin akış şeması**



**Şekil 3-3: TIMP-1'in standart absorbansları ve bilinen konsantrasyonları arasında çizilen standart eğri grafiği**

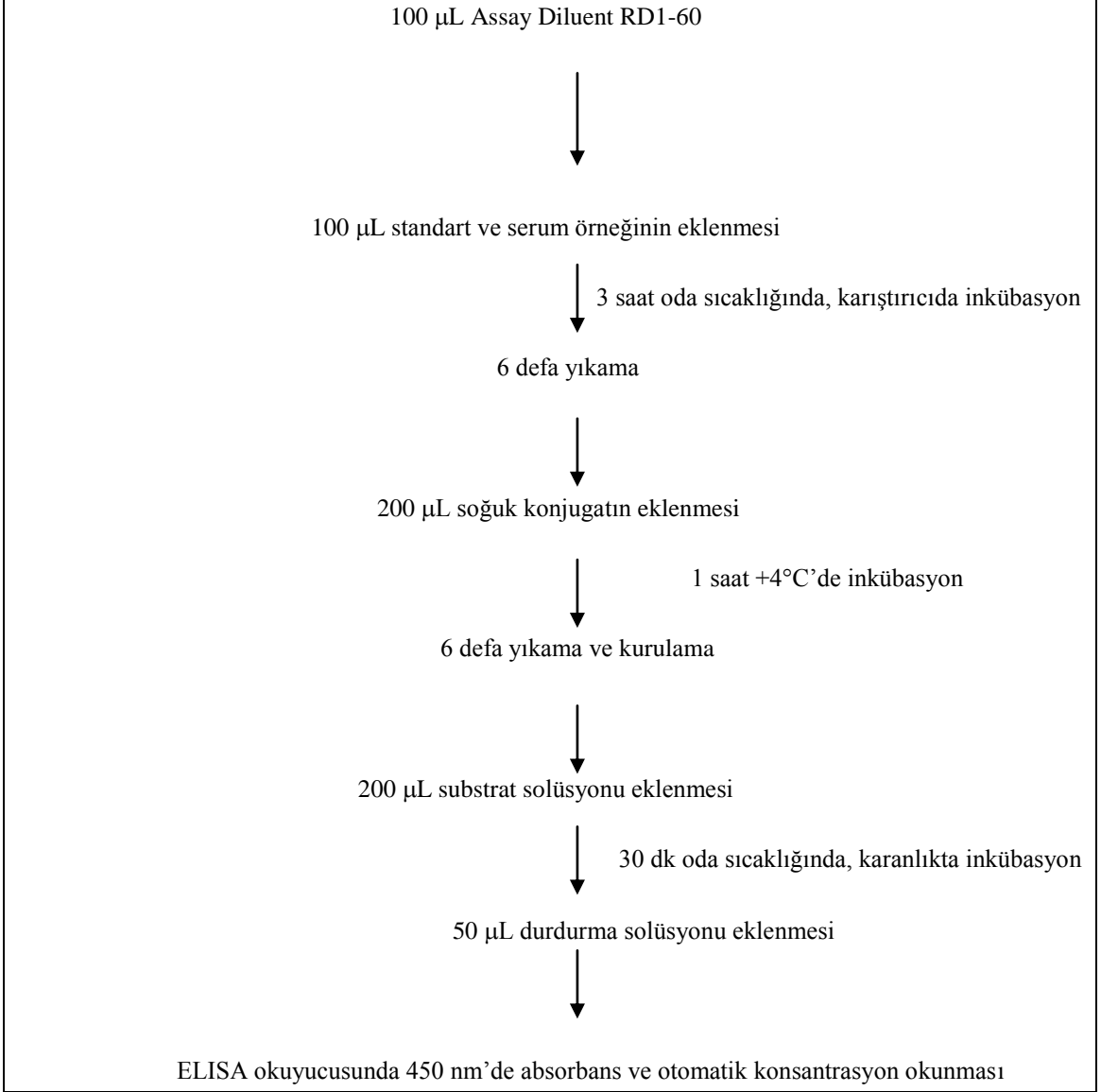
### 3.5.2. HA Seviyelerinin Belirlenmesi

HA düzeylerini belirlemek için kullanılacak 40 ng/mL, 20 ng/mL, 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2.5 ng/ mL, 1.25 ng/mL ve 0.625 ng/ mL değerlerinde standartlar 40 ng/mL stok standarttan Kalibratör Dilüent RD5-18 kullanılarak hazırlandı. Serum örnekleri -20°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi ve Kalibratör Diluent RD5-18 ile 4 kat seyreltildi.

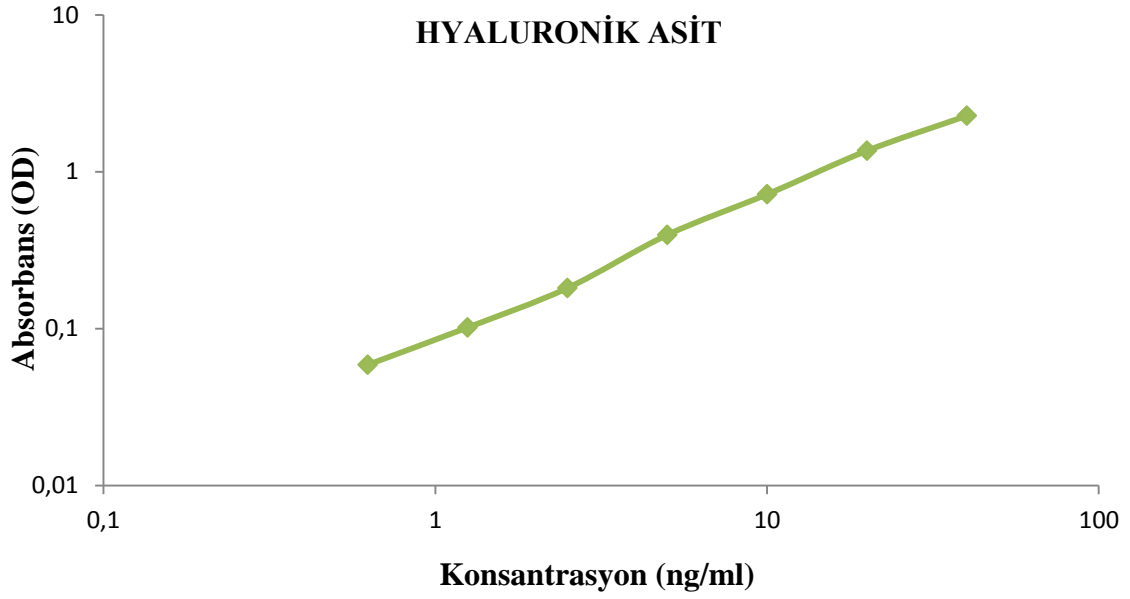
Tüm antikor kaplı kuyucuklara 50 µL Assay Diluent RD1-14 (tampon çözelti) eklendikten sonra 50 µL standart ve seyreltilmiş serum örnekleri otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar oda sıcaklığında ve karıştırıcıda 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp (Medispec ESW- Microplate washer), iyice kurutulduktan sonra 100 µL HRP konjugatı eklenip 2 saat boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp 100 µL Substrat Solüsyonu (Renk reaktifi A + Renk reaktifi B) eklenerek, 30 dakika karanlıkta tekrar inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu 100 µL durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (Rayto, 2100C Chemistry Analyzer) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı

ayrı okundu. Kullanılan testlere ait ELISA yönteminin uygulama şeması şekilde gösterilmiştir (Şekil 3-4). Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla logaritmik olarak çizilen standart eğri grafiğinden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı (Şekil 3.5). Belirlenen değerler seyreltme katsayısıyla çarpılarak serumdaki HA düzeyleri hesaplandı.

Antikor kaplı kuyucuklara ;



**Şekil 3-4: HA yönteminin akış şeması**



**Şekil 3-5: HA'nın standart absorbansları ve bilinen konsantrasyonları arasında çizilen standart eğri grafiği**

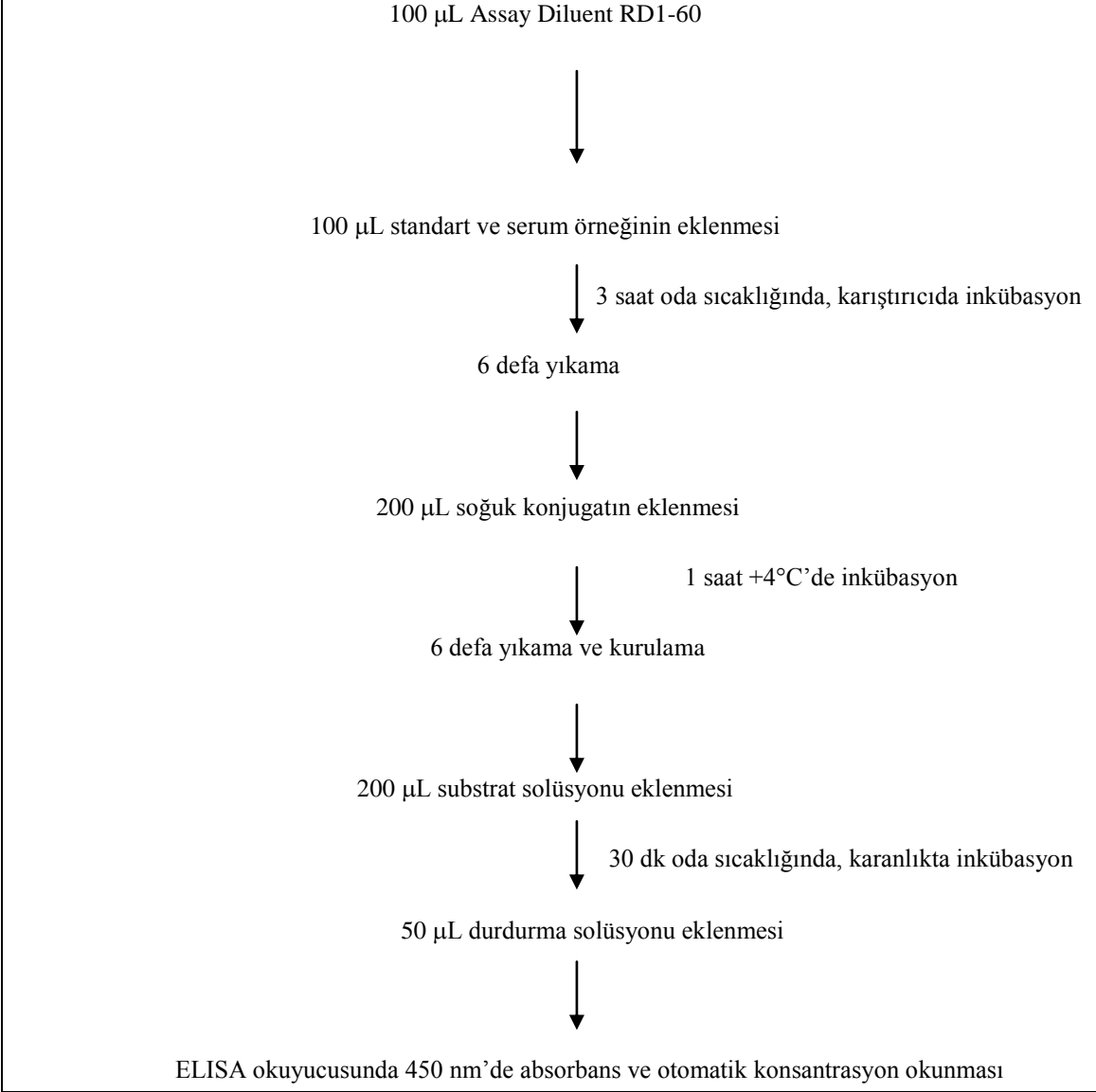
### 3.5.3. SPARC Seviyelerinin Belirlenmesi

SPARC düzeylerini belirlemek için kullanılacak 50 ng/mL, 25 ng/mL, 12.5 ng/mL, 6.25 ng/mL, 3.13 ng/mL ve 1.56 ng/mL değerlerinde standartlar 500 ng/mL stok standarttan Kalibratör Dilüent RD6-59 kullanılarak hazırlandı. Serum örnekleri -20°C'den çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi ve Kalibratör Diluent RD6-59 ile 40 kat seyreltildi.

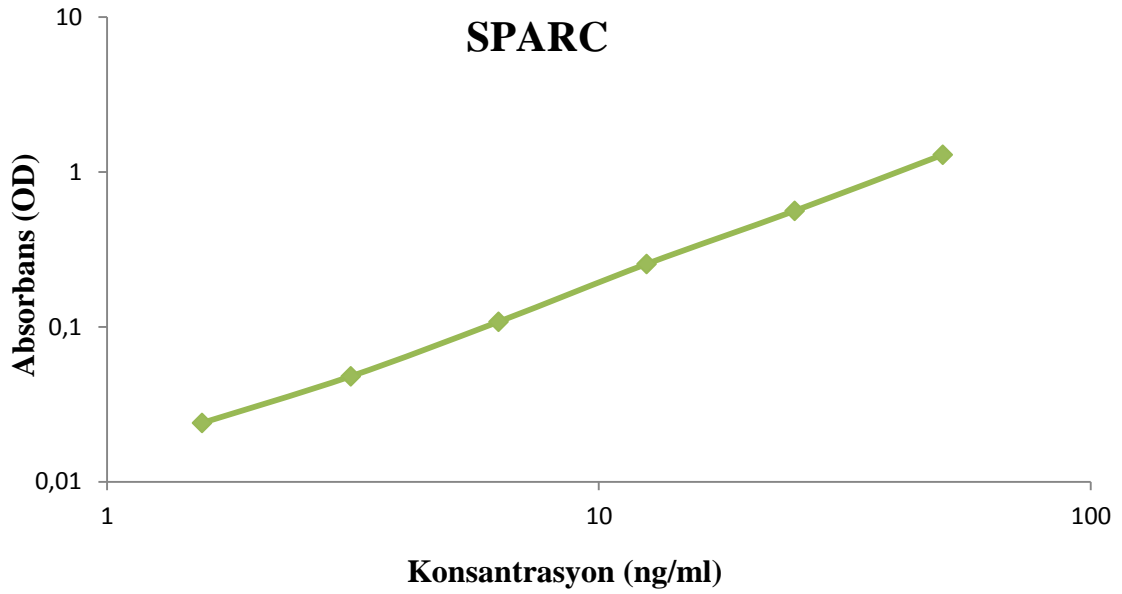
Tüm antikor kaplı kuyucuklara 100 µL Assay Diluent RD1-60 (tampon çözelti) eklendikten sonra 100 µL standart ve seyreltilmiş serum örnekleri otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar oda sıcaklığında ve karıştırıcıda 3 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 6 defa yıkama yapıp (Medispec ESW- Microplate washer), iyice kurutulduktan sonra 200 µL soğuk HRP konjugatı eklenip 1 saat boyunca +4°C'de inkübasyona bırakıldı. 400 µL yıkama solüsyonu ile 6 defa yıkama yapıp 200 µL Substrat Solüsyonu (Renk reaktifi A + Renk reaktifi B) eklenerek, 30 dakika karanlıkta tekrar inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu 50 µL durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (Rayto, 2100C Chemistry Analyzer) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı

okundu. Kullanılan testlere ait ELISA yönteminin uygulama şeması şekilde gösterilmiştir (Şekil 3-6). Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla logaritmik olarak çizilen standart eğri grafiğinden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı (Şekil 3-7). Belirlenen değerler seyreltme katsayısıyla çarpılarak serumdaki SPARC düzeyleri hesaplandı.

Antikor kaplı kuyucuklara ;



**Şekil 3-6: SPARC yönteminin akış şeması**



**Şekil 3-7: SPARC’ın standart absorbansları ve bilinen konsantrasyonları arasında çizilen standart eğri grafiği**

### **3.6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 (SPSS 16, Chicago, IL, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve sınır değerler kullanılarak verilmiştir. TIMP-1 ve HA’nın normal dağılım göstermediği belirlendiğinden, parametreler çalışma grupları arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. SPARC’ın normal dağılım gösterdiği belirlendiğinden parametreler Student t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir (123).

Her bir parametreye ait özgüllük, duyarlılık ve doğruluklar sağlıklı kontrollerin medyan değerleri üst sınır alınarak aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır.



$$\text{Duyarlılık (\%)} = [\text{GP}/(\text{GP}+\text{YN})]\times 100$$

$$\text{Özgüllük (\%)} = [\text{GN}/(\text{GN}+\text{YP})]\times 100$$

$$\text{Doğruluk (\%)} = (\text{GP} + \text{GN}) / (\text{GP} + \text{GN} + \text{YP} + \text{YN})$$

GP: Gerçek pozitifler

YP: Yalancı pozitifler

GN: Gerçek negatifler

YN: Yalancı negatifler

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı almış, tedavi öncesi 60 kadın hasta dâhil edilmiştir. Kontrol grubu 20 sağlıklı kadından oluşturulmuştur. Yaş ortalamaları hastalarda (50; 31-67) ve kontrol grubunda (49; 26-62) (ortanca; min-max) olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ait serum aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4-1’de gösterilmiştir (Tablo 4-1).

Patolojilerine bakıldığında; 57 hasta invaziv duktal, 1 hasta skuamöz hücreli, 1 hasta infiltratif, 1 hasta da lobüler tip olarak gözlemlenmiştir.

Meme kanserli 60 hastanın 33’ünde metastaz görülürken 27’sinde metastaza rastlanılmamıştır.

c-erbB-2; 12 hastada kuvvetli pozitif (+++), 8 hastada orta derecede pozitif (++), 3 hastada zayıf pozitif (+) olmak üzere toplamda 23 hastada pozitif ve 37 hastada da negatif (-) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 1 hastanın hormon reseptörlerine ait verisine ulaşamadığından bu parametre 59 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. ER; 38 hastada pozitif, 21 hastada negatif, PR; 37 hastada pozitif, 22 hastada negatif olarak bulunmuştur (Tablo 4-2).

c-erbB-2 ekspresyonunun görüldüğü, ER ve PR’nin pozitif olduğu hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TIMP-1 ( $p=0.046$ ) ve SPARC’ta ( $p=0.008$ ) istatistiksel olarak anlamlılık olduğu görülmüştür. c-erbB-2’nin negatif ER ve PR’nin pozitif olduğu hastalar ile kontroller arasında SPARC’ta ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ). c-erbB-2’nin pozitif olduğu 23 hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yine TIMP-1 ( $p=0.008$ ) ve SPARC’ta ( $p=0.000$ ) anlamlılık gözlemlenmiştir.

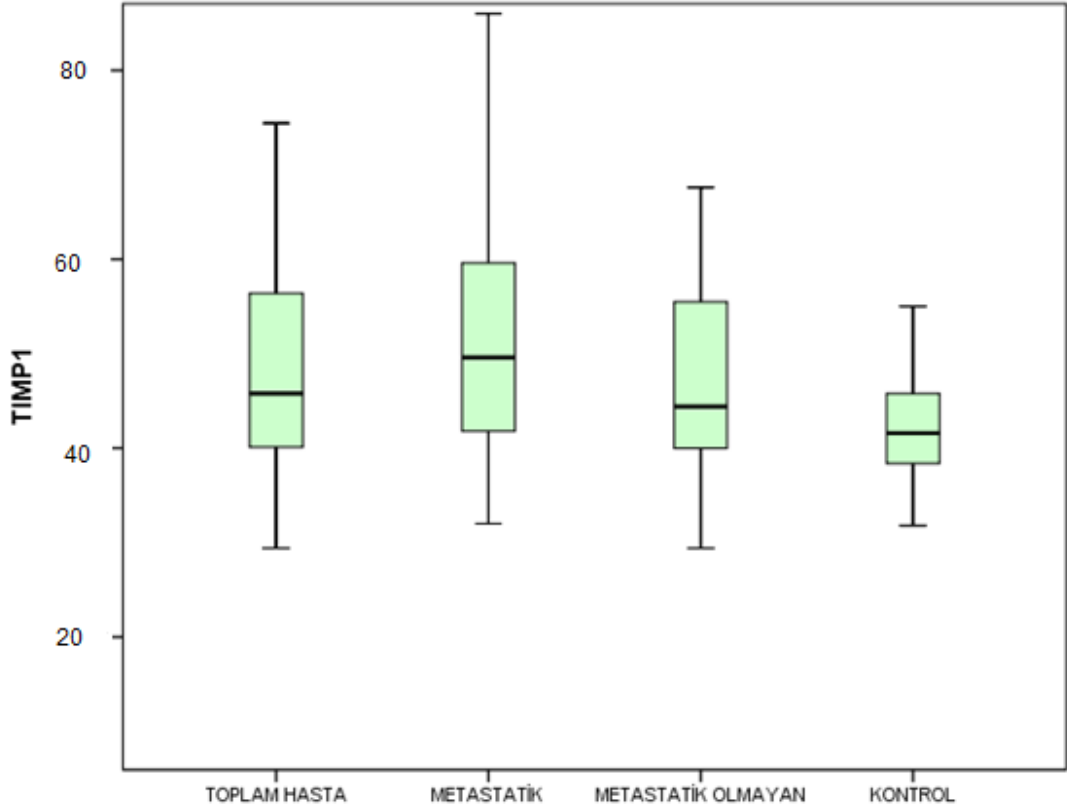
**Tablo 4-1: Gruplara ait serum aritmetik ortalama (x), standart sapma (sd), ortanca (m), minimum (min) ve maksimum değerleri (max)**

	<b>TIMP-1 (ng/ml)</b> x±sd m (min- max)	<b>HA(ng/ml)</b> x±sd m (min- max)	<b>SPARC (ng/ml)</b> x±sd m (min- max)
<b>HASTA</b> <b>n=60</b>	49.4±11.5 45.8 (29.4- 86)	68.2±46 63 (11.2- 207)	2319.6±851.9 2146.1 (559.8- 4028.4)
<b>KONTROL</b> <b>n=20</b>	43.1±12.6 41.6 (29.4- 45.8)	43.3±29.5 35.2 (7.1-107)	1418.1±636.2 1365.5 (147.7-2498.2)
<b>METASTATİK</b> <b>n=33</b>	51.9±14.1 50 (32-86)	67.1±40.2 64.5 (15.3-180.1)	2323.1±816 2135.4 (1007.2-3522.4)
<b>METASTATİK OLMAYAN</b> <b>n=27</b>	45.2±9.5 43.2 (29.4-66)	69.6±53.1 61.4 (11.2-207)	2071.3±961.7 1806.3 (560-3832.4)

**Tablo 4-2: Meme kanserli hastalarda metastaz, tümör patolojisi ve c-erbB-2 değişkenlerine ait veriler**

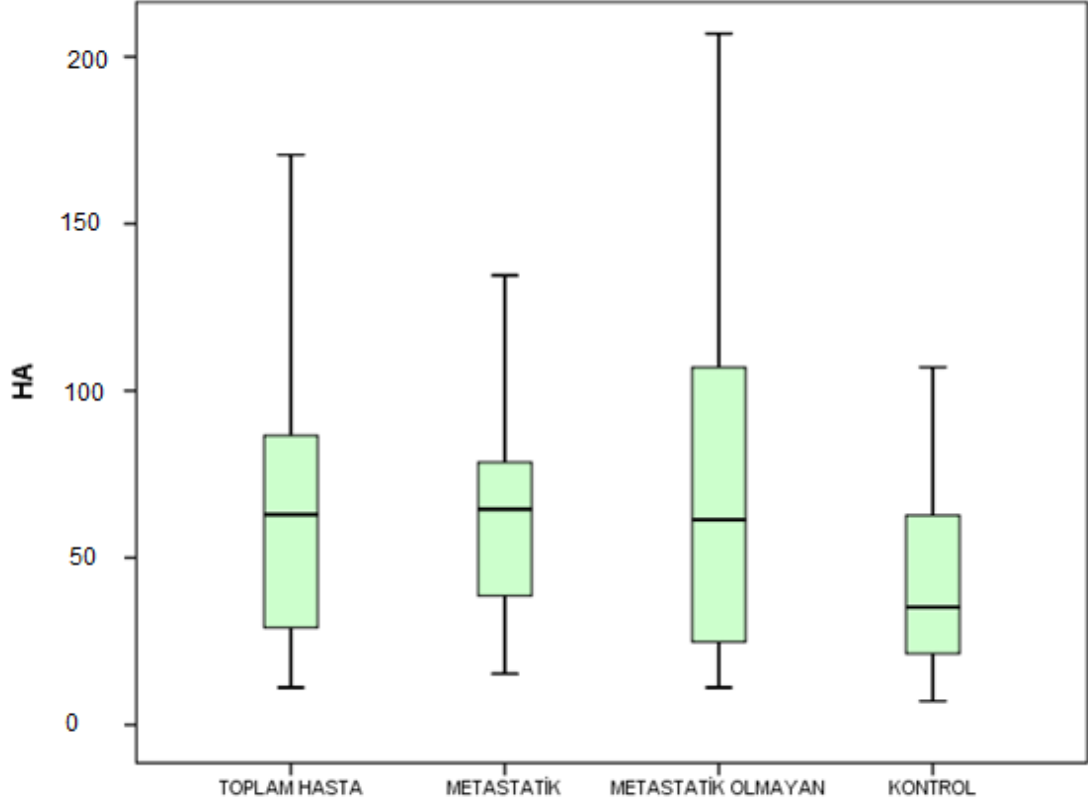
<b>Değişkenler</b>	<b>n (%)</b>
Hasta sayısı	60 (100)
<b>METASTAZ</b> Var/Yok	33 (55 )/ 27 (45)
<b>PATOLOJİLERİ</b> İnvaziv duktal karsinom Skvamoz hücreli karsinom İnfiltratif karsinom İnvaziv lobüler karsinom	57 (94) 1 (2) 1 (2) 1 (2)
<b>c-erbB-2</b> +++ ++ + -	12 (20) 8 (13) 3 (5) 37 (62)
<b>ER</b> +/- <b>PR</b> +/-/	38(64)/ 21(36) 37 (62)/ 22 (38)

Serum TIMP-1 düzeylerinde, tüm hastalar ile kontrol grubu ( $p=0.033$ ) ve metastatik hastalar ile kontrol grubu ( $p=0.022$ ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Gruplara göre serum TIMP-1 düzeylerinin dağılımı Şekil 4-1'de gösterilmiştir (Şekil 4-1).



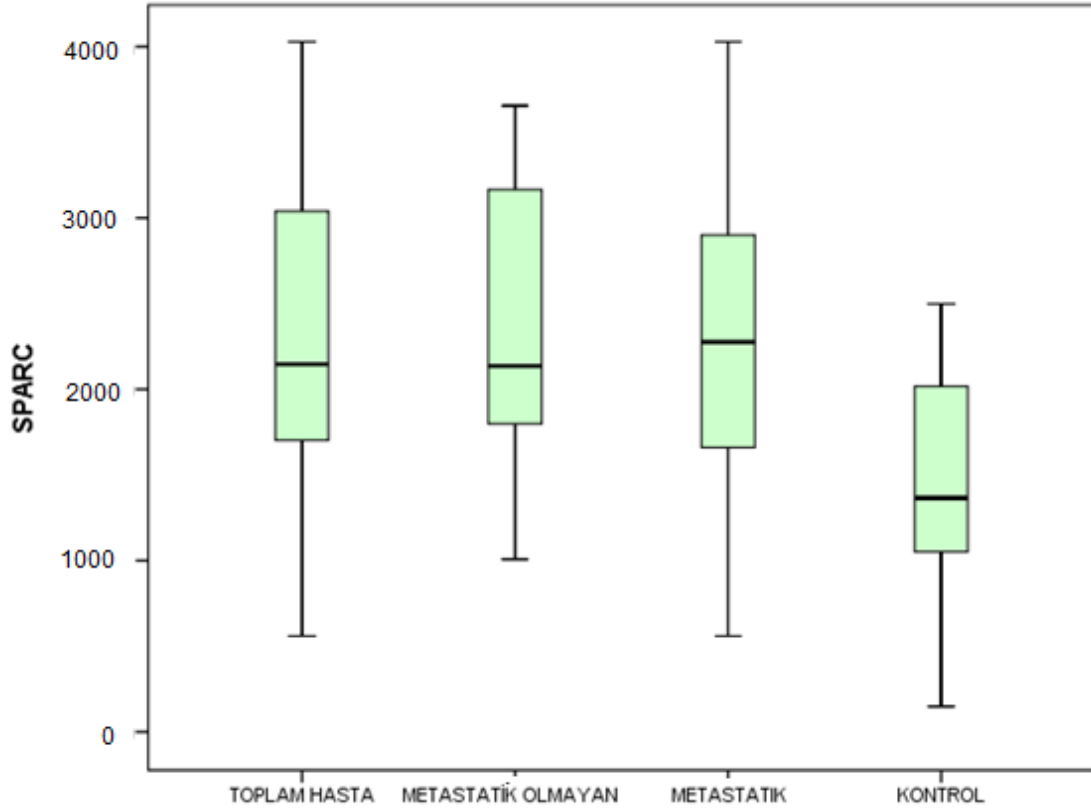
**Şekil 4-1: Gruplara ait serum TIMP-1 dağılımı**

HA düzeylerinde, tüm hastalar ile kontroller ( $p=0.034$ ) ve metastatik hastalar ile kontroller ( $p=0.027$ ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gruplara göre serum HA düzeylerinin dağılımı Şekil 4-2’de gösterilmiştir (Şekil 4-2).



**Şekil 4-2: Gruplara ait serum HA dağılımı**

Serum SPARC düzeylerinde, tüm hastalar ile kontroller ( $p=0.000$ ), metastatik hastalar ile kontroller ( $p=0.000$ ) ve metastatik olmayan hastalar ile kontrol grubu ( $p=0.001$ ) karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlılık bulunmuştur. Gruplara göre serum SPARC düzeylerinin dağılımı Şekil 4-3'te gösterilmiştir (Şekil 4-3).



**Şekil 4-3: Gruplara ait serum SPARC dağılımı**

Testlere ait belirlenen istatistiksel anlamlılıklar Tablo 4-3'te gösterilmiştir. TIMP-1 ve HA testleri için metastatik olmayan hastalarla kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (Tablo 4-3).

	<b>TIMP-1</b>	<b>HA</b>	<b>SPARC</b>
<b>Toplam Hasta-Kontrol</b>	<b>p=0.033</b>	<b>p=0.034</b>	<b>p=0.000</b>
<b>Metastatik-Kontrol</b>	<b>p=0.022</b>	<b>p=0.027</b>	<b>p=0.000</b>
<b>Metastatik olmayan-Kontrol</b>	N.S	N.S	<b>p=0.001</b>

**Tablo 4-3: Testlere ait istatistiksel anlamlılıklar (p değerleri)**

Yapılan Spearman korelasyon analizleri sonucunda TIMP-1 – SPARC ( $r=0.374$ ,  $p=0.03$ ) ve TIMP-1 – HA ( $r=0.199$ ,  $p=0.128$ ) testleri arasında hasta grubunda düşük orta derecede korelasyon, HA-SPARC ( $r= -0.126$ ,  $p=0.337$ ) testleri arasında düşük veya önemsiz derecede korelasyon bulunmuştur.

Tüm duyarlılık, özgüllük ve doğruluk testlerinin hesaplanmasında kontrol grubunda çalışılan parametreler olan TIMP-1, HA ve SPARC'ın medyan değerleri hesaplanmış ve üst sınır değeri olarak kabul edilmiştir (TIMP-1: 41.6 ng/mL, HA: 35.2 ng/mL, SPARC: 1365.5 ng/mL). Her bir parametreye ait, duyarlılık, özgüllük ve doğruluklar Tablo 4-4'de verilmiştir (Tablo 4-4).



**Tablo 4-4: Testlere ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri**

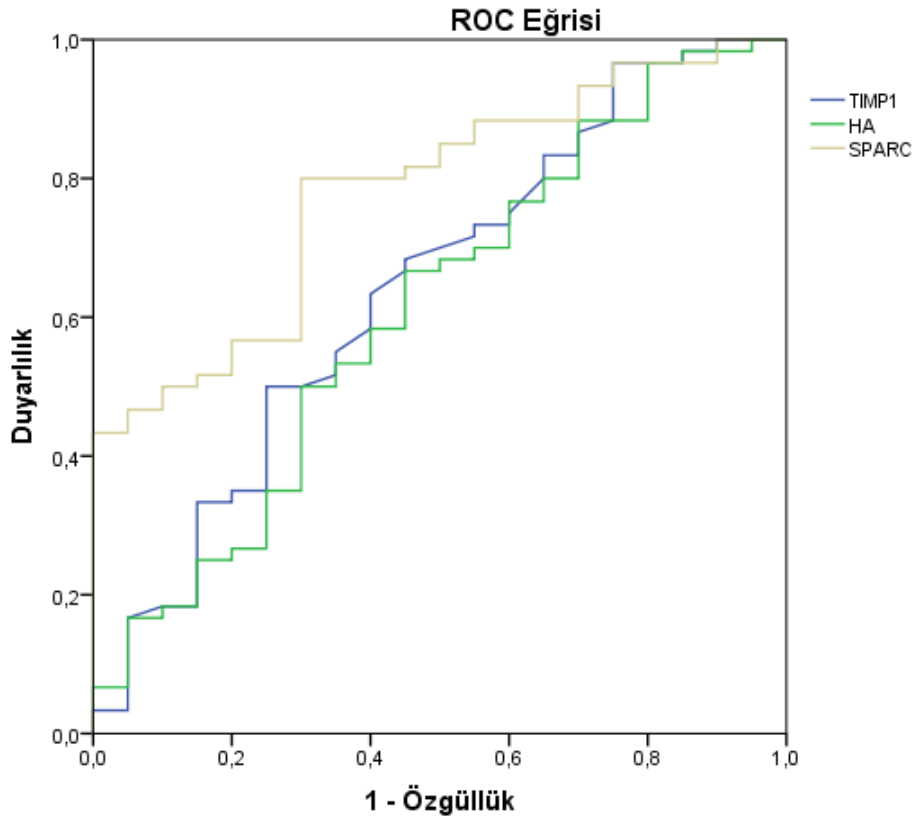
	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Özgüllük (%)</b>	<b>Doğruluk (%)</b>
<b>TIMP-1</b>	% 73	% 50	% 67
<b>HA</b>	% 67	% 50	% 63
<b>SPARC</b>	% 85	%50	%76

TIMP-1 testinin meme kanserli hastalar için duyarlılığı % 73, özgüllüğü % 50 ve doğruluğu % 67 olarak hesaplanmıştır.

HA testinin meme kanserli hastalar için duyarlılığı % 67, özgüllüğü % 50 ve doğruluğu % 63 olarak belirlenmiştir.

SPARC testinin meme kanserli hastalar için duyarlılığı % 85, özgüllüğü % 50 ve doğruluğu % 76 olarak bulunmuştur.

TIMP-1, HA ve SPARC testleri için eğri altında kalan alanları (Area Under Curve, AUC) ROC (receiver operating characteristic) eğrisi kullanılarak belirlendi (Şekil 4-4). AUC hesaplandığında SPARC'ın (AUC: 0.780) tanısal değerinin TIMP-1 (AUC: 0.642) ve HA'ya (AUC: 0.611) göre daha fazla olduğu ve hastalarla sağlamları ayırmada SPARC testinin daha başarılı sonuç verdiği görülmüştür.



**Şekil 4-4: TIMP-1, HA ve SPARC testleri için ROC eğrisi**

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 60 meme kanserli hasta ile kontrol grubunun (n=20) serum TIMP-1, HA ve SPARC serum düzeyleri belirlendi ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu moleküllerin meme kanseri tanısında, klinik bulgularla birlikte radyolojik görüntüleme yöntemleri, patoloji ve rutin biyokimya testlerinin yanı sıra tanıya yardımcı olabilecek çeşitli yeni belirleyici moleküller olup olamayacakları araştırıldı.

TIMP-1'in birçok hücre tipinde büyümeyi uyarması buna bağlı olarak proliferasyonun artması, apoptozu inhibe edebilme yeteneği, kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör hücrelerinin yayılmasına yol açmaktadır. Bundan dolayı birçok kanser tipinde TIMP-1'in seviyesinde artış görüldüğü, cerrahi operasyon öncesi ve sonrasında ise seviyesinde bir değişiklik olmadığı bilinmektedir (62-64, 125).

Primer meme kanseri tanısı konmuş 2984 hastanın doku örnekleriyle yapılan çalışmada 2219 hastada ER pozitif iken 687 hastada negatif; 1952 hastada PR pozitif ve 920 hastada ise negatif olduğu bulunmuştur. TIMP-1 seviyesinin belirlendiği bu çalışmada molekülün yüksek seviyesinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Talvensaari-Mattila A. ve arkadaşları tarafından meme kanseri tanısı konmuş hastaların cerrahi müdahale öncesinde TIMP-1 (Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü-1) serum seviyesine bakılmış ve 71 hastanın 35'inde düzeyin yüksek olduğu bulunmuştur. Operasyon öncesi yüksek TIMP-1 serum değerlerinin hastalığın nüks etme ihtimaliyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yüksek serum TIMP-1 seviyesinin ilk 10 yıllık takip süresince nüks etme riskinin de 3.4 kat arttırdığını ve böylece TIMP-1'in kötü prognozda iyi bir belirleyici olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (74).

Kuvaja P. ve arkadaşlarının 2008 yılında çoğunluğu duktal (%75.9) ve lobüler (%16) infiltratif karsinom olan meme kanserli hastalar ile yaptıkları çalışmada hormon reseptörleri durumunun; 151 ER pozitif, 38 ER negatif; 121 PR pozitif, 68 PR negatif olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 195 tanesi ameliyat öncesi ve 180 tanesi ameliyattan 1 ay sonra alınmış toplam 375 plazma örneğinde ELISA yöntemiyle TIMP-1 seviyelerine bakılmıştır. Ameliyat öncesi TIMP-1 seviyesinin medyan değerinin 239.2 ng/ml, değer aralığının da 89 - 832.3 ng/ml arasında, ameliyat sonrası TIMP-1 seviyesinin medyan değerinin 231.7 ng/ml ve değer aralığının da 136 - 980.9

ng/ml arasında olduğu bulunmuştur. Bundan dolayı cerrahi operasyonun TIMP-1 seviyesinde önemli olabilecek bir değişmeye yol açmadığı bildirilmiştir. Preoperatif primer meme kanserinde TIMP-1'in iyi bir prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır (125).

2008 yılında yapılan başka bir çalışmaya preoperatif 509 meme kanserli hasta dâhil edilmiş, plazma ve serumdaki yüksek TIMP-1 seviyesi lenf nodu negatif hastalarda kötü prognosisla ilişkilendirilmiştir (76).

Kuvaja P. ve arkadaşlarının 2007 yılında TIMP-1 ile yaptıkları çalışmaya meme kanseri tanısı konmuş 68 ameliyat öncesi serum dâhil edilmiştir. Hastalığa bağlı sağ kalımın, en düşük serum TIMP-1 seviyesine sahip hastalarla karşılaştırıldığında bile önemli ölçüde daha kısa olduğu görülmüştür (77).

Çalışmamıza tedavi öncesi (KT, RT ve/veya hormonterapi) alınan 60 hasta serumu dâhil edilmiş ve kontrollerle karşılaştırıldığında TIMP-1 değerlerinin anlamlı olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0.033$ ). Doku histolojisi dikkate alındığında önceki araştırmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da duktal karsinomların çoğunlukta olduğunu görmekteyiz (% 94). Hormon reseptörleri açısından çalışmamızı diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda ER ( $n=38$ ) ve PR pozitif ( $n=37$ ) hastaların sayısının daha fazla olduğu bilinmektedir (sırasıyla %64, % 62). TIMP-1 serum düzeyi ölçülen metastatik hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık  $p=0.022$  olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç bize TIMP-1'in metastaz potansiyelini gösterebileceğini düşündürmektedir. Serum TIMP-1 testinin medyan değeri cut-off alındığında hastalar için duyarlılığı %73, özgüllüğü %50 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen duyarlılık ve özgüllükler ROC eğrisiyle doğrulandığından aynı değerlere (AUC: 0.642) varılmıştır. Doğruluk değeri yüksek olan (%67) TIMP-1 testinin hasta ve sağlıklıların tespitini güvenilir bir şekilde yapabileceği sonucuna varıldı (% 73.3).

Paivi K. A. ve arkadaşlarının 75 (21 benign, 54 malign) meme doku örneğini dâhil ettiği immünohistokimyasal çalışmada invaziv meme kanseri dokularının tanıları; 30 duktal karsinom, 12 lobüler, 5 tübüler, 4 müsinöz ve 3 medüller karsinom olarak belirtilmiştir. Malign stromasında HA ekspresyonunun benign stromasına göre önemli derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0.0001$ ). Duktal meme kanserinde yoğun HA boyanmasını kanserde farklılaşmanın az olmasıyla ilişkilendirmişlerdir (127).

Hiç tedavi almamış 217 meme kanserli hastayla yapılan başka bir çalışmada hastaların serum örneklerinin serum Hyaluronik asit (HA) konsantrasyonları ELISA

yöntemiyle belirlenmiştir. ER pozitif olan hastalar tüm hastaların %51'ini oluştururken, PR pozitif olan hastalar %47'sini oluşturmaktadır. 129 hastada metastaz görülürken, 88 hastada metastaza rastlanmamıştır. Metastaz görülmeyen hastalar ile kontrol grubu ve metastatik hastalar karşılaştırıldığında her iki durumda da p değerinin 0.05'ten küçük olduğu görülmüştür. Çalışmada CA15-3, HA, hyaluronidaz, N-asetil-β-D-glukozaminidaz, glukuronik asit ve glukozamin değerlerinin kullanıldığı bir formül ile metastatik meme kanseri skoru (MBCS) hesaplanmıştır. 0.85 olarak belirlenen cut off skorunun altındaki değerler metastatik olmayan, üzerindeki değerler ise metastatik olan meme kanseri hastalarını belirlemektedir. HA serum seviyesinin kullanıldığı bu yöntemin %87 doğruluk oranıyla metastatik meme hastalarını ayırmada başarılı olduğu bildirilmiştir (126).

Lokeshwar ve arkadaşlarının prostat kanserli doku örneğinde ve mesane kanserli doku ve idrar örneklerinde yaptığı çalışmada HA seviyesinin kanserli doku ve idrar örneklerinde, normal doku ve idrar örneklerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (128, 129).

ECM, tümör progresyonuyla yakından ilişkilidir. HA ise ECM'in temel komponentidir. HA, CD44 gibi özelleşmiş hücre yüzey molekülleri ile etkileşime girerek hücre adhezyonunu, göçü ve proliferasyonunu düzenlerler. HA konsantrasyonunun mesane, prostat, meme, akciğer ve kolon gibi çeşitli kanserlerde seviyesinin arttığı ve metastazla birlikte seviyesinde daha da artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu durumdan dolayı HA'nın tümör hücreleri tarafından ya da tümör ile bunu çevreleyen bağ doku ile etkileşimden ortaya çıktığı düşünülmektedir (130).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda meme kanserli hastalardan alınan serum örneklerinde HA seviyesinin sağlıklı kontrollere göre önemli derecede yüksek olduğunu bulduk (p=0.034). Çeşitli kanser tiplerinde HA seviyesinin yüksek bulunmasının sebebi olarak invazyon sırasında bazal membranın yıkımında HA'nın stromal bölgeden sızması olarak gösterilmektedir. (131). Serum HA testinin medyan değeri cut-off alındığında hastalar için duyarlılığı %67, özgüllüğü %50 olarak hesaplandı. Elde edilen duyarlılık ve özgüllükler ROC eğrisiyle doğrulandığından aynı değerlere (AUC: 0.611) varıldı. Doğruluk değeri yüksek olan (%63) TIMP-1 testinin hasta ve sağlıklıların tespitini güvenilir bir şekilde yapabileceği sonucuna varıldı (% 67).

Watkins G. ve arkadaşları SPARC ile yaptıkları çalışmada 120 meme kanserli ve 32 normal meme doku örneği kullanmışlardır. SPARC'ın (Asidik ve sisteince zengin salgılanmış protein) immünohistokimyasal boyaması yapılmış ve malign doku örneklerinde SPARC varlığında boyanmanın yoğun olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kantitatif PCR tekniği uygulanarak SPARC mRNA'sının ekspresyon seviyesi ölçülmüş ve meme kanserli doku örneklerinde seviyenin önemli derecede arttığı görülmüştür (p=0.04). Hasta doku örnekleri nod pozitif ve nod negatif diye iki gruba ayrıldığında ise SPARC pozitifliğinin nod+ hasta grubunda daha yüksek olduğu bulunmuş fakat, istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmemiştir (p=0.08). Ayrıca SPARC'ın ekspresyonunun duktal karsinomlarda lobüler karsinoma göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. SPARC'ın meme kanseri için umut veren bir prognostik belirleyici olduğu bildirilmiştir (132).

Ikuta Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada melanom hücre soylarında SPARC mRNA ekspresyonuna kantitatif ters transkripsiyon PCR ve Western blot yöntemleriyle bakılmıştır. HMV-I hariç diğer hücre hatlarında (CRL1579, G361, SK-MEL-28) SPARC ekspresyonu görülmüştür. Ayrıca 33 primer melanom (zayıf: 7, orta: 14, güçlü: 12), 7 metastatik melanom (orta: 2, güçlü: 5), 14 melanositik nevüs (zayıf: 4, orta: 6, güçlü: 4) doku örneğinde yaptıkları immünohistokimyasal analizde de SPARC'ın pozitif ekspresyonunu gözlemlemişlerdir. (133).

Yine aynı çalışmada 109 operasyon öncesi melanoma, 5 doğuştan melanositik nevüs hastası ve 61 sağlıklı kontrolün serum örneklerinde ELISA yöntemiyle SPARC ekspresyonuna bakılmıştır. Operasyon öncesi melanoma hastalarındaki SPARC serum konsantrasyonunun (2.02±1.02 µg/ml) sağlıklı kontroller (1.62±0.36 µg/ml) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Student t testi kullanılarak yapılan istatistiksel hesaplamada ileri derecede anlamlılık bulunmuştur (p=0.001). Çalışmanın duyarlılığı % 33, özgüllüğü % 92.4 olarak hesaplanmıştır. Melanoma hastalarında SPARC'ın yüksek düzeylerde olması, melanoma hücrelerinin SPARC salgıladığını düşündürmektedir. Bu çalışmada hastalığın ilerlemesiyle SPARC serum seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Erken evre melanoma hastalarında SPARC'ın faydalı bir tümör belirleyici olduğu belirtilmiştir (133).

Guweidhi A. ve arkadaşları 51 pankreas kanseri, 37 kronik pankreatit ve 24 normal pankreas doku örneğinde kantitatif PCR yöntemi ile osteonectin (SPARC)

mRNA düzeylerini belirlemişler ve normal pankreas doku örnekleriyle karşılaştırıldığında mRNA seviyelerinin pankreatik duktal adenokarsinomda 31 kat, kronik pankreatitte 16 kat arttığını göstermişlerdir ( $p<0.01$ ). Osteonektinin tedavi planlanmasında kullanılabilecek bir hedef molekül olduğu belirtilmiştir (134).

Çalışmamızda meme kanserli hastalarda serum SPARC düzeylerini belirledik. Meme kanserli hastalarda serum SPARC seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk. Hasta grubunda serum SPARC seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı olduğunu gözlemledik ( $p=0.000$ ). Metastatik hastalarla kontrol grubu ( $p=0.000$ ) ve metastatik olmayan hastalarla kontrol grubu ( $p=0.021$ ) karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık bulduk. Serum SPARC testinin meme kanserli hastalar için duyarlılığı % 85, özgüllüğü % 50, doğruluğu %76 olarak hesaplandı. Doğruluk değeri de yüksek olduğu için SPARC testinin hasta ve sağlıklıların tespitini güvenilir bir şekilde yapabileceğini düşünmekteyiz (% 85).

SPARC, hücre-matriks etkileşimlerini düzenleyen kalsiyum bağlayıcı ekstrasellüler bir glikoproteindir. SPARC trombosit, osteoblast, fibroblast, endotelial hücrelerden ekspresyon edilir. Tümör kaynaklı SPARC'ın çeşitli kanserlerde tümör gelişiminde uyarıcı rolü olduğu bildirilmiştir. SPARC ekspresyonunun yüksek olması lokal tümör invazyonuyla; lenf nodu, karaciğer ve kemik metastazıyla; kötü prognoz ve sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (133). Çalışmamız da metastatik açıdan bunu doğrulamaktadır.

Literatürde meme kanserli hastalarda SPARC seviyesinin ELISA yöntemiyle analiz edildiği çalışmaya rastlanmamıştır. Farklı yöntemlerle elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızla birlikte düşünüldüğünde SPARC'ın meme kanseri tanı ve takibinde faydalı bir tümör belirleyicisi olabileceği kanısındayız.

Ferrero P. ve arkadaşlarının 488 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada c-erbB-2, ER ve PR analizleri Enzim Immünoassay (EIA) yöntemiyle yapılmıştır. ER/PR pozitif hastalarda; c-erbB-2 aşırı ekspresyonu olduğunda hormonal tedaviye yanıtın düşük, c-erbB-2 ekspresyonunun negatif olmasında ise yüksek olduğu gözlemlenmiştir (135). Çalışmamızda c-erbB-2'nin ekspresyonunun görüldüğü, ER ve PR'nin pozitif olduğu hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TIMP-1( $p=0.046$ ) ve SPARC'ta ( $p=0.008$ ); c-erbB-2'nin ekspresyonunun negatif, ER ve PR'nin pozitif olduğu hastalar ile kontroller arasında da SPARC'ta istatistiksel olarak

anlamlılık olduğu görülmüstür ( $p=0.000$ ). c-erbB-2'nin pozitif olduğu 23 hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yine TIMP-1 ( $p=0.008$ ) ve SPARC'ta ( $p=0.000$ ) anlamlılık gözlemlenmiştir. Meme kanserli hastalarda yüksek seviyede olan SPARC ile c-erb-B2 ekspresyonu ve hormon reseptörleri durumunun birlikte değerlendirilip hastalığın tedavisinin takibinde kullanılabileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamız literatürde meme kanserli hastaların serum örneklerinde bu üç molekülün bir arada araştırıldığı ilk çalışmadır. Araştırmamızda meme kanserinde TIMP-1, HA ve SPARC moleküllerinin serum düzeylerini belirledik. Hasta sonuçlarını kontrol grubu ve metastaz durumları ile c-erbB-2ve ER, PR reseptörleri varlığı ile karılatırdık. Kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında her üç parametrede de ileri derecede istatistiksel anlamlılıklar bulduk. Testlerin medyan değerini üst sınır alınarak yapılan özgüllük, hassaslık ve doğruluk yüzdeleri çizilen ROC eğrisiyle doğrulandığı için TIMP-1, HA ve SPARC seviyelerinin hasta ayırımında ve sağlıklıların tespitinde taramada kullanılabilecek belirteçler olabileceğini düşünüyoruz. Grmz olarak bu üç molekülün bir arada çalışılması mali olarak yk getireceğinden SPARC'ın tek başına kullanımının yeterli ve faydalı olacağı kanısındaız.



## KAYNAKLAR

1. Harold E. İçinde Isaacs JH, editör. *Textbook of Breast Disease: Anatomy of the breast*. St. Louis; 1992. 1-14,
2. Williams PL, Warwick R. *Gray's anatomy. 36th ed.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980. 1434-1437.
3. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest Wall, and related metastatic sites. İçinde Bland KI, Copeland EM editor. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia, Saunders Company; 1991. 17-25.
4. Tavassoli F. *Pathology of the breast*. Norwalk: Applton and Lange; 1992. 1-24.
5. Mc Carty Jr KS, Tucker JA. *Breast*. İçinde Sternsberg SS, editor. *Histology for pathologists*. New York Raven Press; 1992. 893-902.
6. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. 4-10.
7. Beller F. *Development and anatomy of the breast*. İçinde Mitchell Jr. GW, Bassett LW, editor. *The female breast and its disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990. 1-12.
8. McCarty Jr KS, Tucker JA. *Breast* İçinde Sternberg SS, Editor. *Histology for pathologists*. New York: Raven Press; 1992. 893-902.
9. Winslow T. National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/PublishedContent/MediaLinks/710527.html>, 20.02.2014,
10. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *JNCI* 1975; **5**:231-273.
11. Costanza ME. *Epidemiology and risk factors for breast cancer*. İçinde: UpToDate. 2001. **9**:2-3.
12. Smith H, Kammerer-Doak D, Barbo D, Sarto G. *Hormone Replacement Therapy in the Menopause: A Pro Opinion*. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*. 1996. **46**:343.
13. Richie RC, Swanson JO, Breast Cancer: A Review of the Literature, *Journal of Insurance Medicine Copyright Q 2003 Journal of Insurance Medicine* 2003;**35**:85-101
14. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *The New England Journal of Medicine* 2002; **346**:1660- 1661.
15. Grady D. A. 60-year-old woman trying to discontinue hormone replacement therapy. *The Journal of the American Medical Association* 2002; **287**:2130-2137.
16. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms, *The Journal of the American Medical Association*.2001; **17**:2143-2151.
17. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *The Journal of the American Medical Association*1997; **278**:1407.
18. Potischman N, Swanson C, Siiteri P, Hoover R. Reversal of relation between body mass endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *Jornal of the National Cancer Institute* 1996;**88**:756.

19. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *The New England Journal Of Medicine* 1997;**336**:1269.
20. Britton L, Bornstein L, Colditz G. Summary of the workshop: Workshop on physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998; **83**:595.
21. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal GC, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project b-24 randomised controlled trial. *The lancet*, 1999; **353**: 1993-2000.
22. John E, Kelsey J. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;**15**:157.
23. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P, Humphrey L. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No. 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2009.
24. Kearney AJ, Murray M. Breast cancer screening recommendations: Is mammography the only answer? *Journal of Midwifery & Women's Health* 2009; **54**: 393-400.
25. McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. *A Cancer Journal for Clinicians* 2004; **54**: 345-361.
26. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer Journal of Clinicians* 2010; **60**: 99-119.
27. American Cancer Society. How is breast cancer found? [http://www.cancer.org\\_Cancer/BreastCancer/OverviewGuide/breast-cancer/overview-diagnosed](http://www.cancer.org_Cancer/BreastCancer/OverviewGuide/breast-cancer/overview-diagnosed), 07.11.2010.
28. Seçginli S, Meme Kanseri Taraması: Son Yenilikler Neler? *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2011; **10**: 193-200
29. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR, Linver MN, Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in albuquerque, new mexico. *Radiology* 1998; **209**:511-8.
30. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S, Nitzsche E, et al. Cancer detection with whole body PET using 2-(18-F) fl uoro-2-deoxy-d-glucose. *JCAT* 1993;**17**:582-589.
31. Hawkins RA, Hoh CK. PET FDG studies in Oncology. *Nuclear Medicine and Biology* 1994; **21**:739-747
32. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet I, Roeser R. Selection, follow-up, and analysis in the health insurance plan study: a randomized trial with breast cancer screening, *National Cancer Institute Monograph*. 1985 ;**67**:65-74
33. hall fm, storella jm, silverstone dz, wyslak g. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 1988;**167**:353-8.

34. Bavbek S. *Meme Kanseri*. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler, İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
35. Ünal M. *Meme Kanseri*. Meme Kanserinde Klinik Bulgular, Evreleme, Biopsi, Nobel Tıp Kitapevi, 2003, 124-131
36. Adnan Aydın, Yeşim Eralp, Meme Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi, Meme Kanseri, Nobel Tıp Kitapevi, 2003, 132-135.
37. Kinne WD. Primary treatment of breast cancer. *Breast Disease*, İçinde Harris J, J.B. Lippincott Comp. Philadelphia: 1987.
38. Ataseven A, Kutaniş R. *Meme Hastalıkları*. İstanbul: Güray Matbaası; 1990.
39. Keçer M, Topuz E., *Meme Kanseri: Biyoloji, Tanı, Evreleme ve Tedavi*., Meme Kanserinin Tedavisinde Mastektomiler Endikasyon ve Teknikleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1997.
40. Dinçer M, Topuz E, *Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme ve Tedavi*, Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1997.
41. Topuz E, *Meme Kanseri, Biyoloji, Tanı, Evreleme ve Tedavi: meme kanseri radyoterapi tekniğinin gelişimi* İçinde Aslay I, Kemikler G, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 1997.
42. Kardinal GC, , İçinde Perry MC editör. The chemotherapy source book, Chemotherapy of breast cancer. Williams and Wilkins; 1992. 948-988,
43. Aliustaoğlu M. Temel Kanser Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*. 2009; **22**: 46-49.
44. Liotta LA, Steeg PA, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive andnegative regulation. *Cell* 1991; **64**: 327-36.
45. Aksun S, Bayındır O, Özmen D, Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2001; **21**: 332–342.
46. Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *British Journal of Ophthalmology* 2000; **84**: 654–64.
47. Soydiñç HO, Çamlıca H, Duranyılmaz D, Sağlam EK, Taş F, Yasasever V, Dalay N. Matriks metalloproteinazlar ve akciğer kanseri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2006; **21**:53–6.
48. Barret AJ, Rawlings ND. Clasification of peptidases. *Biol Chem* 1992; **244**: 353–73.
49. *Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. J. of Nation Cancer Ins.* 2001; **93**: 178–84.
50. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix MetalloProteinases (MMPs) and Tissue Inhibitors of MetalloProteinases (TIMPs): positive and negative regulators intumor cell adhesion. *Seminars in Cancer Biology* 2010; **20**: 161–8.
51. Ray JM. Stetler-Stevenson WG. The role of matrix metalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis. *European Respiratory Journal* 1994; **7**: 2062–72.
52. Overall CM. Otin CL. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations fort pense he post–trial era. *Nat Reviews* 2002; **2**: 657-672.
53. Curan S, Murray GI. Matrix Metalloproteinases in Tumour Invasion and Metastasis. *Journal of Pathology*1999; **189**: 300–308.
54. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *NIH Public Access* 2010; **141**: 52–67.

55. Amelina C, Caruntu ID, Gruşca SE, Balan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2010; **51**:215–28.
56. Nakahara H, Howard L, Thompson EW, Sato H, Seiki M, Yeh Y, Chen WT. Transmembrane/cytoplasmic domain-mediated membrane type 1-matrix metalloprotease docking to invadopodia is required for cell invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; **94**: 7959–7964.
57. Kajita M, Itoh Y, Chiba T, Mori H, Okada A, Kinoh H, Seiki M. *Journal of Cell Biology* 2001; **153**: 893-904.
58. Alexander CM, Selvarajan S, Mudgett J, Werb Z. Stromelysin-1 regulates adipogenesis during mammary gland involution. *Journal of Cell Biology* 2001; **152**: 693–703.
59. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; **438**: 820–827.
60. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000; **1477**: 267–283.
61. Lambert E, Dasse' E, Haye B, Petitfre're M. TIMPs as multifacial proteins. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004; **49**: 187–198.
62. Hayakawa T, Yamashita K, Tanzawa K, Uchijima E, Iwata K. *FEBS Letters* 1992; **298**: 29-32.
63. Guedez L, Stetler-Stevenson WG, Wolf L, Wang J, Fukushima P, Mansoor A and Stetler-Stevenson M. *The Journal of Clinical Investigation* 1998; **102**: 2002-2010.
64. Li G, Fridman R, Kim HR. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of human breast epithelial cells. *Cancer Research* 1999; **59**: 6267\_75.
65. Jiang Y, Wang M, Celiker MY, Liu YE, Sang QX, Goldberg ID, Shi YE. *Cancer Research* 2001; **61**: 2365 - 2370.
66. Guedez L, McMarlin AJ, Kingma DW, Bennett TA, Stetler- Stevenson M, Stetler-Stevenson WG. *American Journal of Pathology* 2001; **158**, 1207-1215
67. Murphy AN, Unsworth EJ, Stetler-Stevenson WG. *Journal of Cellular Physiology* 1993; **157**: 351-358.
68. Fernandez HA, Kallenbach K, Seghezzi G, Grossi E, Colvin S, Schneider R, Mignatti P, Galloway A. *Jornal of Surgical Research*. 1999; **82**; 156-162.
69. Joo YE, Seo KS, Kim HS, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in gastric cancer. *Digestive Diseases and Sciences* 2000; **45**:114-121.
70. Steffensen KD, Waldstrøm M, Christensen RK, Bartels A, Brünner N, Jakobsen A. Lack of relationship between TIMP-1 tumour cell immunoreactivity, treatment efficacy and prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2010; **10**:185.
71. Willemoe GL, Hertel PB, Bartels A, Jensen MB, Balslev E, Rasmussen BB, Mouridsen H, Ejlertsen B, Brunner N. Lack of TIMP-1 tumour cell immunoreactivity predicts effect of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients (n = 647) with primary breast cancer. A Danish Breast Cancer Cooperative Group Study. *European Journal of Cancer* 2009;**45**:2528-2536.
72. Sorensen NM, Bystrom P, Christensen IJ, Berglund A, Nielsen HJ, Brunner N, Glimelius B. TIMP-1 is significantly associated with objective response and

- survival in metastatic colorectal cancer patients receiving combination of irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid. *Clin Cancer Research* 2007; **13**:4117-4122
73. Schrohl AS, Meijer-van Gelder ME, Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Look MP, Mouridsen HT, Brunner N, Foekens JA: Primary tumor levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are predictive of resistance to chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Research* 2006; **12**: 7054-7058.
  74. Talvensaaari-Mattila A, Turpeenniemi-Hujanen, High preoperative serum TIMP-1 is a prognostic indicator for survival in breast carcinoma. *Breast Cancer Research* 2005; **89**:29-34.
  75. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, Wang HQ, Ding XD, Yang F, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *International Journal of Cancer* 2008; **122**: 2050-2056.
  76. Würtz SØ, Møller S, Mouridsen H, Hertel PB, Friis E, Brünner N. Plasma and serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 are associated with prognosis in node-negative breast cancer: a prospective study. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008; **7**:424-430.
  77. Kuvaja P, Wurtz SO, Talvensaaari-Mattila A, Brunner N, Paakko P, Turpeenniemi-Hujanen T. High serum TIMP-1 correlates with poor prognosis in breast carcinoma. A validation study. *Cancer Biomark* 2007; **3**: 293-300.
  78. Ree AH, Flørenes VA, Berg JP, Mælandsmo GM, Nesland JM, Fodstad Ø 1997 High levels of messenger RNAs for tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-1) in primary breast carcinomas are associated with development of distant metastases. *Clinical Cancer Research* 1997; **3**: 1623–1628.
  79. McCarthy K, Maguire T, McGreal G, McDermott E, O’Higgins N, Duffy MJ High levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predict poor outcome in patients with breast cancer. *International Journal of Cancer (Pred. Oncol.)* 1999; **84**: 44–48.
  80. Nakopoulou L, Giannopoulou I, Stefanaki K, Panayotopoulou E, Tsirmpa I, Alexandrou P, Mavrommatis J, Katsarou S, Davaris P Enhanced mRNA expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in breast carcinomas is correlated with adverse prognosis. *Journal of Pathology* 2002; **197**: 307–313.
  81. Schrohl AS, Christensen IJ, Pedersen AN, Jensen V, Mouridsen H, Murphy G, Foekens JA, Brunner N, Holten-Andersen MN. Tumor tissue concentrations of the proteinase inhibitors tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) are complementary in determining prognosis in primary breast cancer. *Molecular and Cellular Proteomics* 2003; **2**: 164–172.
  82. Schrohl AS, Holten-Andersen MN, Peters HA, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JGM, Brunner N, Foekens JA Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; **10**: 2289–2298.
  83. Liu XW, Bernardo MM, Fridman R, Kim HR. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protects human breast epithelial cells against intrinsic apoptotic cell death via the focal adhesion kinase/phosphatidylinositol 3-kinase

- and MAPK signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry* 2003; **278**: 40364-72.
84. Lee SJ, Yoo HJ, Bae YS, Kim HJ, Lee ST. TIMP-1 inhibits apoptosis in breast carcinoma cells via a pathway involving pertussis toxin-sensitive G protein and c-Src. *Biochemical Biophys Research Communications* 2003; **312**: 1196-201.
  85. Simpson MA, Lokeshwar VB. Hyaluronan and hyaluronidase in genitourinary tumors. *Frontiers in Bioscience* 2008; **13**: 5664-5680
  86. J. Necas, L. Bartosikova, P. Brauner, J. British. Kolar, Hyaluronic acid (hyaluronan): a review, *Veterinarni Medicina* 2008; **8**: 397-411.
  87. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; **6**: 2397-2404.
  88. Tammi MI, Day AJ, Turley EA Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *Journal of Biological Chemistry* 2002; **277**: 4581-4584.
  89. Dechert TA, Ducale AE, Ward SI, Yager DR. Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds. *Wound Repair and Regeneration* 2006;**14**: 252-258.
  90. Akmal M, Singh A, Amamd A, Kesani A, Aslam N, Goodship A, Bentley G. The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2005; **8**: 1143-1149.
  91. Antonas KN, Fraser JRE, Muirden KD. Distribution of biologically labelled hyaluronic acid injected into joints. *Annals of Rheumatic Diseases* 1973; **32**: 103-111.
  92. Balazs EA, Laurent TC, Jeanloz RW. Nomenclature of hyaluronic acid. *Biochemical Journal* 1986; **235**: 903.
  93. Toole BP, Wight TN, Tammi MI. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *Journal of Biological Chemistry* 2002; **277**: 4593-4596.
  94. Hascall VC, Majors AK, de la Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, Strong SA, Wight TN. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochimica and Biophysica Acta* 2004; **1673**: 3-12.
  95. Kosaki R, Watanabe K, Yamaguchi Y. Overproduction of hyaluronan by expression of the hyaluronan synthase Has2 enhances anchorage-independent growth and tumorigenicity. *Cancer Research* 1999; **59**: 1141-1145.
  96. Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A. Jr, Kubalak S, Klewer SE, McDonald JA. Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. *Journal of Clinical Investigation*, 2000; **106**: 349-360
  97. Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *Journal of Biological Chemistry* 2002; **277**: 4589-4592.
  98. Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, Termeer CC, Simon JC, Gallo RL. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR 4. *Journal of Biological Chemistry* 2004; **279**: 17079-17084.
  99. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, Wei D, Young MJ ve ark. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *Journal of Urology* 2000; **163**: 348-356.
  100. Knudson W. Tumor associated hyaluronan: providing an extracellular matrix that facilitates invasion. *American Journal of Pathology* 1996; **148**: 1721-1726.
  101. Slevin M, Krupinski J, Kumar S, Gaffney J. Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce protein tyrosine kinase activity in endothelial cells and activate a cytoplasmic signal transduction pathway resulting in proliferation. *Lab invest.* 1998; **78**:987-1003.

102. Rooney P, Kumar S, Ponting J, Wang M. The role of hyaluronan in tumour neovascularization. *International Journal of Cancer* 1995; **60**: 632–636.
103. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biology* 2001; **20**:499–508.
104. Posey JT, Soloway MS, Ekici S, Sofer M, Civantos F, Duncan RC, Lokeshwar VB. Evaluation of the prognostic potential of hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) for prostate cancer. *Cancer Research* 2003; **63**:2638–2644
105. Lokeshwar VB, Selzer MG. Differences in hyaluronic acid-mediated functions and signaling in arterial, microvessel, and veinderived human endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry* 2000; **275**: 27641–27649.
106. West DC, Kumar S. The effect of hyaluronate and its oligosaccharides on endothelial cell proliferation and monolayer integrity. *Experimental Cell Research* 1989; **183**:179–96.
107. Bornstein P, Sage EH. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Current Opinion in Cell Biology* 2002; **14**: 608–616.
108. Jessica Trombetta-eSilva and Amy D. Bradshaw, The Function of SPARC as a Mediator of Fibrosis, *The Open Rheumatology Journal* 2012; **6**: 146-155.
109. Termine J, Kleinman H, Whitson S, Conn K, McGarvey M, Martin G. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 1981; **26**:99–105.
110. Gooden M, Vernon R, Bassuk J, Sage E. Cell cycle-dependent nuclear location of the matricellular protein SPARC: association with the nuclear matrix. *Journal of Cellular Biochemistry* 1999; **74**:152–67
111. Sage E, Tupper J, Bramson R. Endothelial cell injury in vitro is associated with increased secretion of an Mr 43, 000 glycoprotein ligand. *Journal of Cellular Physiology* 1986; **127**:373–87.
112. Nilza Rieiro, Susana R. Sousa, Rolf A. Brekken, Fernando J. Monteiro, Role of SPARC in bone remodeling and cancer-related bone metastasis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2014; **115**:17-26
113. Murphy-Ullrich J, Lane T, Pallerio M, Sage E. SPARC mediates focal adhesion disassembly in endothelial cells through a follistatin-like region and the Ca<sup>2+</sup>-binding EF-hand. *Journal of Cellular Biochemistry* 2004; **57**:341–50.
114. Ford R, Wang G, Jannati P, Adler D, Racanelli P, Higgins P. ve ark. Modulation of SPARC expression during butyrate-induced terminal differentiation of cultured human keratinocytes: regulation via a TGF-(b)-dependent pathway. *Experimental Cell Research* 1993; **206**:261–75.
115. Sasaki T, Göhring W, Mann K, Maurer P, Hohenester E, Knäuper V, et al. Limited cleavage of extracellular matrix protein BM-40 by matrix metalloproteinases increases its affinity for collagens. *Journal of Biological Chemistry* 1997; **272**:9237–43.
116. Hasselaar P, Sage EH. SPARC antagonizes the effect of basic fibroblast growth factor on the migration of bovine aortic endothelial cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 1992; **49**: 272–283.
117. Kupprion C, Motamed K, Sage E. SPARC (BM-40, osteonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry* 1998; **273**:29635–40.
118. Raines EW, Lane TF, Iruela-Arispe ML, Ross R, Sage EH, The extracellular glycoprotein SPARC interacts with platelet-derived growth factor (PDGF)-AB

- and -BB and inhibits the binding of PDGF to its receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; **89**: 1281–1285.
119. Yiu GK, Chan WY, Ng SW, Chan PS, Cheung KK, Berkowitz RS, Mok SC. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) induces apoptosis in ovarian cancer cells. *American Journal of Pathology* 2001; **159**: 609–622.
  120. Said N, Motamed K. Absence of host-secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) augments peritoneal ovarian carcinomatosis. *American Journal of Pathology* 2005; **167**: 1739–1752.
  121. Said N, Socha MJ, Olearczyk JJ, Elmarakby AA, Imig JD, Motamed K. Normalization of the ovarian cancer microenvironment by SPARC. *Molecular Cancer Research* 2007; **5**: 1015–1030
  122. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/E/Elisa.html>, 15.01.2014.
  123. Hayran M. *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik*. Ankara: Omega Araştırma; 2011.
  124. Schrohl ASR, Mads N, Holten-Andersen MN, Peters HA, Maxine P, Look, Marion E, Gelder M, Klijn GMJ, Brüner N, Foekens JA. Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2004; **10**: 2289-2298.
  125. Kuvaja P, Talvensaaari-Mattila A, Hujanen AT. High preoperative plasma TIMP-1 is prognostic for early relapse in primary breast carcinoma. *International Journal of Cancer* 2008; **123**: 846-851.
  126. El-Mezayen HA, Toson EA, Darwish H, Metwally FM. Development of a novel metastatic breast cancer score based on hyaluronic acid metabolism. *Medical Oncology* 2013; **30**:404.
  127. Päivi K, Auvinen Jyrki J, Parkkinen Risto T, Johansson Ulla M, Ågren Raija H, Tammi Matti J, Eskelinen MJ, Kosma VM. Expression of hyaluronan in benign and malignant breast lesions. *International Journal of Cancer* 1997; **74**:477–481.
  128. Lokeshwar VB, Öbek C, Pham HT, Wei D, Young MJ, Duncan RC, Soloway MS, Block NL *Journal of Urology* 2000; **163**: 348-356.
  129. Lokeshwar VB, Rubinowicz D, Schroeder GL, Forgacs E, Minna JD, Block LN, Nadji M, Lokeshwar BL. Stromal and epithelial expression of tumor markers hyaluronic acid and HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer. *Journal of Biological Chemistry* 2001; **276**:11922-32.
  130. Gotte M, Yip GW. Heparanase, hyaluronan and CD44 in cancer: a breast carcinoma perspective. *Cancer Research* 2006; **66**:10233-7.
  131. Culty M, Shizari M, Thompson EW, Underhill CB. Binding and degradation of hyaluronan by human breast cancer cell lines expressing different forms of CD44: correlation with invasive potential. *Journal of Cellular Physiology* 1994; **160**:275–286.
  132. Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, Mansel RE, Jiang WG, Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; **72**: 267-272.
  133. Ikuta Y, Nakatsura T, Kageshita T, Fukushima S, Ito S, Wakamatsu K, Baba H, Nishimura Y. Highly Sensitive Detection of Melanoma at an Early



- Stage Based on the Increased Serum Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine and Glypican-3 Levels. *Clinical Cancer Research*, 2005;**11**: 8079.
134. Guweidhi A, Kleeff J, Adwan H, Giese NA, Wente MN, Giese T, Büchler MW, Berger MR, Friess H. Osteonectin influences growth and invasion of pancreatic cancer cells. *Annals of Surgery* 2005; **242**:224-34.
135. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V. erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clinical Cancer Research* 2000;**6**:4645-4754.

## HASTA BİLGİLENDİRME ve GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### I-Araştırmayla İlgili Bilgi

**Çalışma Adı:** Meme Kanserli Hastalarda “HA”, “SPARC” ve “TIMP-1”Düzeyleri

**Tez Öğrencisi:** Uzm. Bio. Ceren TILGEN YASASEVER

**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Derya DURANYILDIZ

**Amaç:** Amaçladığımız çalışmamızda meme kanserli 60 hasta ve sağlıklı 20 kişinin serumu materyal olarak kullanılacak; HA (Hyaluronan),SPARC (Secreted protein, acidic and rich in cysteine) veTIMP-1(tissue inhibitor of metalloproteinases 1) serum düzeyleri ELISA yöntemiyle belirlenecek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır.

Çalışmaya tanıları patolojik olarak konulmuş meme kanserli toplam 60 hasta dâhil edilecek, İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Kanser Biyokimyası Laboratuvarında yapılacak deneyler sonucu elde edilecek sonuçlar sağlıklı kontroller (n=20) ile karşılaştırılacaktır.

Çalışma ilerlerken eğer gerekli görülürse ayrılan serum örneklerinde başta belirtilen parametrelerin dışında başka biyokimyasal testler de çalışılacaktır.

**Konunun Özgünlüğü ve Bilimsel Önemi:** Literatürde meme kanseriyle ilgili yapılan çalışmalarda HA, TIMP-1 ve SPARC moleküllerinin birlikte çalışıldığı herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda meme kanserli hastalara ve sağlıklı kontrollere ait serumlar kullanılarak, gruplar arasındaki farklar ve testler arasındaki bağlantılar belirlenip sonuçların hastaların prognozlarındaki rolü araştırılacaktır. Bu bağlamda klinik olarak faydalı bir çalışma olacağı kanaatindeyiz.

**Yönetim Düzeni:** Proje yöneticisi, çalışmanın sürdürülmesi için birimler arasındaki iletişimi sağlayacak ve deneysel çalışmalarda yer alacaktır. Proje yöneticisi konuyla ilgili literatür bilgilerinin toplanması ve değerlendirilmesi, hastalardan alınan serum örneklerinin uygun koşullarda saklanması, deneylerin yapılması, verilerin değerlendirilmesi ve sonuçların klinik anlamda karşılaştırılması ve değerlendirilmesi aşamalarından sorumludur.

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ndeki araştırmacılar, hastaların anamnezi alınarak ve gerekli muayeneleri yapılarak klinik olarak tanıların konulması, serum örneklerinin uygun olarak alınması aşamalarında, görev alacaklardır.

Çalışma kapsamında yapılacak olan serumda bildirilen parametrelerin kantitatif düzeylerinin belirlenmesi proje yürütücüsünün bağlı olduğu İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Kanser Biyokimyası Bilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilecektir.

## **II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi**

Bu çalışmaya gönüllü olmaya karar verirseniz bu bilgilendirilmiş olur (onay) formunu imzalamanız gerekecektir. Sadece kendi rızanız ile hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, tedaviniz esnasında doktorunuz tarafından alınacak 7-10 cc.'lik kan örneğiniz ile bu bilimsel çalışmaya katılmış olacaksınız. Kan alma sırasında kan alınan bölgede acı, morarma, kanama ya da diğer rahatsızlıklar meydana gelebilir, fakat bu güçlüklerin en aza indirilmesi için önlemler alınacaktır. Size kişisel bilgileriniz olarak sadece yaşınız sorulacaktır. Etik kurullar inceleme amacıyla medikal kayıtlardaki kişisel medikal bilgilerinize ve bu çalışmadan elde edilen bilgilere erişebilirler. Medikal bilgilerinize erişim çalışma için gereken verilerin toplanması ve işlenmesi ile sınırlı olacaktır.

Araştırma amaçlı bu çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılarda ya da yayınlarda sunulabilir, ancak bu sunumlarda sizin kimliğiniz açıklanmayacaktır. Ayrıca sizden araştırma ile ilgili olarak herhangi bir maddi talepte bulunulmayacak ve size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Katılmaya karar verdikten sonra da herhangi bir zamanda bu çalışmaya katılma için olurunuzu geri çekebilir ve çalışmadan çıkabilirsiniz. Bu karar medikal tedavinizi etkilemeyecektir. Ayrıca bu araştırmaya katılmaya karar verdiğiniz takdirde ileriye dönük olarak hastalığınız hakkında elde edilecek bilgilerle bilim dünyasını konuyla ilgili olarak önemli derecede katkı sağlayacağınız kesindir. Gönüllü olmaya karar verdiğiniz ve bu bilgilendirilmiş gönüllü

onay ve rıza formunu imzaladığımız takdirde yukarıda yazılanları okuyup kabul ettiğinizi ve hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın ailenizin bilgisi dahilinde sadece kendi rızanız ile karar verdiğinizi onaylamış olacaksınız.

### **Katılımcının/Hastanın Beyanı**

Sayın **Prof. Dr. Derya DURANYILDIZ**'ın gözetiminde **Uzm. Biyolog Ceren TİLGEN YASASEVER** tarafından İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını 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.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun 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).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Prof. Dr. Nakiye ÖTÜRK'ü 0212 414 24 34 no'lu telefondan ve İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'nden** arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1495

Tarih : 08.10.2012

Konu : Doç.Dr. Derya DURANYILDIZ hk,

Sayın Doç.Dr. Derya DURANYILDIZ  
Onkoloji Enstitüsü

İlgi :Onkoloji Enstitüsünün 05/09/2012 gün ve 2535 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Uzm.Bio. Ceren TİLGEN YASASEVER'in yürüteceği 2012/1285-1157 dosya numaralı "Meme kanserli hastalarda "HA", "SPARC", ve "TIMP-1" düzeyleri" başlıklı yüksek lisans tez çalışması kurumumuzun 10.08.2012 tarihli 13 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN  
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18/09/2012		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>		Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Diğer:	<input checked="" type="checkbox"/>		Anabilim Dalı Başkanlığından Ust Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirilmesine Dair Belge, CV, CD		
	Karar No:13		Tarih: 10/08/2012			

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde görevli Doç.Dr. Derya DURANYILDIZ 'in sorumluluğunda ve Uzm.Bio. Ceren TILGEN YASASEVER'in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belge araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir..

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI 19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik  
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Rukiye EKER ÖMEROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Toplantıya Katılmadı
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Pınar SAİP	Onkoloji	İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Muhtar ÇOKAR	Deontolog	İstanbul İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Ayşen BULUT	Halk Sağlığı	Emekli	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İzini
Doç.Dr. Tufan TÜKEK	İç Hastalıkları	Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hast. İç Hast. 1. Dahiliye Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ünal KUZGUN	Ortopedi	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet O. ARAMAN	Eczacılık	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK	Hukukçu	İstanbul Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Demir TIRYAKI	Biyofizik	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
M. Kerim AKMAN	İİBF İktisat Bölümü	Özel (Ekonomist)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyostatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>"Meme kanserli hastalarda "HA", "SPARC", ve "TIMP-1" düzeyleri"</b>			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	<b>Doç.Dr. Derya DURANYILDIZ</b>			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	<b>Temel Onkoloji, Biyokimya</b>			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	<b>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü</b>			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>		
Yüksek Doz Araştırması		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz		: Deneysel			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	CEREN	<b>Soyadı</b>	TİLGEN YASASEVER
<b>Doğ.Yeri</b>	ANKARA	<b>Doğ.Tar.</b>	30/05/1984
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kim No</b>	15314614072
<b>Email</b>	cerentilgen@gmail.com	<b>Tel</b>	05439265384

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>	<b>Mez. Yılı</b>
<b>Lisans</b>	ANKARA ÜNİVERSİTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ	2008
<b>Lise</b>	ÇANKAYA LİSESİ	2002

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl - Yıl)</b>
<b>1</b>	Araş. Gör.	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ	2014-

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okudu ğunu Anlama *</b>	<b>Konuşma *</b>	<b>Yazma*</b>	<b>KPDS/Ü DS Puanı</b>	<b>(Diğer) Puanı</b>
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ	60.0	

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>	71.7258	71.23984	63.34704

