



**MEME KANSERİ HASTALARDA MARESİN-1
DÜZEYİ İLE KAŞEKİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

FERHAN ÇEVİK

1188203102

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER

Tez No:2021/105

2021-TEKİRDAĞ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİ HASTALARDA *MARESİN-1* DÜZEYİ İLE
KAŞEKİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

FERHAN ÇEVİK

1188203102

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER

**Bu tez Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Komisyonu tarafından NKUBAP.65.YL.20.236 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

2021-TEKİRDAĞ

KABUL VE ONAY

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

..../..../....

<p><i>imza</i> Unvanı, Adı ve Soyadı Üniversitesi Üye</p>	<p><i>imza</i> Unvanı, Adı ve Soyadı Üniversitesi Jüri Başkanı</p>	<p><i>imza</i> Unvanı, Adı ve Soyadı Üniversitesi Üye</p>
<p><i>imza</i> Unvanı, Adı ve Soyadı Üniversitesi Üye</p>		<p><i>imza</i> Unvanı, Adı ve Soyadı Üniversitesi Üye</p>

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Ferhan ÇEVİK'in 'Meme kanserinde Maresin-1 düzeyi ile kaşeksi ikişkisinin araştırılması' başlıklı tezigünü saat.....'da Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.....
Enstitü Müdür

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana destek olan, yetişmemde büyük emekleri geçen bilgi ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER'e saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü öğrenim hayatımın zorlu aşamasında bana yardımcı olan, tecrübeleri ile beni aydınlatan, tanımaktan onur duyduğum hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YOLCU'ya saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında her konuda desteğini esirgemeyen, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş GÜZEL'e, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL'a, Arş. Gör. Ahsen YILMAZ' a, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Öğr. Üy. Birol TOPÇU'ya, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' ndaki arkadaşlarıma ve tüm kişilere teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Dr. Hamza Emre ARİSLİ'ye ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen başta annem Gülten ÇEVİK olmak üzere aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

Ferhan ÇEVİK

ÖZET

Çevik, F. Meme Kanseri Hastalarda Maresin-1 Düzeyi ile Kaşeksi İlişkisinin Araştırılması, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2020. Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz bölünüp çoğalmasıyla meydana gelen, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen karmaşık bir rahatsızlıktır. Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser türü olup, kanser türlerindeki akciğer kanserinden sonra en sık ölüm sebebi olarak belirtilmiştir. Maresin-1, inflamasyon geriletildiğindeki makrofaj mediatörü (**macrophage mediator in resolving inflammation**) kelimelerinin baş harflerinden türetilen ve inflamasyonun çözülmesinde makrofaj-derive bir mediatör olarak tanımlanmaktadır. Maresinler çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) metabolitlerinin özelleştirilmiş ön-çözücü araçları (SPM) sınıfının çeşitli diğer üyelerine benzeyen güçlü anti-enflamatuar, koruyucu, ön çözücü ve iyileştirici özelliklere sahiptir. Çalışmamızda amacımız meme kanseri hastalarda Maresin-1 düzeylerini inceleyerek, kanser kaşeksi arasında ilişki olup olmadığını saptamak böylece kaşeksi için yeni bir biyobelirteç olabilirliğini değerlendirmektir. Çalışmaya 13 kaşektik (BMI<18) meme kanseri, 30 kaşektik olmayan (BMI >18) meme kanseri ve 29 sağlıklı normal kilolu kontrol grubu olarak alındı. Kaşektik meme kanseri hastalarda Maresin-1'in düzeyi, kaşektik olmayan meme kanseri ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,003). Kaşektik meme kanseri hastalarda BMI, kaşektik olmayan ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,000). Sonuç olarak, maresin-1 ve kaşeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kaşektik meme kanseri hastalarda maresin-1 düzeyinin yükseltilerek hastada inflamasyon ve ağrının azaltılabileceği düşünülmektedir. Kaşekside maresin-1 rolünün takibi ve kesin rolünü bulmak için ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kanser tedavisi, meme kanseri, maresin-1.

ABSTRACT

Çevik, F., Investigation of the Relationship of Maresin-1 Level and Cache in Breast Cancer Patients. Tekirdağ Namik Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry, Master Thesis, Tekirdağ, 2020.

Cancer is a complex disorder that occurs when occurs when cells in the body divide and multiply uncontrollably and are affected by environmental and genetic factors. Breast cancer is the most common type of cancer in women and has been identified as the most common cause of death after lung cancer in cancer types. Maresin-1 macrophage mediator in inflammation regression (macrophage mediator resolving inflammation) it is defined as a macrophage-derived mediator in the resolution of inflammation. Maresins are polyunsaturated fatty acid (PUFA) metabolites that resemble various other members of the specialized pre-solvent intermediates (SPM) class, it has strong anti-inflammatory, protective, pre-dissolving and healing properties. 13 cachectic (BMI<18) breast cancer, 30 non-cachectic (BMI>18), breast cancers and 29 healthy normal weight control groups were included in the study. In cachectic breast cancer patients, maresin-1 was significantly lower than non-cachectic breast cancer healthy control groups (p=0,003). BMI was found to be significantly lower in cachectic breast cancer patients than in non-cachectic and healthy control groups (p=0,000). As a result, a significant relationship was found between maresin-1 and cachexia. It is thought that increasing the level of maresin-1 in patients with cachectic breast cancer can reduce inflammation and pain in the patient. Detailed research is needed to determine the precise role and follow-up role of maresin-1 in cachexia.

Key words: Cancer, breast cancer, maresin-1.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser ve Metastaz.....	3
2.1.1 Kanserın Hücreşel Temeli	4
2.1.2. Kanser Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Türkiye’de ve Dünya’da Kanser Epidemiyolojisi	5
2.1.4 Kanser Oluşumu ve Risk Faktörleri.....	6
2.1.5 Kanser ve COVID-19 Mortalitesi Arasındaki İlişki	13
2.1.6. Kanserde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Yanıtı.....	14
2.2. Meme Kanserı	15
2.2.1. Memenin Anatomisi ve Histolojisi	16
2.2.2. Belirtiler	16
2.2.3. Tanı	17
2.2.4. Meme Kanserinde Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi	17
2.2.5. Epidemiyoloji.....	18
2.3.Kaşeksi	21
2.3.1. Kaşeksinin Evreleri ve Yönetimi	22
2.3.2.Kaşeksi- Beslenme	23
2.3.3. Kanserde Anoreksi ve Kaşeksi Sendromu	25
2.3.4. Epidemiyoloji.....	25

2.3.5. Patogenez.....	26
2.3.6. Meme Kanseri ve Kaşeksi.....	27
2.3.7. Kaşeksinin Belirlemesindeki Yöntemler.....	30
2.3.7.1. Vücut Yağının Direkt Ölçülmesi.....	30
2.3.7.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü.....	32
2.4. Maresin-1.....	34
2.4.1. Etimoloji.....	34
2.4.2. Maresin Biyosentezi.....	34
2.4.3. Maresin-1 İşlevleri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	38
3.2. Uygulanan Yöntemler.....	38
3.2.1. Ölçüm Metodlarının Belirlenmesi.....	38
3.2.1.1. Maresin-1 Ölçümü: Maresin-1 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.	38
3.3. İstatistik Değerlendirme:.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AARC	American Association for Cancer Research
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AP	Akut Pankreatit
APP	Akut Faz Proteinleri
ATP	Adenozin trifosfat
BKI	Beden Kitle İndeksi
BM	Birleşmiş Milletler
CACS	Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu
CRF	Kortikotropin Salım Faktörü
DHA	Dokosaheksaenoik asit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DMAPT	Dimethylaminoparthenolide
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
HPV	Human Papilloma Virüs
ELISA	Enzime Bağlı İmmünolojik Test
GSH	Glutasyon
GSSG	Oksitlenmiş Glutasyon
IARC	International Agency for Research on Cancer
IL-1 β	İnterlökin- 1 Beta
IL-6	İnterlökin-6
Kcal	Kilo Kalori
LMF	Lipit Hareketlendirme Faktörü

MaR1	Maresin1
MDA	Malondialdehit
ml	Mililitre
MiR	C-reaktif protein
MyoD	Myoblast determination protein
Myf-5	Myogenic factor- 5
n-3	Omega-3
NF-Kb	Nükleer faktör kappa b
OND	Oral Nütrisyon Desteği
SAP	Şiddetli Akut Pankreatit
STAT	Transkripsiyonun sinyal ileticileri ve aktivatörleri
RT-Qpcr	Ters transkripsiyon-kantitatif polimeraz zinciriyle ölçülmüş reaksiyon
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TLR4	Toll benzeri reseptör 4
TNF- α	Tümör nekroz faktör- α
TÜNEL	Terminal-deoksinükleotidil transferaz aracılı nick end-labeling
UV	Ultraviyole
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1: Kanserin Gelişimi (Erkol 2014)	4
Şekil 2: Türkiye’de En Çok Görülen On Kanser Türünün İnsidansı (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018)	6
Şekil 3: Meme Kanserinde Yaşa Göre Hızların Dağılımları (Gültekin ve Boztaş 2014)	19
Şekil 4: Kadınlarda En Çok Oluşan 10 Kanser Türünün Toplam Kanser İçindeki Dağılımları (%) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018).....	19
Şekil 5: Türkiye’deki en çok görülen ilk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması (IARCH, GLOBOCAN 2018).....	20
Şekil 5: Kanser Patogenezindeki Yolaklar ve Belirteçler (Cancer Cachexia Beyond Weight Loss 2016).....	27
Şekil 6: Meme Kanserinin Sistemik Eylemleri (Wang ve Nakshatri 2020).....	28
Şekil 7: Subskapular ve Triceps Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (Hamill ve ark 1977 Ayçiçek 2020).....	33
Şekil 8: Maresinin Biyosentezi ve Eylemleri (Dallı ve Serhan 2014).....	34
Şekil 9: Maresin-1 Kalibrasyon Eğrisi	40
Şekil 10: Kontrol grubunda serum Maresin-1 düzeylerinin dağılımı.....	44
Şekil 11: Kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda serum Maresin-1 düzeylerinin dağılımı	44
Şekil 12: Kaşektik olan meme kanseri hastalarda serum Maresin-1 düzeylerinin dağılımı	45

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Yıllara Göre Kadınlarda Sıklıkla Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018).....	5
Tablo 2: Cinsiyetlere Göre Toplam Kanser İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (IARC, GLOBOCAN, 2018).	6
Tablo 3: Kansere Neden Olan Kimyasal Maddeler ile Neden Oldukları Kanseler ... Sistemik belirtiler (primer tümörün belirlenmesinden aylar veya yıllar evvel kendilerini belirtebilirler) (Nayır 2016).	12
Tablo 4: Kanselerin Sistemik Belirtileri (Nayır 2016).	12
Tablo 5: Onbeş Yaş ve Üzeri Kadınların Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapma Durumunun Dağılımı, Dağılımı, (%), (TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2016)	20
Tablo 6: Onbeş Yaş ve Üzeri Kadınların Mamografi Çektirme Durumunun Dağılımı (%), (TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2016)	21
Tablo 7: Kaşeksinin Evreleri (Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği (KEPAN 2015).	23
Tablo 8: Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler	38
Tablo 9: Maresin-1 Hesaplama Prosedürü (Cayman ELISA Kit, 2021).....	39
Tablo 10: Kaşektik olan meme kanseri, kaşektik olmayan meme kanseri hasta grubu ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi	43

1. GİRİŞ

Kanser insanlık tarihi süresince hem insan hem hayvanlarda oldukça fazla görülen sorun olarak belirtilmiştir. Kanser hususunda da anlaşılan en eski kayıtlar Milattan önce üç bin yılına dek uzamaktadır. Kanser kelimesinin tanımı Latince dilinde yengeç anlamına gelen “canker” ya da “carcinus” sözcüklerinden türemiştir. Tümör terim olarak ilk kez milattan önce üçüncü yüzyılda tümörün etraflarındaki şişen damarların bir yengecin bacaklarına benzetilip Hippokrat tarafından kullanılmıştır. Yunan Doktor Galen ise “oncos” terimini şişme anlamı taşıdığından dolayı tümörü tanımlarken kullanmıştır. Kanseri özetleyecek olursak, organizmalardaki hücrelerin kontrolsüz bölünerek, çoğalıp birikmesi olarak tanımlanmıştır. Hem tek organı etkileyebilir hem de uzağındaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir (Baykara 2016).

Dünyadaki kadınlarda en çok görülen malign tümör meme kanseridir. Memedeki süt bezleriyle süt kanallarında dōşeli halde bulunup, hızlıca ve kontrolsüzce çoğalıp çevresindeki dokulara ve vücudun başka bölgelerindeki organlara yayılarak artarlar. Kadınların fizyolojisini, psikolojisini ve sosyolojisini etkileyen, komplike bir hastalıktır (Aslan ve Gürkan 2007).

Kaşeksi, AIDS, kalp yetmezliği, kronik hastalıklar, romatoid artrit ve kronik obstruktif akciğer hastalıkları gibi hastalıklarda da olabildiği gibi kanser hastalarında da gelişebilmektedir. Primer kaşeksiyse; tümörün indüklediği metabolik değişikliklerin sonucunda dokuların yıkılması, kilonun kaybı, katabolizmanın artması, anabolizmanın yavaşlamasıyla sonuçlanır. Buna ek olarak, kanser hastalarındaki artan enflamasyonun ve metabolizmanın oranıyla, salınan birtakım biyokimyasal ürünlere bağlı iştah azalması ve erken doyma da kaşeksiye katkıda bulunur. Sekonder kaşeksi ise kanserin diğer durumlarda (kemoterapinin etkisiyle ya da yan etkisiyle, kabızlık, ishal gibi mekanik obstruksiyon gibi durumlar) yeme alışkanlıklarında değişim göstermesi (kusmak, bulantılar, koku ile tat duyularında bozulmalar) ve günlük kalori alımında azalma ile sonuçlanan bir durumdur (Inui 2002).

Maresin-1 ya da yakın zamanda tanımlanan maresinler, omega-3 yağ asidi, DHA'nın 12-lipoksijenaz ile türevlenmiş metabolitleridir. Dokozaheksaenoik asit (DHA), özel olarak çözülmüş arabolucu (SPM) sınıfından, çoklu doymamış yağ asidi (PUFA metabolitlerinin diğer farklı üyelerine benzer ön çözücü olarak, güçlü anti-enflamatuar olarak, ön iyileştiren olarak ve koruyucu olarak özellik gösterir (Shinohara ve ark. 2012).

Çözünürlük için mühim aracı olan Maresin 1 (MaR1), endojen DHA' dan insan makrofajları ile biyosentezlenmesiyle olur. Maresinler, iltihaplanmayı giderip, makrofajların fagositozuyla tümör hücresindeki döküntülerde endojen klerensini artırıp meme kanserinin tedavisi için yeni bir modaliteyi temsil ettiğini varsayıyoruz (Vatnik ve ark. 2016).

Bugüne kadar Maresin-1 hakkında sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı meme kanseri hastalarda Kaşeksi ile Maresin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Bu yeni biyobelirtecini kaşeksi ve kaşeksiye bağlı gelişen durumlarda hedef bir biomarker olabileceğini göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Metastaz

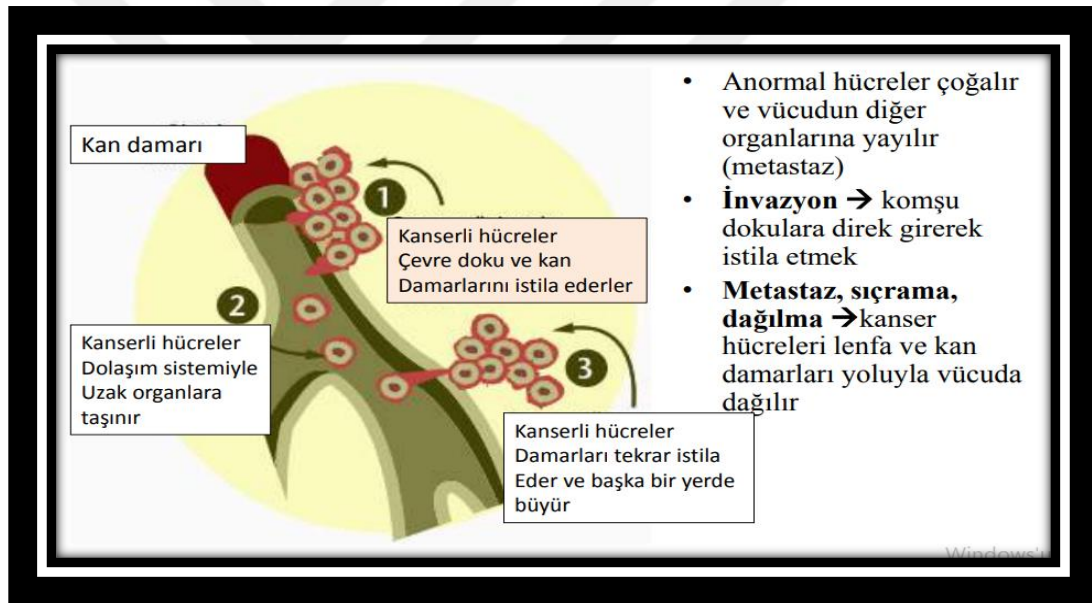
Kanserin kelime anlamı olarak, bir dokudaki ya da organdaki hücrelerin düzensiz olarak bölünerek çoğalması ile meydana gelen kötü urlara denmiştir. Genel anlamda vücuttaki farklı bölgelerdeki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla meydana gelen yüzden fazla hastalıktır. Kanseri tiplerinin çeşidinin çok fazla olmasına rağmen, hepsinde anormal hücrelerde kontrolün dışında çoğalmanın olmasıyla başlamıştır. Tedavi edilmezse ciddi hastalıklara ve ölüme bile sebep olabileceği belirtilmiştir. Kanseri (cancer) terimini, tıbbın babası Yunan Doktor Hipokrat (Milattan Önce 460-370) oluşturmuştur. Hippocrates carcinos ve carcinoma terimlerini ülser oluşturan ve ülser oluşturmeyen tümörler için kullanmıştır. Kanseri hücrelerinin birikmesiyle tümörler oluşur. Tümörler iyi ya da kötü huylu olabilirler. İyi huylu tümörler kanseri değildirler. Bu tip tümörler sıklık ile alınır ve çok defa tekrar edilmezler. İyi huylu tümörlerde bulunan hücrelerin vücuttaki diğer taraflara yayılmazlar. En önemlisi iyi huylu tümörler nadir olarak hayatı tehdit eder. Kötü huylu tümörlere kanseri denir. Kötü huylu tümörlerin hücreleri normal, düzenli ve kontrollü değildirler, hızlı bölünme yaşarlar. Böyle tümörler normal dokuların sıkıştırılıp, içine sızdırılabilir ya da dokuların tahribine yol açabilirler. Kanseri hücrelerinin meydana geldikleri tümörden ayrılarak, lenfle veya kan dolaşımıyla vücuttaki diğer bölgelere sıçrayabilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanseri bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020).

Metastaz, proliferasyon, invazyon, migrasyon-motilite, anjiogenez, invazyon, migrasyon-motilite ve extravazasyon gibi birbirleri ile ilişkili bir dizi komplike ve de çok basamaklı olay zinciriyle gerçekleşir. İlk olarak, tümördeki hücreleri yeni damarların oluşmasını uyarıp sonra da komşu hücrelerle olan bağları kopararak primer tümör dokudan ayrılmasıdır. Sonrasında tümör hücreleri extraselüler matrikse geçerek bu kısımda ilerleyip çevredeki dokulara ulaşırlar veya dolaşıma geçerek uzaktaki dokuların işgaline sebep olurlar. Böylelikle çoğalıp yaşamlarını sürdürürler. Konvansiyonel tedavilere direnerek prognozu kötüleştirip yaşamın süresini aza

indirerek metastazın gelişmesi, bu noktada fazla dikkat çekmiş, moleküler mekanizmalarının aydınlatılarak metastaz basamaklarını da hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları gündemdedir (Güllü ve Akalın, 2005).

2.1.1. Kanserin Hüresel Temeli

Kanser anormal ve kontrolsüz hücre büyümesiyle karakterize bir durumdur. Normal hücrenin büyümesinin kontrolünün bozulmasıyla meydana gelir. Normal hücrelerde hücrenin artışıyla ölümü dengelidir. Kanseri hücredeyse dengesi bozulur. Bunun sonucunda, hücre çoğalmasının olduğu, işlev durumlarını kaybeden hücrelerin ölümü engellediği ifade edilmiştir. Kanser hücrelerinin normal hücreye kıyasla daha yavaş ancak daha kontrolsüz bir şekilde çoğaldığı belirtilmiştir (Erkol 2014).



Şekil 1: Kanserin Gelişimi (Erkol 2014).

2.1.2. Kanser Epidemiyolojisi

Kanserin oluşumlarının toplumlardaki sıklık durumunu inceleyerek, kanserin meydana çıkmasının sebeplerini araştırarak, halk sağlığının disiplininin içerisinde yer alan bir uygulamanın ve araştırmanın alanı tanımlanmaktadır. Başka bir deyişle, Epi+Demos+Logos sözcüklerinden meydana gelmiş, “İnsanlar üzerinde inceleme yapan bilim” şeklinde ifade edilmiştir. Toplumlar da sağlık ile ilişkilendirilen olaylar

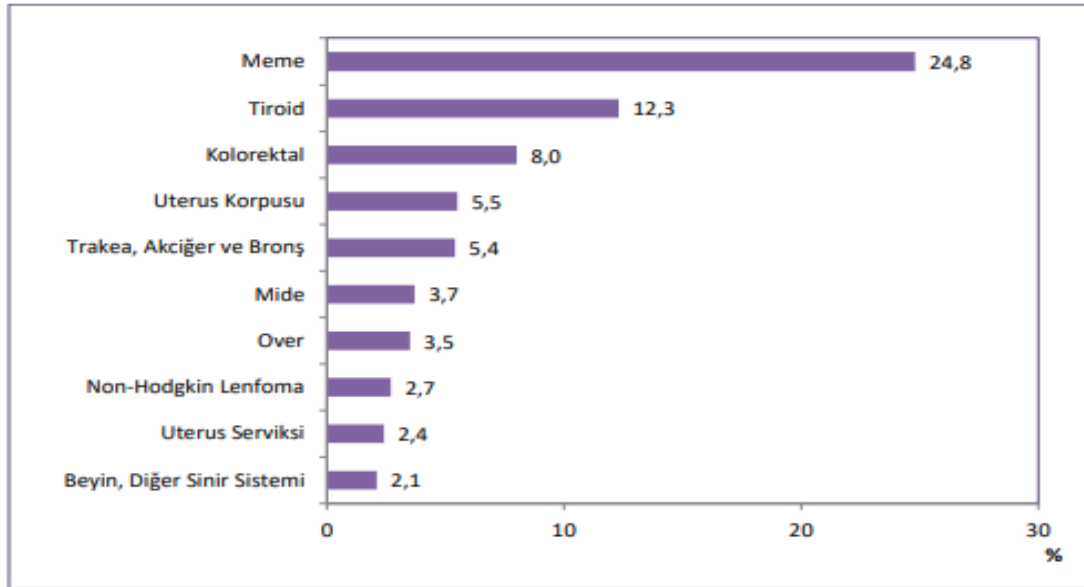
ile durumları inceleyen ve bu dağılımı belirleyen etkenlerin araştırılmasıyla, bu araştırmaların sağlıkla ilgili sorunlarının kontrolü amacıyla kullanılması olduğu belirtilmiştir. Epidemiyolojinin kurucu John Snow olarak belirtilmiş, Londra kolera salgını, 1849-1852 yıllarında kolera hastalarında ya da kolera sebebiyle ölümlerin olduğu hanelerde gözlemlendiğini belirtmiştir (Last 1993).

2.1.3 Türkiye’de ve Dünya’da Kansere Epidemiyolojisi

Dünya üzerinde 2012’ de on dört milyon yeni kanser vakası, 8,2 milyon ölüm bildirilmiştir. Gelecek 20 yılda yeni vaka beklentilerinin %70 civarında artmasının beklenildiği açıklanmıştır. Epidemiyolojik ve demografik dönüşüm teorisi nüfus dinamiklerinde ölümlerin temel faktör olduğu görüşü üzerinden başlayıp, karakterini, mortalitede ve morbiditede salgın hastalıkların yerini dejeneratif ve insan kaynaklı hastalıkların almasını belirtmiştir. Enfeksiyon hastalıklarının azalmasıyla birlikte dolaşımdaki hastalıkların artışıyla kanserlerin de arttığı belirtilmiştir. Yurdumuz Cumhuriyet’teki döneminde epidemiyolojide değişiklikler yaşamış, hastalıkların ve ölümlerin sebeplerinde enfeksiyonla ilgili hastalıklardan kanserle kronik hastalıklara doğru bir kayma görüldüğünü belirtmiştir. 2015’ ten itibaren kansere bağlı ölümlerin, bütün ölümlerdeki oranı yüzde yirmi şeklinde olmuştur. Türkiye’deki erkekler içinde çok görülüp ölüme sebebiyet veren kanserin akciğer kanseri olduğu, kadınlardakinin ise meme kanseri olduğu belirtilmiştir (Bakar 2017).

Tablo 1: Yıllara Göre Kadınlarda Sıklıkla Görülen 10 Kansere Türünün İnsidansı, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018).

	2002	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Meme	31,9	38,6	44,2	46,8	45,9	43,0	43,8	45,6
Tiroid	3,5	18,1	20,4	20,3	21,3	20,7	21,7	22,9
Kolorektal	9,3	13,1	13,3	15,2	15,3	13,8	14,4	14,2
Uterus Korpusu	4,3	9,6	10,5	10,1	9,9	9,8	10,0	10,5
Trakea, Akciğer ve Bronş	5,2	8,0	7,8	9,3	10,0	8,7	9,0	9,8
Mide	6,0	7,2	7,9	7,8	7,1	6,5	6,3	6,6
Over	5,9	6,6	7,3	7,3	7,0	6,1	6,4	6,4
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,0	5,2	5,3	5,0	4,9	5,1
Uterus Serviksi	3,9	4,0	4,5	4,5	4,6	4,0	4,5	4,3
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	4,4	4,5	4,7	4,7	4,1	4,1	4,0



Şekil 2: Türkiye’de En Çok Görülen On Kanser Türünün İnsidansı, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018).

Tablo 2: Cinsiyetlere Göre Toplam Kanser İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması, (100.000’de, Dünya Standart Nüfusu) (IARC, GLOBOCAN, 2018).

Sıra	Ülke	Erkek	Ülke	Kadın	Ülke	Toplam
1	Avustralya	579,9	Avustralya	363,0	Avustralya	468,0
2	Yeni Zelanda	526,0	Yeni Zelanda	358,3	Yeni Zelanda	438,1
3	İrlanda	430,8	Macaristan	330,6	İrlanda	373,7
4	Macaristan	427,1	Belçika	329,9	Macaristan	368,1
5	Fransa	405,6	Kanada	329,7	Birleşik Devletler	352,2
6	Birleşik Devletler	393,2	Danimarka	325,5	Belçika	345,8
7	Letonya	375,7	İrlanda	322,9	Fransa	344,1
8	Belçika	371,1	Birleşik Devletler	321,2	Danimarka	340,4
9	Norveç	369,8	Hollanda	318,9	Norveç	337,8
10	Slovenya	367,6	Norveç	311,3	Hollanda	334,1
	Türkiye (41)	284,2	Türkiye (74)	182,3	Türkiye (53)	225,1
	Dünya	218,6	Dünya	182,6	Dünya	197,9

2.1.4. Kanser Oluşumu ve Risk Faktörleri

Hücrenin bölünme ve büyümeden sorumlu biyokimyasal mekanizmalar, hücre büyümesine uyarı veren moleküller, büyüme mekanizmasının kontrolünü sağlayan proteinler, gerekli durumda büyümedeki sınırlandırılmadan sorumlu mekanizmalar ve genlerle kanserin oluşumu ve gelişim süreci açıklanmaya çalışılmıştır. Batıda üç kişiden bir kişide kanser gelişmektedir ve ölüme sebep olmaktadır. Tüm kanserler, DNA dizisindeki birtakım anormalliklerle oluşmaktadır. Kanserlerin % 10- 15' i kişinin ebeveynlerinin genleri aracılığıyla aktarma oluşturduğu, gerideki % 85-90' lık kısmında ise yaşamı boyunca canlı hücrelerdeki DNA'nın, mutajenlere maruz kalarak hücre DNA' sındaki hafif progresif değişikliklerin ve replikasyonlarda hatalar oluşmasıyla şekillendiğini düşünmüşlerdir. Bazen oluşan bu mutasyonlardan biri, içinde bulunduğu hücrenin büyümesini ve bu hücreden türeyen bir kanser klonunun oluşumuna neden olduğunu açıklamışlardır (Çakır ve Yokuş 2012).

AACR (American Association for Cancer Research)'nin 2015'de yayınladığı rapora göre kanser riskini artıran faktörler içerisinde sıklık sırasına göre,

- 1.Sigara
- 2.Obezitenin varlığı
- 3.Bakterilerin ve virüslerin olduğu belirtilmiştir.

AACR raporuna bakılacak olursa kanserdeki riski fazlalaştıran durumlar; hareket azlığı, diyet alımı, alkolün tüketimi, endüstriyel maruziyetler, hormonsal etkiler, çevrenin kirliliği, ultra viyole ışınlar, radyasyondan maruziyet şeklinde tanımlanmıştır.

SİGARA

Gelişmiş ülkelerdeki bütün kanser sebepli ölümlerde %21'inin, Amerika'da (ABD) ise %33'ünün nedeni sigaranın kullanımından kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Akciğerdeki kanserler, larinks (gırtlak) kanserleri, özefagustaki (yemek borusu) kanserler, ağız içindeki kanserler, mesanedeki kanserleri, böbrekteki kanserler,

karaciğerdeki kanserler, midedeki kanserler, kolondaki ve rektumdaki (kalın barsak) kanserler, pankreastaki kanserler, akut lösemi, serviksteki (rahim ağzı) kanserler, sigara kullanımının sonucunda görülme riskinin arttığı kanserler şeklinde tanımlanmıştır.

YAŞ

Pek çok kanserde riskleri oluşturan faktör şeklinde tanımlanmıştır. Tüm kanserler için ortalama tanı yaşı 66 olarak belirtilmiştir. Akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, akciğer kanserleri oluşumu ileri yaşlarda görülürken, lösemi – lenfoma gibi kanserlerde bazı malignitelerin daha erken oluştuğu açıklanmıştır.

Kırk beş yaşlarından sonra kanser görülmesinin riski mühim ölçülerde artış göstermektedir. Özellikle meme kanseri görülme sıklığı yurdumuzda diğer ülkelere göre erken yaşta görüldüğü belirtilmiştir.

ÇEVRESEL (Endüstriyel) MARUZİYET

Birçok kimyasallara uzun zaman maruz kalınmasının kansere sebep olacağı belirtilmiştir. Kansere neden olan kimyasal maddeler ile neden oldukları kanserler aşağıdaki tabloda yer almıştır.

Tablo 3: Kansere Neden Olan Kimyasal Maddeler ile Neden Oldukları Kanseler

Karsinojenler	Kanselerin Tipleri
Arsenik	Akciğer kanseri
Asbest	Akciğer kanseri ve mezotelyoa
Aromatik aminler	Mesane kanseri
Benzen	Lösemi
Dizel egzoz gazı	Akciğer kanseri
İyonize radyasyon	Lösemi
Nikel	Akciğer ve nazal sinüs kanserleri
Pestisid	Akciğer kanseri
Radon	Akciğer kanseri
UV radyasyon	Cilt kanseri
Vinyl chloride	Karaciğer kanseri

Güneş ışığına maruz kalınması, cilt kanserine özellikle melanom isminde ciltte kanser oluşumu riskinin artış gösterdiği belirtilmektedir (Okyayuz 2004).

KRONİK İNFLAMASYON

Uzun süren yangılarda ve iltihaplarda, Deoksiribonükleik asitin hasarlarına neden olarak kanseri oluşturabilir. Bundan dolayı kronik inflamasyon hususuna dikkat edilmesi gereklidir. Bunlara örnek verilecek olursa:

- Güneş yanığının üzerinde ciltte kanser gelişebilir,
- Reflü özefajit denilen reflünün özefagusta inflamasyona neden olarak Barret's özefagus adında bir durumun meydana çıktığını, bu durumların özefagus kanseri gelişmesinin riskini artırdığı belirtilmektedir,
- Karaciğerde siroz ve kanser gelişmesini artırdığı,

- Ülseratif kolit ve Chron Hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında kolon kanseri görülme riskinin arttığı,
- İdrar torbasının iltihaplanarak mesanede kanser gelişme riskinin artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

DİYETSEL FAKTÖRLER

Alkolün tüketiminde, Kumar ve arkadaşları tarafından, meyve ve sebzenin tüketiminin az olması, salam, sosis, sucuk gibi kırmızı ve işlenmiş etin tüketimi kanserde riski artıran etmenlerin var olduğu açıklanmıştır. Alkolün tüketiminde; özefagus kanserinin, farenks, larink kanseri, karaciğer kanserinin, meme kanserinin ve kolorektal kanseri risklerini artırdığı belirtilmiştir. Düzenli bir şekilde kırmızı etin ve işlenmiş etin tüketiminin kolorektal kanserin gelişmesini artırdığı belirtilmiştir. Alkolün tüketimiyle beraber sigaranın kullanımı larinks (gırtlak), ağız ve özefagus (yemek borusu) kanserinin risk durumunu yalnızca sigara kullananlara göre riskinin daha da fazla artırdığı açıklanmıştır (Kumar ve ark. 2015).

ENFEKSİYÖZ ETKENLER (BAKTERİ ve VİRÜSLER)

Hastalıklara neden olan bazı virüsler ile bakterilerin kansere neden olabileceği belirtilmiştir. Örneğin önemli virüslerle ve bakterilerle ilişkilendirilen kanserler, Human Papilloma Virüsü (HPV): vulvar, vajinal, rahim ağzı kanseri (serviks), anal kanser, penil kanser ve vajinal şeklinde belirtilmiştir.

Hepatit C ve B virüsü: Karaciğerde kanserin oluşması. Hepatosellüler kanser.

Human Immunodeficiency Virus (HIV): Lenfoma, serviks, akciğer, karaciğer, anal kanserleri gibi kanserler şeklindedir.

Epstein-Barr virüsü (EBV): Lenfoma, mide, nazofarenks.

Helikobakter pylori (H. pylori): Mide kanseri (Goljan 2019).

KİLO ALINMASI VE OBEZİTENİN OLUŞUMU

Kilonun artmasıyla, obezitenin kanser görülme riskini artıran en mühim etmenlerden olduğu belirtilmiştir. Obezitenin, aşağıdaki sıralanan kanserlerde gelişmesinin riskini artırmakta olduğu belirtilmiştir.

- Böbrek
- Pankreas
- Özefagus
- Kolon
- Endometrium
- Rektum
- Karaciğer
- Meme (Postmenapozal)
- Safra kesesi kanseri (Tahsinoğlu ve ark. 1981).

GENETİK MUTASYONLAR

Ailesel geçişlerde kanserin nedenleri içinde genetik mutasyonların yüzde onluk bir kısmını meydana getirmektedir. Özellikle birinciyle ve ikinci derecelerdeki yakınlarında meme ve kolon kanserinin olduğu kişilerin mutlaka tarama yaptırmasının gerektiği bildirilmiştir. Erken tanıda gereken tarama testlerinin yapılıp, risk faktörlerinden uzak durarak kanserde mesele olmasının çıkacağı şeklindedir. Kanser gelişmesini engellemek amacıyla sigara kullanılmasının bırakılması gereklidir. Kilonun alınmasından kaçınılarak sağlıklı bir şekilde beslenmenin var olduğu yaşamda uygulanabilir olduğu belirtilmiştir.

Kanserlerin 3 yoldan belirti verebileceği açıklanmıştır.

Bunlar:

1. Ana (primer) tümör ile ilişkili belirtiler,
2. Metastazlar ile ilgili belirtiler (bazen primer tümörden önce metastazlarla ilgili belirtiler ortaya çıkar),

Sistemik belirtiler (primer tümörün belirlenmesinden aylar veya yıllar evvel kendilerini belirtebilirler) (Nayır 2016).

Tablo 4: Kanserlerin Sistemik Belirtileri (Nayır 2016).

Tümörlerde belirti	Bulgular ve Sonuçlar
<i>Renk değişikliği</i>	Üretilen pigment ya da maddelere göre renk farklılıklarının oluşması (melanotik tümörlerde kahverengi-siyah renk oluşması)
<i>Kitlenin Oluşumu</i>	Tümörün her birinin bir kitlesi vardır (lösemilerde tümör hücreleri kemik iliğinde ve kanda bulunur)
<i>Ödem Oluşumu</i>	Lenfatiklerin tümör hücreleri ile dolması (<i>lymphangiitis carcinomatosa</i>) sonucu
<i>Ağrının Meydana Gelmesi</i>	Genel olarak olmaz. Sinir kılıflarının infiltrasyonunun görüldüğü (pankreas kanseri ve tükürük bezi kanseri) ya da sinirler üzerine bası yapan tümörler ağrılıdır
<i>Kanama</i>	Damardaki tümörlerde, büyük damar invazyonunda veya tümörlerin ülserleşmesiyle kanamaların olması
<i>Yangı</i>	Seröz zarlardaki tümörün infiltrasyonun sonunda belirmesi
<i>Ülser Oluşumu</i>	Mukozada kitle meydana getiren tümörlerin ülserleşebileceği
<i>Estetik bozukluklar</i>	Yüzde asimetri, diş dökülmelerinin, yüz derisinde renk değişikliklerinin, deride multipl kitelerin oluşması
<i>Fonksiyonel bozukluklar</i>	Yutma güçlüğünün, bağırsak tıkanmasının, ses kısıklığının, görme bozukluklarının, eklem disfonksiyonlarının oluşması
<i>Obstrüksiyon</i>	Boru biçimindeki organ tümörlerinde akımın durması (bağırsağın tıkanması, hidronefroz, yutma güçlüğünün oluşması)

<i>Ateş</i>	Çoğu kanserde oluşur (IL-1 ve IL-6 etkisi)
<i>Anoreksinin ve Kaşeksinin Oluşumu</i>	Tüm kanserlerde (TNF-alfa, IL-1)
<i>Perforasyon</i>	Boru şeklindeki organın tümörlerinde delinmeye bağlı peritonitin, kanamanın görülmesi
<i>Deri belirtileri</i>	Purpura (trombositopeniye sebep olan kemiğin iliğinin etkilenmesi, kemoterapi)
<i>Kilo kaybı</i>	Kaşeksi-Anoreksi
<i>Dolaşım sistemindeki belirtiler</i>	<i>Thrombophlebitis migrans (Trousseau - Mide, pankreas ve akciğerde oluşan kanserlerinde)</i>
<i>Solunum sistemindeki belirtiler</i>	Bronş obstrüksiyonu yapan tümörler dispne, pnömoni Akciğer parenkiminin yoğun invazyonunda solunum hacminin azalması
<i>Üriner sistemdeki belirtiler</i>	Plevra infiltrasyonundaki ağrılar
<i>Nöromüskülerdeki belirtiler</i>	Nöropatik etki (Mide, meme, akciğer kanserlerindeki santral sinir sistemi nöronlarında destrüksiyon)
<i>İskelet sistemi belirtileri</i>	Kemiklerin yıkılması (Metastatik ve primer tümörlerdeki osteolitik lezyon, patolojik kırık, vd) Kemik yoğunluğundaki artış (Prostat kanseri metastazı, osteosarkomun oluşması) <i>Club finger</i> ve hipertrofik pulmoner osteoartropati (Akciğer kanseri)
<i>İmmün yetmezlik durumları</i>	Lenfomaların olması, ileri düzeyde kanserlerin olguları, kemoterapinin oluşması

2.1.5. Kanser ve COVID-19 Mortalitesi Arasındaki İlişki

8 Eylül 2020 itibariyle, dünya 943.433 ölümlerle (ölüm oranı:% 3,1) toplam 30.055.710 laboratuvar onaylı Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) vakası bildirilmiştir (Weekly Operational Update on COVID-19 2020).

Komorbiditelerin COVID-19 ile enfekte hastalarla etkilerini değerlendiren pek çok çalışmada, COVID-19 hastalarındaki komorbiditelerin, yüksek tansiyon, serebrovasküler hastalık, obezitenin oluşması, kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması, inme, diyabet gibi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Kanserin gelişmesi genel olarak azalmış bağışıklığın durumlarıyla ilişkilidir ve anti-kanser tedavileriyle (kemoterapiler ve benzeri) kanser hastalarının bağışıklığını baskılayan bir şekilde sokabildiği belirtilmiştir. Bundan dolayı, immün yetmezlikteki kanser hastalarının COVID-19'a daha duyarlı duruma getirebileceği belirtilmiştir. Birincil çalışmalarda, COVID-19' la enfekte olan kanser hastalarında, kanser olmayan bireylere göre ciddileşen klinik olayların ve ölümlerin riskinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (Yi Zhang ve ark. 2020).

2.1.6. Kanserde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Yanıtı

IARC ve DSÖ, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklarda Önlemin ve Kontrolüne ilişkin Birleşmiş Milletler Kuruluşları Arasında Görev Gücünün bünyesindeki diğer BM kuruluşları ve ortakları ile ilgili aşağıda belirtilen amaçlar ile işbirlikleri yapacağını belirtmiştir:

- Kanserin önlenip kontrol edilerek siyasi taahhüdü artırmak, insanda oluşan kanserin sebeplerini araştırmak, karsinogenez mekanizmalarında araştırmalar yaparak koordinasyon sağlamak,
- Kanser yükünü seyretmek (Kanser Kayıtları Küresel Girişiminin çalışmasında bir parça olmak),
- Kanserin önlenmesinde ve kontrolünde “en iyi satın alımları” ile diğer uygun maliyetli, öncelikli stratejilerin belirlenmesini sağlamak,
- Taramalar yapmak, önlemek, erken teşhislerin olması, palyatif bakımlar, tedaviler ile çocukluk dönemindeki kanserler dahil olmak üzere hayatta kalma bakımı için müdahaleler planlamak, uygulamak gibi rehberlik edebilecek standartlarla ve araçlarla geliştirilmesi,
- Yerel ve ulusal düzeylerdeki sağlığın sistemlerinde kanser hastalarındaki tedaviyle bakımların, kanserde uygulanan tedavilere erişimlerin iyileştirilmesi dahil olmak üzere güçlendirilmesi,

- Küresel Kanser Raporu'nda kanserlerin önlenip kontrolleri sağlanarak gündemler belirlenmiştir. Bunlar:

Hükümetlerin ve ortaklarının Servikal Önleme ile Kansere İlişkin Birleşmiş Milletler Küresel Ortak Programı aracılığıyla yüksek kaliteli rahim ağzı kanserinin kontrol programlarını oluşturup sürdürmeleriyle desteklenerek küresel liderliklerinin yanında teknik yardımlar sağlanması şeklinde belirtilmiştir (Yi Zhang ve ark. 2020).

2.2. MEME KANSERİ

Meme kanserinin kadınların arasındaki en çok görülen malign tümör olup, memedeki süt kanallarını ve süt bezlerini meydana getiren hücrelerin, kontrollü olmayan çoğalmayla çevredeki dokular ile vücuttaki farklı bölgelerindeki organlara yayılıp çoğalarak, kadınların psikolojik, sosyolojik ve fizyolojik olarak etkileyen karmaşık bir hastalık olduğu belirtilmiştir (Aslan ve Gürkan 2007).

Kadınlarda meme kanserinin en sık oluşan çeşitleri arasında birinci sırada yer aldığı belirtilmiştir. Yaşam süresince her sekiz kadının birinde kansere yakalanma riskinin oluştuğunu belirtmişlerdir. Meme kanserinin, memenin dokusundaki hücrelerde gelişme gösteren kanser türü olduğu belirtilmiştir. Meme kanserinin oluşumu memenin herhangi bir dokusunda meydana gelebilir. En çok oluşan çeşidi; meme kanallarından kaynaklı oluşan “duktal” kanserlerdir. Süt üreten bezlerden kökenini alan “lobüler” kanserlerinde sık görüldüğü, bunun yanında diğer dokulardan kaynaklanan ve seyrek görülen tübüler, müsinoz ve medüller ve benzeri çeşitlerinin de olduğu açıklanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020).

Meme kanserinin dünyadaki kadınlar arasında en çok tanı konan malignite ve kanserden ölümün ikinci önemli sebebi şeklinde tanımlanmıştır (Torre ve ark. 2012).

Yurdumuzda da meme kanserinin insidansı yüz binde kırk üç olup her yıl yaklaşık on beş bin kadının meme kanserine yakalandığı belirtilmiştir (Türkiye Kanser Kontrol Planı 2018).

Türkiye’deki 2017 Kanser İstatistiği verilerine göre, kanser tanısında olan her dört kadından birinin meme kanserine yakalandığı ve bu oranın günler ilerledikçe artacağı düşünülmüştür. Ülkemizdeki meme kanserinden tanı alan kadınlarda % 44,5’i

50-69 yaş arasında, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı belirtilmiştir (Türkiye Kanser İstatistikleri 2017).

Meme kanseri tanısının konması küçükken asemptomatik zamanlarda yapılan taramalarla ve ya ağrısız ele gelen kitle ile ilerleyen semptomatik dönemde yapılan tetkiklerle anlaşıldığı belirtilmiştir. Meme derisindeki kalınlaşmanı ve portakal kabuğu görünümünün, ödemin oluşması, ülserasyonlar, aeroladaki renk değişiklikleri, çekilmeler, spontan unilateral memenin başının akıntısı ve benzer pek çok tabloyla prezente olabilir. Glandüler dokunun üst dış kadranda daha çok olmasından dolayı, meme kanserinin oluşumu da daha çok burada olur (Yarış 2014).

2.2.1. Memenin Anatomisi ve Histolojisi

Meme dokusunun göğsün ön duvarında, pektoralis major kasının üzerinde ikinci ile yedinci kaburgaların arasında erişkin laktasyon döneminde olmayan bir kadında hemen hemen yüz elli-iki yüz gram olduğu belirtilmiştir. Olgun memede on beş- yirmi adet glanduler lop, her lopta yirmi-kırk arasında lobül ve her lobülde on-yüz civarı alveol bulunmuştur. Alveollerin içerisinde sütün yapımından sorumlu asiner hücreler ile süt kanalları etrafındaki miyoepitelyal hücrelerin de bulunduğu belirtilmiştir. Memelerin hemen hemen orta bölümünde rastlayan kısımda meme başı ve pigmentçe daha zengin areola bulunduğu, burada Montgomery bezlerinin bulunduğunu ve yağ salgıladığını belirtmişlerdir. Kaynakları over olan hormonlarla (prolaktin, kortikosteroidler, progesteron ve somatotropin) etkisi ile puberte dönemde meme bezinde yarımküre şeklini aldığı, hamilelikteyse lobüloalveolar sistemin büyümesini sağladığı açıklanmıştır. Her menstrual siklusta meme yapısında da siklik değişikliklerin olduğunu, meme dokunun menopoza dönemindeyse atrofiye uğradığı belirtilmiştir (Sayek 1996).

2.2.2. Belirtiler

Meme kanserinin en çok rastlanan belirtileri, memedeki ağrının olmaması, zaman ilerledikçe büyük bir kitlenin meydana gelerek fark edilmesidir. Fakat, hastaların çok azında ağrının da belirtilere eşlik ettiği açıklanmıştır. Nadiren memedeki çekintiler, derideki kalınlaşmalar, şişkinlik, memedeki bozulmalarla

memenin uçlarının hassas duruma gelmesi veya içe dönmesi de dahildir. Ağrı ile akıntıların kanlı olmasının ileri evrelerde meydana geldiği belirtilmiştir (American Cancer Society 2020).

2.2.3. Tanı

Erken evredeki meme kanserlerinin diğer kanser çeşitleri gibi ilk başlarda belirtiler göstermez. Kişinin bilinçlendirilmesi en önemli faktör olarak açıklanmıştır. Bu sebeple, meme kanserinde erken tanı için önerilen kontrol programlarını uygulamanın mühim olduğu vurgulanmıştır. Meme kanserinde tanının erken dönemde konması, tedavinin olumlu sonuca ulaşması ile hayatta kalma şansını arttırdığı belirtilmiştir. Erken tanı için evde memenin kendi kendine kontrollerinin yapılması gerektiği belirtilmiştir. Memenin dokusunun içinde şüphe oluşturan kitlenin ele gelmesi durumunda çok geçmeden doktora başvurulması gerektiğini belirtmişlerdir. Bunun yanında kırk ila altmış dokuz yaşların arasındaki kadınların iki yılda bir mamografi tetkiklerini yaptırmaları gerektiği belirtilmiştir (American Cancer Society 2020).

2.2.4. Meme Kanserinde Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi

Meme kanserinde risk faktörleri yediye ayrılmıştır:

1. Cinsiyet: Birçok meme kanseri kadınlarda olduğu belirtilmiştir.
2. Yaş: Meme kanserinde yaşa göre oluşan insidans, kadınların nüfusunda ilerleyen yaşla beraber artış göstermektedir.
3. Meme kanserinin kişisel öykü durumu: Bir memedeki kanser öyküsü, kontralateral memede ikinci birincil kanser olasılığını artırdığı belirtilmiştir.
4. Histolojik olarak risk faktörleri: Meme biyopsisiyle teşhis edilebilen histolojik anormallikler, meme kanserinde oluşan risk etkenlerinin önemli kategorisini meydana getirmektedir.
5. Üremede risk etmenleri: Bir kadında yaşamı boyunca östrojene maruz kalmasını fazlaştıran üreme kilometre taşlarının meme kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir.

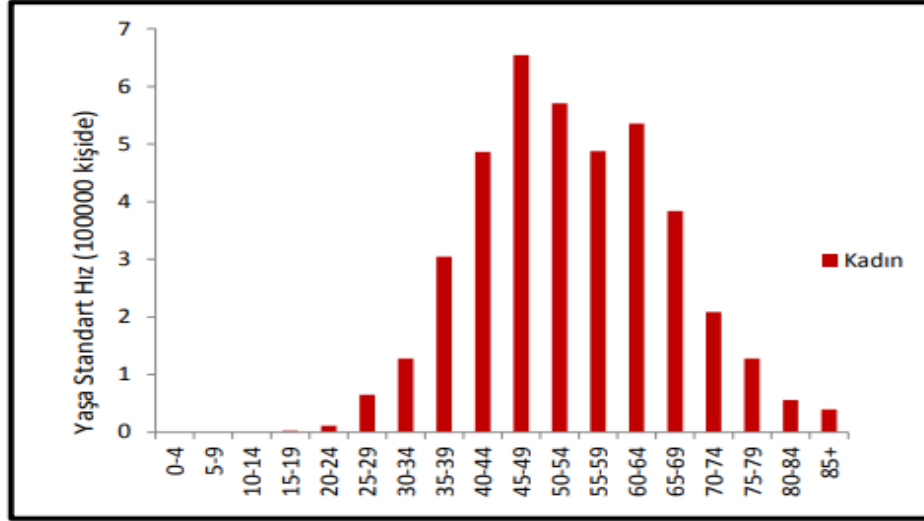
6. Ailede meme kanserinin olması ile genetik risk etmenleri: Meme kanseri hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın gelişiminde iki kat ila üç kat fazla riskin meydana geldiği belirtilmiştir. Bütün meme kanseri vakalarının yüzde beş ila yüzde onu genetik etmenlerden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Fakat otuz yaşından küçük kadınlarda vakaların % 25'ini oluşturabildiği belirtilmiştir.
7. Üremede risk faktörleri: Kadın, yaşamı boyunca östrojene maruziyetini artıran üreme kilometre taşlarının meme kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir. Bunlara on iki yaşından önce menarş başlangıcı, otuz yaşından sonra ilk canlı doğum, elli beş yaşından sonra menopozu dahil etmişlerdir.
8. Ekzojen hormon kullanımı: Takviye edici veya terapötik östrojen ve progesteron çeşitli durumlarda kullanılır, en yaygın kullanılan premenopozal kadınlar için kontrasepsiyon ile postmenopozal kadınlar için hormon replasman tedavisidir.

Özetleyecek olursak, cinsiyet, yaşın ilerlemesi, ailelerde meme, over kanseri veya diğer herediter meme ve over sendromlarıyla ilişkili kanserin öykü durumu, gen mutasyonları, beyaz ırk, uzun boy, östrojen seviyesinin artması ile maruziyet zamanı (erken menarş, menapozun gecikmesi, menapozdan sonraki hormonların tedavileri, oral kontraseptiflerin kullanımları), insulin büyüme faktörü-1' in artması, biyopsi sonucunda özellikle atipili meme lezyonları ve karsinoma in situ olması, ilk doğum zamanı, emzirmeme, kilo (postmenapozdaki ve vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 30 kg/m² olanlarda risk artar), alkol ve sigara kullanımı, on-otuz yaş arasında göğüs bölgesine fazla dozlarda radyasyon tedavisi alma, fiziksel aktivitenin azlığı, az sebze tüketme, artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilebilecek değişkenler olarak tanımlanmıştır (Türkiye Kanser İstatistikleri 2017, Nelson ve ark. 2012).

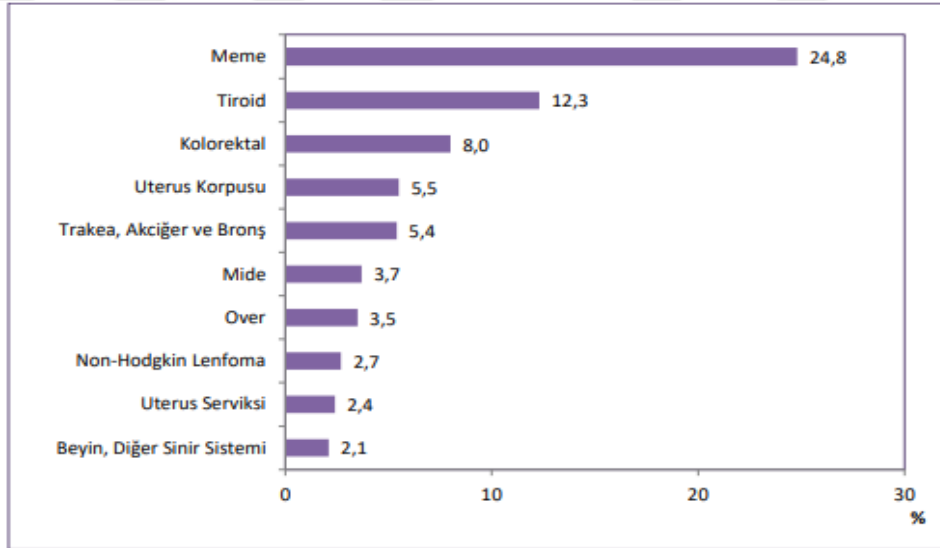
2.2.5. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyadaki kadınlarda görülen kanserlerin en çok olanıdır. Dünyanın genelinde yılda 1.7 milyon vaka (tüm kanserlerin %25'i) yeni tanı almaktadır. Meme kanseri kadınlarda kanserle ilişkilendirilen ölümlerde, gelişmesi az ülkelerde birinci sıradayken, gelişmiş ülkelerde, kanserle ilişkili kadınların ölümlerinde ikinci sırada geldiği açıklanmıştır. Yurdumuzda hemen hemen her sene

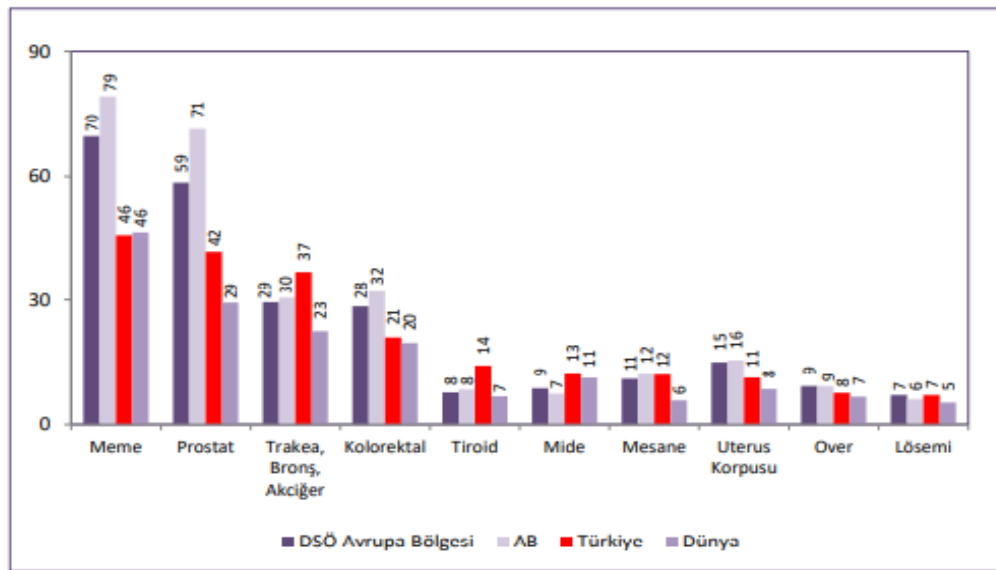
on yedi bin kadında meme kanseri tanısı konduğu belirtilmiştir (Yazıcı ve Özdemir 2018).



Şekil 3: Meme Kanserinde Yaşa Göre Hızların Dağılımları (Gültekin ve Boztaş 2014).



Şekil 4: Kadınlarda En Çok Oluşan 10 Kanser Türünün Toplam Kanser İçindeki Dağılımları, (%), Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018



Şekil 5: Türkiye'deki en çok görülen ilk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması, (IARCH, GLOBOCAN 2018)

Tablo 5: Onbeş Yaş ve Üzeri Kadınların Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapma Durumunun Dağılımı, Dağılımı, (%), (TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2016)

Kendi Kendine Muayene Durumu	%
Ayda Bir	19,7
Üç Ayda Bir	7,9
Üç Aydan Daha Uzun Sürede Bir	11,9
Hiç Yapmadım	60,6

Tablo 6: Onbeş Yaş ve Üzeri Kadınların Mamografi Çektirme Durumunun Dağılımı (%), (TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2016)

Mamografi Çektirme Zamanı	%
Son 1 Yıl İçerisinde	9,0
1 Yıdan Çok, 2 Yıdan Az	7,1
2 Yıdan Çok, 3 Yıdan Az	3,6
3 Yıdan Çok, 5 Yıdan Az	4,0
5 Yıdan Fazla	5,2
Hiçbir Zaman	71,1

2.3.Kaşeksi

Kaşeksinin kökeni Yunan terminolojisine dayanmaktadır. Yunan'daki terminolojide “kakos hexis” sözcük anlamı olarak da “kötü durum” anlamında kullanılan sözcüktür. Bu durum, pek çok kronik ya da son dönemlerdeki hastalarda görülebilir. Kanserler, hastalıklar, kalp yetmezliği, romatoid artrit, AIDS, kronik kalp yetmezliği, Crohn, kistik fibrozis, tüberküloz ve kistik fibrozisle beraber olabileceği gibi bazen tek başına yaşlılığa bağlı da gelişebilir. Metabolizmada komplike bir durum içerir yani yağ ve iskelet dokusunda kütle kaybıyla karakterize progresif bir katabolizma sürecinin sonucunda oluşmuştur (Bruggeman ve ark. 2016).

Kaşeksinin tanımı ve tanı kriterleri yıllar boyunca değişik kaynakçalarda değerlendirip, uluslararası kabul görmüş ve kullanılmış kriterleri sunduğunu belirtmiştir. Buradaki açıklamalara göre maligniteli hastalarda kaşeksinin, yağ dokusunun kaybıyla beraber ya da yalnızca iskelet kasının kaybıyla karakterize, konvansiyonel nütrisyonel tedavi ile tam bir şekilde düzelemeyen, ilerleyen zamanlarda fonksiyonlardaki kayıpların hızlıca olduğu, komplike ve multifaktöriyel sendrom şeklinde açıklanmıştır. Kanserde, kaşekside esas olarak 2 etmenin olduğu belirtilmiştir. 1. normal anabolik sürecin bozularak, süreç boyunca oral alımlar, anabolik endokrin ortamlar ile fiziksel aktivitenin trofik etkisiyle oluşturulduğu belirtilmiştir. Kaşeksideki tüm türlerde anoreksi ile oral alımda azalmanın olması,

inaktivite ile endokrinlerdeki değişikliklerin söz konusu olduğu belirtilmiştir. Sekonder nütrisyonel etki semptomları olarak tanımlanan doymanın erken olması, ağrılar, bulantılar, yorgunluklar, tedavideki yan etkiler, depresyonlar, konstipasyon, psikososyal faktörler ve diğer gastrointestinal sistem fonksiyon bozukluklarıyla ağız kuruluşunun olması, tadın ve kokunun değişiklik göstermesi ve oral alımların azalması ile kilo kayıplarının oluşması şeklinde tanımlanmıştır (Del Fabbro ve ark. 2011).

Malignitesi olan hastalarda erken doymanın erken olması, genellikle gastrointestinal motilite durumunun azalmasıyla ve de gastrik boşalmanın sürecinin uzamasıyla ilişkilendirilip, bu durumu meydana çıkaran metabolik sinyaller hakkında günümüzde yeterli bilgi olmadığı belirtilmiştir. Ağrının yönetilmesinde kullanılan ilaçların yan etkileri (konstipasyonun oluşması ve motilitenin bozulması) ve kronik bulantının olması, bu hastalarda oluşan malnütrisyonun en önemli tedavi edilebilir nedenleri olarak tanımlanmıştır. Kronik bulantıların, ilaçlardaki yan etkiler sonucu oluşabildiği gibi, intrakranial metastazlara, hiperkalseminin ve üreminin olması gibi metabolik bozukluklara, hepatik metastazlara ve gastrointestinal staza da bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Kaşeksi sebebi olan ikinci derecedeki faktör ise, metabolik değişimler ve bunların sonucunda meydana gelen katabolik süreç olarak tanımlanmıştır (Baracos 2006).

Kasların kütleindeki azalma kanser kaşeksisinin başlıca özelliği olup, yağın miktarında da azalma olabileceği belirtilmiştir. Lipolizde artış olması ve adiposit hücrelerin ölümü, kaşeksideki yağ dokusundaki kaybın başlıca özelliklerinden olduğu belirtilmiştir (Agustsson ve ark. 2008).

2.3.1. Kaşeksinin Evreleri ve Yönetimi

Kanserde kaşeksi ile sınıflandırılma hususunda birçok uzman kişinin olduğu toplantıda, kanserde kaşeksinin, yağ kaybı olsun veya olmasın, iskeletteki kasın kütlelerinin devamlı ve bilinen beslenme destekleri ile tam olarak düzelemeyeceği durumda kayıpların ve fiziksel işlev durumlarında gerilemeyle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Tosun ve Köksal 2012).

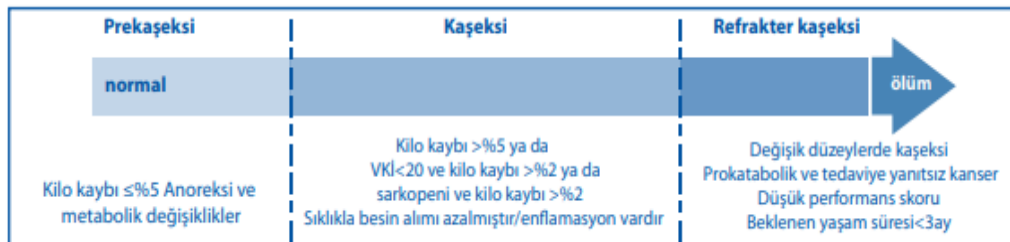
Bu sınıflandırma üç aşamada incelenmektedir:

Prekaşeksi: Ağırlık kaybının yüzde beşten az olduğu, anoreksi ile metabolik değişimlerin görüldüğü durumdur. Kaşeksideki bu evrede taramayla önleyici uygulamaların yapıldığı belirtilmektedir.

Kaşeksi: Son altı ay içinde yüzde beşin üzerinde ağırlığın kaybı veya beden kitle indeksinin yirmi kg/m^2 'den az olduğu durumdur. Sarkopeninin olduğu durum, ağırlık azalmasının yüzde ikiden fazla olduğu durum olarak tanımlanmıştır. Besin maddesi alımının azalarak devam etmesi ile sistemik inflamasyon olduğu haldir. Kaşeksi tedavisinde yöntem olarak besinlerin alınması, katabolik uyarıların olması, kas kütesinin ve gücün düşmesi gibi yöntemlerin olduğu açıklanmıştır.

Refrakter Kaşeksi: Hasta bireyin katabolik evrede olduğu dönemlerdir. Kanserin hızlı ve ani gelişme gösterdiği veya kanserde tedaviye yanıt alınmadığı durumdur. Fiziksel performanslar büyük miktarda gerileme göstermiş, hasta bireyden üç aydan daha az yaşamının kaldığı belirtilmiştir. Bu evrede tedavi semptomlarının hafifletilmesiyle psikososyal desteklerin olduğu açıklanmıştır (Fearon ve ark. 2011).

Tablo 7: Kaşeksinin Evreleri (Klinik Enteral Parenteral Nutrisyon Derneği (KEPAN 2015).



2.3.2.Kaşeksi- Beslenme

Torasik kanserli bireylerde nutrisyonel destek ile beslenmedeki bozukluğun önlenmesi, tedavi edilmesi, anti-tümör durumunun artırılması, anti-tümör tedavide kötü etkilerin azaltılması ve de yaşamın kalitesinin artırılması hedeflenir. Akciğer

kanseri bireyler, ilk profesyonel değerlendirmenin sonrasında nütrisyon durumunun değerlendirilmesi için diyetisyene yönlendirilmeleri gereklidir. Bu başlangıcın değerlendirmesinde, daha önce belirtilen başlangıç değerlendirme parametrelerine ek olarak hastaların bitkisel ve/veya vitaminle ilgili tedavileri alıp almadıklarının sorulmasının gerektiği ifade edilmiştir. Bunların (Ekinezyalar, zm çekirdeği ekstratı, akciğer kanserinde anoreksi, kaşeksinin varlığı ve yeşil çay, multivitamin, zm çekirdeği ekstratı, kalsiyum vb.) uygulanan tedavilerle etkileşim göstererek aniden ve açıklanamayan reaksiyon durumlarına sebebiyet verdiği belirtilmiştir (Stanga Z. ve ark. 2013).

Bu hastalarda kalori ihtiyaçları, günlük yaşamdaki aktivitelerini devam ettiren hastada günde kilogram başına 30-35 kcal, yatan hastada ise günde kilogram başına 20-25 kcal olacak şekilde hesaplanmaktadır (Arends ve ark. 2006).

Bu hesaplamalar ileri derecelerde kas kaybının olduğu ve kaşektikler için uygun değildir. Bundan dolayı bireylerde istirahatın ve total enerjinin hesaplanması gereklidir. Vcttaki ağırlığın stabilizasyonundan dolayı, diyete yüksek kalorisinin ve proteinin destek olarak (1,5 kcal/mL) ek yapılması önerilmektedir (Deng ve ark. 2013).

Nütrisyonel tedavinin hastalara özel oluşturulması gereklidir. Fizyolojik ve ucuz olmasından dolayı oral beslenmede kullanılmalıdır. Prekaşeksi ile kaşeksi görülen bireylere, diyetteki içerikler ve alışkanlıklar hususunda, gnlerde kalori miktarını artırmaları, yemeklerini sık sık ve az az yemelerini, gnlerdeki enerji alımlarına engel olmamak için içecekleri sınırlandırmaları ve olabildiği kadar aktif olmaları önerilmektedir (Del Fabbro ve Ark. 2011, Stanga 2013, Arends ve ark. 2006).

Kanser kaşeksili bireylerde kronik enflamasyon sebebiyle oral beslenmenin her zaman gereksinimlerin tümünü karşılayamadığı belirtilmiştir. Kaşeksili bireylerde beslenmeyle eksiklikler giderilememesinden dolayı hastaya oral nütrisyonel destek (OND) solüsyonları önerilmiştir. 7 günden fazla süre oral alımı bozukluğunun olması ve oral alımın hesaplanan enerji tüketiminin yüzde altmış olduğu hastalarda nütrisyonel tedaviye başlatılması gereklidir. Azalan oral alım değerlendirmesi için

yirmi dört saatlik diyetin içeriğinin listelenmesi gerekir fakat pratiklik açısından uygun değildir. Hasta bireylere uygun bir dille, alıştıkları beslenme düzeyinin yüzde elli oranda azalmış olup olmadığını ya da bu düzeyin yalnızca yüzde yirmi beşi düzeylerinde alıp almadıklarının tespit edilmesi gerektiği açıklanmıştır. Farklı yollardan antienflamatuvar özellikler gösterildiğinden, oral nütrisyon desteği içinde omega-3 yağ asitleri önerilmektedir. İdeal oral nütrisyon desteğinin içinde, mevcut insülin direncinin olması sebebiyle kompleks karbonhidratlar, eş nedenlerle intestinal dismotiliteler sebebi ile lif, proteolizin olması sebebiyle yüksek kalitede ve miktardaki proteinin, gastrik boşalmada gecikme durumunu önleyerek, erken doyma hissinin ortadan kaldırılması amacıyla düşük düzeyde yağ önerilmiştir (Stanga 2013, Arends 2006).

2.3.3. Kanserde Anoreksi ve Kaşeksi Sendromu

Anoreksi, yemek yeme isteğinin azalması şeklinde tanımlanmıştır. Erken doyma, iştahın kaybı ya da her ikisinin de olabileceği yeme davranışının bozukluğu şeklinde tanımlanmıştır. CACS, iştahta oluşan kayıp, yağ ve kas dokusundaki kütlenin kaybıyla ilişkili hiperkatabolik bir süreç olarak tanımlanmıştır. CACS'ın, bazı belirti ve bulgularla karakterize durumlarla oluşabileceği belirtilmiştir. Bunlar, koku ve tat duyularının azalması olarak tanımlanmıştır. Nutrisyonel durumdaki değişiklik (metabolizmanın artması, kas ve yağ dokusunun kaybı, fonksiyonel yetersizlik ve yorgunluk, kilonun kaybı, hormonlardaki değişiklikler) şeklinde belirtilmiştir. Kanser anoreksi-kaşeksi sendromunda (CACS) iştahın kaybolması, dokuların kaybı, kas ve yağ kütlesinin azalmasına bağlı meydana gelen kötü performans ve kilo kaybıyla karakterizedir ve sık sık ölümle sonuçlanır.

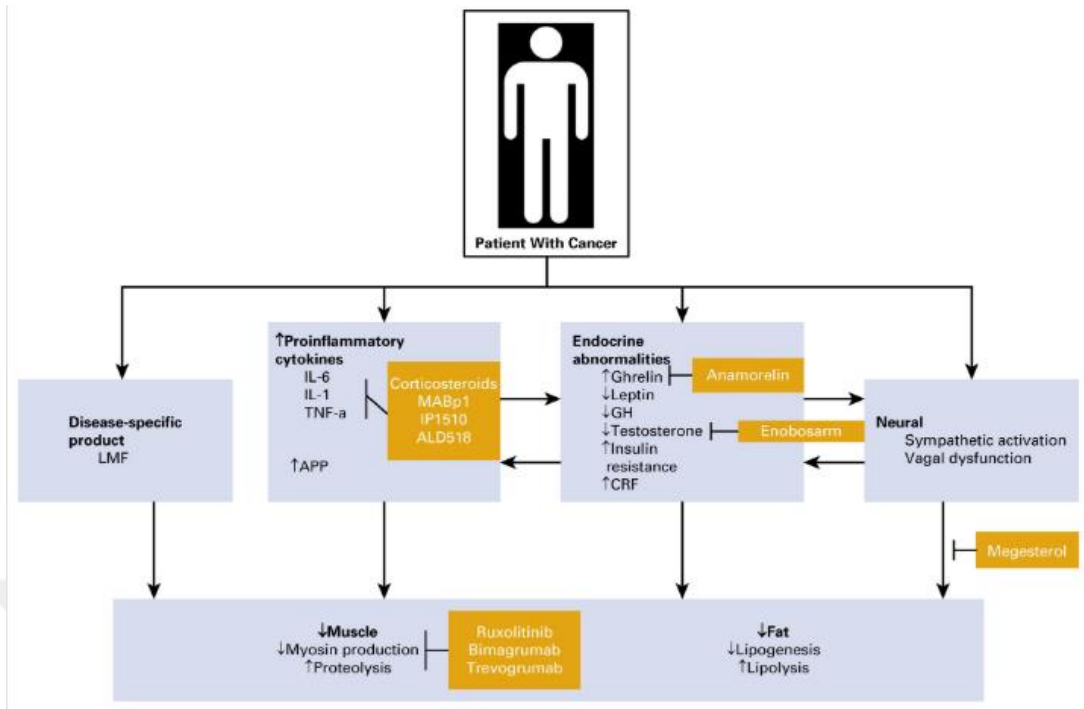
2.3.4. Epidemiyoloji

Laviano ve arkadaşları, anoreksinin kanser tanısı konulan hastaların yüzde on üç-elli beşinde saptandığını belirtmiştir. Terminal dönem hastalarında ise yüzde altmış beş oranında görülebildiğini belirtmişlerdir. Kilo kaybıyla tümörün histopatolojisinin arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu bulunmuştur. En sık mide ve pankreas kanserinde

(yüzde seksen) görülmüştür. Agresif olmayan kanserin türlerinde bu oranın azaldığı belirtilmiştir.

2.3.5. Patogenez

Tümör ve onunla etkileşimler, katabolizmanın anabolizmadan daha üstün hale gelerek sonuçlandığı belirtilmiştir. Bu yıkım sürecinde anoreksinin oluşumu, hipermetabolizmanın oluşumu, doku kaybı, metabolik anormallikler ve hormonal değişimlerin olduğu belirtilmiştir. Anoreksi, yemek alımının kontrol edildiği santral sinir sistemini yönetimi fonksiyonlardaki bozukluklarla karakterizedir. Normal durumlarda hipotalamusun periferden gelen uyarılarla yeme dürtüsünün kontrolünü sağladığı belirtilmiştir. Hipotalamustaki arcuat nükleusun bu uyarıları alıp, davranışa çevirdiği belirtilmiştir. Günümüze dek yapılan araştırmalarda, kanser hastalarındaki anoreksinin periferden gelen uyarılara hipotalamusun cevap vermesindeki eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Laviano ve arkadaşları, kanserde kaşeksi durumunun, yağ dokusundaki azalmaya da sebebiyet verdiği açıklanmıştır. Böylelikle lipogenezdeki azalmalardan ziyade lipolizdeki artışın söz konusu olduğu ifade edilmiştir. Bunlara ek olarak tümör büyümesine bağlı olarak enerji metabolizmasındaki düzensizleşme, enerjideki ihtiyacın artması, gen ekspresyonlarındaki değişimler ile ATP sentezindeki aksamaların da kaşeksiye sebebiyet verdiği açıklanmıştır (Laviano ve ark. 2005).



Şekil 5: Kanser Patogenezindeki Yolaklar ve Belirteçler (Bruggeman ve ark. 2016).

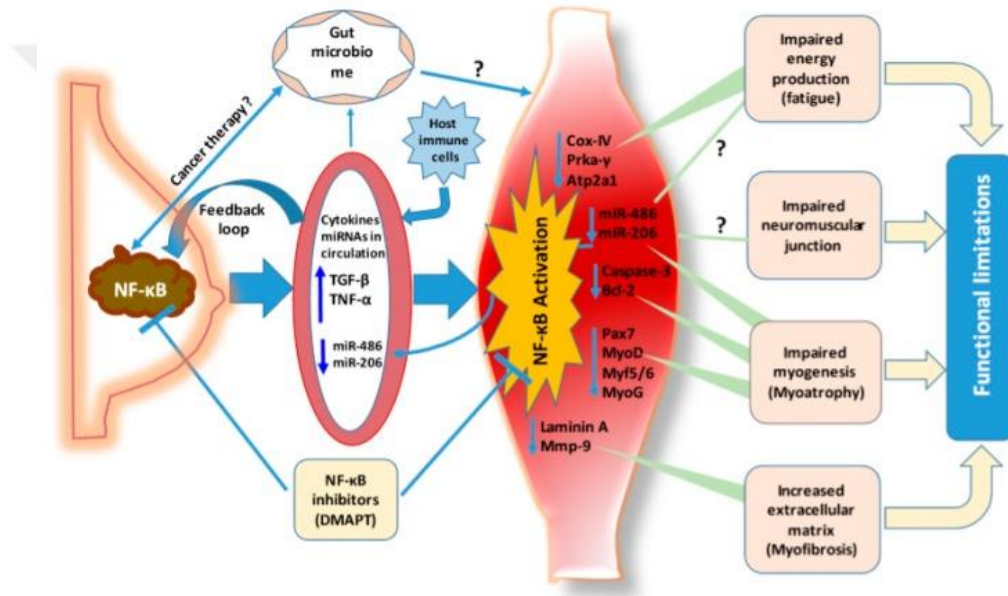
Kanser kaşeksisinin patofizyolojisi ve hedeflere yönelik tedaviler. APP, akut faz proteinleri; CRF, kortikotropin salgı faktörü; GH, büyüme hormonu; IL-1, interlökin-1; LMF, lipit hareketlendirme faktörü; TNF- α , tümör nekroz faktörü α .

Bruggeman ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, kanserli tüm hastaların yarısının sonunda anoreksi ve ilerleyici bir yağ dokusu ve iskelet kası kütlesi kaybı ile birlikte kaşeksi sendromu geliştirdiğini belirtmişlerdir. Kanser kaşeksisini, sistemik iltihaplanma, negatif protein ve enerji dengesi ve istemsiz yağsız vücut kütlesi kaybı ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir. (Bruggeman ve ark. 2016).

2.3.6. Meme Kanseri ve Kaşeksi

Kronik bir israf sendromu şeklinde karakterize edilen kanser kaşeksinin, yağ dokunun kaybı ve iskelet kası kaybıyla birlikte geleneksel beslenme desteğine karşı direnci içerisine aldığı belirtilmiştir. Meme kanseri belirli bir organ hastalığı şeklinde vücutta hissedildiği belirtilmiştir. Meme kanserinin sistemik etkileri; yorgunluklar, ağrılar, kaslarda güçsüzlük, fibromiyaljiiler ya da kansere bağlı ölümü hızlandıran diğer

pek çok işlevin bozulmasından muzdarip hasta bireylerde fonksiyonel sınırlamalara yol açılmıştır. Çalışmalarda, iskelet kaslarında meme kanserinde fonksiyonel sınırlamalara ilişkili moleküllerin, SMAD'ler, NF-Kb ve STAT3 ve benzeri transkripsiyonel regülatörler yolu ile, MyoD, mikroRNA'lar ve PAX7 dahil olmak üzere miyojenik moleküllerin işlevlerini ve seviyelerini değiştiren IL-1, IL-6, TGF- γ ve TNF-a gibi dolaşan sitokinleri içerdiği belirtilmiştir. Meme kanserinde moleküler kusurların arasında azalmış kas mitokondriyal içeriği ile enerjinin dengesiz oluşu ve iskelet kası fibrozuna sebep olan hücre dışı matris birikiminin de olabileceği açıklanmıştır.



Şekil 6: Meme Kanserinin Sistemik Eylemleri (Wang ve Nakshatri 2020).

Wang ve Nakshatri sistemi şöyle açıklamıştır: Memede bulunan tümörler, sitokinleri ve büyüme faktörlerini dolaşım sistemine bırakır. Tümörlere cevap olarak, memenin dokusundaki ve diğer organlardaki konakçı bağışıklık hücrelerinin de büyüme faktörlerini ve sitokinleri dolaşıma bıraktığı belirtilmiştir. Bu sitokinlerle büyüme faktörleri, tümörde NF-Kb aktivasyonunu sağladığı belirtilmiştir. Bu durumun, sitokinlerle büyüme faktörlerinin, dolaşımda salınmasını ve ekspresyonunu daha da arttırdığı belirtilmiştir. Dolaşımdaki TGF-y, TNF-a, büyüme faktörleri gibi

faktörlerin seçici reseptörlerinin aracılığıyla, miyojenik hücrelerdeki NF-κB ve benzeri sinyal moleküllerini aktive eden iskelet kaslarına taşındığını belirtmişlerdir. Meme kanserinde, iskelet kaslarındaki sistemik etkilerin fonksiyonel sınırlandırmalara sebep olduğu belirtilmiştir. Memedeki tümörlerin, büyüme faktörlerini ve sitokinleri dolaşım sistemine bıraktığı, bu büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin, tümörlerdeki NF-κB'yi aktive edip, bu durumun da büyüme faktörlerle sitokinlerin, dolaşımda salınmasını ve ekspresyonunu daha da artırdığını belirtmişlerdir. Dolaşımda olan sitokinler, seçici reseptörlerle, miyojenik hücreler içinde NF-κB ve benzeri sinyal moleküllerini aktive eden iskelet kaslarına taşındığını açıklamışlardır. Aktive edilmiş NF-κB, bir dizi molekülü geri besleme düzenlemeleri, aşağı akım sinyaliyle çapraz konuşma etkileşimleri vesilesiyle düzenlemiş olduğu, tümörden kaynaklı Cox-IV redüksiyonu, iskelet kaslarında bulunan Atp2a1 ve Prka-γ, meme kanseri bireylerde yorgunluk halinin olmasına sebep olan kusurlu enerjisel düzenlemeye neden olduğu belirtilmiştir. Miyofiberlerin mitokondrilerinde ifade edildiği miR-206 ve miR-486, fakat enerjiyi düzenindeki rollerin bilinmediği açıklanmıştır. İskelet kaslarındaki MyoD, Pax7, MyoG ve Myf5 / 6' nın azaltılmış ifadesi, Bcl-2, miR-206 ve miR-486'nın aşağı regülasyonu ile şiddetlenen MuSC'lerin farklılaşım çoğalmasında bozduğu ifade edilmiştir. Bu eylemlerin, miyoatrofi ile ilişkili miyofiberlerin boyutunun ve sayısının azalması gibi miyojenik kusurlara sebep olduğu açıklanmıştır. İskelet kaslarındaki laminin A ve Mmp-9'un düşük regülasyonu, miyofibrozun ve ECM birikiminin artış göstermesine katkı sağlamıştır. Kaslara özgü miR-206 ve miR-486'nın ekspresyonunun düşmesi, dolaşımdaki düşük seviyelere katkı sağlayıp, nöromusküler kavşağın meme kanserinden etkilenip etkilenmediğinin bilinmediği belirtilmiştir. Ayrıca, tümörün kendisinin ya da kanser tedavisinin, kasın fonksiyon durumunu değiştirerek bağırsağın mikrobiyomunu etkileyip etkilemediği de bilinmiyor. Özetlenecek olursa, meme kanserinin sebep olduğu miyogenez, ECM ve enerjinin verimsizliği yeniden şekil almasında bozulma, klinik olarak yorgunluğun oluşması, kasta zayıflık, açlık kaşeksisi olan ve de olmayan fibromiyalji şeklinde meydana gelen fonksiyonel sınırlamalara sebep olduğu açıklanmıştır. DMAPT gibi NF-κB inhibitörleri aracılığıyla farmakolojik müdahalenin olması umut veren terapötik strateji olarak belirtilmiştir. Klinik olarak kas güçsüzlüğü, yorgunluk, açlık kaşeksisi olan ya da olmayan fibromiyalji şeklinde olduğu belirtilmiştir DMAPT gibi

NF inhibitörlerinin aracılığıyla farmakolojik müdahalenin umut veren bir terapötik strateji olduğu belirtilmiştir (Wang ve Nakshatri 2020).

2.3.7. Kaşeksinin Belirlemesindeki Yöntemler

Ayçiçek ve Yılmaz, vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokudaki oranların belirtilme şekillerini açıklamışlardır. Bu yöntemler, indirekt ile direkt yöntemler olarak belirtilmiştir (Yılmaz 2018, Ayçiçek 2020).

2.3.7.1. Vücut Yağının Direkt Ölçülmesi

Antropometrik olmayan, vücutta bulunan yağ miktarının direkt ölçülmesine dayanan yöntemlerdir (Moreno ve ark. 2011, Ayçiçek 2020).

1. Biyoelektrik empedans analiz yöntemi:

Bu yöntemin esas prensibi yağ dokusu ile yağsız kas kütlesi arasındaki iletkenlik farkının oluşudur. Vücuttaki sıvıların yağsız kas kütlesinde daha çok elektriğin iletkenliği durumundan yararlanılıp vücuttaki suyun miktarını, vücuttaki kasın kütlesini ve de vücuttaki yağın kütlesinin bu yöntemle belirlendiğini açıklamışlardır (Wabitsch 2000, Ayçiçek 2020).

Çalışmamızda bireylerin kaşektik olup olmama durumunu biyoelektrik empedans analizinden yararlanarak belirleyeceğiz.

2. Tanita Vücut Kompozisyonu Ölçümü

Tanita vücut yağ analizörü, biyoelektrik empedans ilkelerine dayalı olarak vücut yağını tahmin etmek için yeni bir cihazdır. Yüzey elektrotlarını kullanan diğer empedans sistemlerinden farklıdır, öznelere elektrotları içeren metal bir taban üzerinde çıplak ayakla durması, dolayısıyla empedans bacaklardan ve alt gövdeden ölçülür (TARTI 2020).

3. Vücutta Dansitenin Hesaplanması:

Bu yöntem ‘‘Suyun içindeki ağırlık kaybının, kütlenin hacmine eşit olduğu durumdur.’’ prensibiyle vücuttaki yoğunluğun ölçümüne dayandığı sistem olarak açıklanmıştır. Hassas bir yöntemdir. Çocukların suyun içine daldırılması zorluğun olmasından dolayı dezavantajın olduğu durumdur. Kullanılan yöntemlerin içinde ‘Altın Standart’ olarak kabul edilmiştir (Wabitsch 2000, Mendez ve Lukaski 1981, Ayçiçek 2020).

4. Total vücut suyunun ölçümü:

Prensibi yağ dokusunun içinde su bulunmamasına dayanmaktadır. Vücuttaki yağsız dokuda ~%73,2 oranında suyun olmasıyla total vücut suyunun 0,732’yle çarpılıp yağsız vücut kütleinin elde edildiği sistemdir. Bireyin vücut ağırlığından yağsız vücut kütleisi çıkarılıp vücut yağ kütleinin hesaplandığı sistemdir. Yöntemde radyoaktif maddeleri kullanılmasından dolayı çocuklarda kullanılması önerilmemiştir. Dezavantajıysa cinsiyet açısından farklılığın olmasıdır (Atar 2005, Ayçiçek 2020).

5. Toplam vücut potasyumunun (K^{40}) ölçümü:

Vücuttaki potasyum yağsız dokuda bulunmaktadır. Bu bilgiye dayanılarak vücuttaki K^{40} ’ in ölçülmesinden sonra total ağırlıktan yağsız vücut kütleinin çıkarılıp yağ kütleinin belirlenir. Çokça tercih edilmeyen yöntemdir (Lukaski 1987, Wabitsch 2000).

6. Dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) :

Kemiksiz ve yağsız yumuşak dokunun fazla olduğu vücut bölgelerinde x-ışınları ile ölçüm yapılması olarak belirtilmiştir. Böylelikle bölgesel ve vücuttaki toplam yağ miktarı hesaplanır. Radyasyonun dozunun az olmasından ötürü bebek ve çocuk için kullanılması uygundur (Çıtak ve ark 2007, Moreno ve ark 2011, Ayçiçek 2020).

7. Total Vücut Geçirgenliği (TOBEC):

Yöntem prensip olarak vücutta bulunan yağ dokusuyla suyun elektromanyetik alanda farklı cevaplar vermesine dayanmıştır. Elektrik enerjisi yağlı dokuya nazaran yağsız dokudaki iletimi daha iyidir. Buradan yola çıkılarak vücuttaki yağın ölçülmesine olanak sağlanmış olur (Van der Kooy ve Seidell 1993, Wabitsch 2000, Ayçiçek 2020).

8. Görüntüleme yöntemleri:

MR'ın, iç organlara ait yağ dokusu görüntüler iken, tomografinin ise kemik doku, yağlı ve yağsız dokunun ayrımını yapabilen bir işlem olarak ifade edilmiştir. Bu yöntemlerle vücutta bulunan yağın, direkt olarak ölçümü yapılabilmektedir. Ancak, yaygın olarak klinik uygulamalarına girememiştir. Çalışmalar kısıtlıdır. Bundan dolayı vücuttaki yağ oranı hususunda bilgi verecek farklı indirekt yöntemlerin geliştirildiğini belirtilmiştir.

2.3.7.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Antropometrik olarak, vücuttaki yağ miktarının dolaylı ölçülmesinde kullanılan yöntemler şunlardır: (Moreno ve ark. 2011).

1. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Vücut Kitle İndeksi, vücuttaki yağın miktarını gösteren, kullanışlı ve basit indekstir. Obezite durumunu belirlenmesi amacıyla Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite kriterlerini esas alarak Vücut Kitle İndeksi kullanılır. Vücut ağırlığının kilogram cinsinden (kg) , boy uzunluğunun(m cinsinden) oranlanıp elde edilmesiyle oluşacak değer şeklinde ifade edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2019).

Ağırlık (kilogram)

VKİ= -----

(Boy (metre))²

2. Ciltteki Kıvrımın Kalınlığının Ölçülmesi

Ciltteki kıvrımın kalınlığının kaliperle vücuttaki seçilen bölgelerde cilt altındaki yağ dokusunun ölçülmesiyle yapılması yöntemidir (Kumanyika ve Brownson 2007, Moreno ve ark. 2011). Cilt kıvrımının kaliperin uçlarının arasındaki tutulur değerin ‘mm’ cinsinden okunmasıdır. Çocuklar için ciltteki kıvrımın kalınlığının yalnızca triseps ölçümüyle yapıldığı belirtilmektedir. Ölçümü yapılan değerler cinsiyet ile yaş durumuna göre standartlarla karşılaştırılarak vücuttaki yağın belirlenmesi yöntemidir. Bu ölçüm için tecrübeli ve özel eğitim sahibi kişiler gerektirmesinden dolayı kullanılması kısıtlanmıştır (Bray 2000, Ayçiçek 2020).



Şekil 7: Subskapular ve Triceps Cilt Kıvrım Kalınlığı Ölçümü (Hamill ve ark. 1977, Ayçiçek 2020).

3. Bel-Kalça Oranının Ölçümü

Bel ve kalça oranının yağ dağılımını gösteren etkili bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Bel-kalça oranında çocuklar ile adolesanda normal ortalama değerin 0,85 olması kabul edilir (Tremblay ve Willms 2000, Ayçiçek 2020).

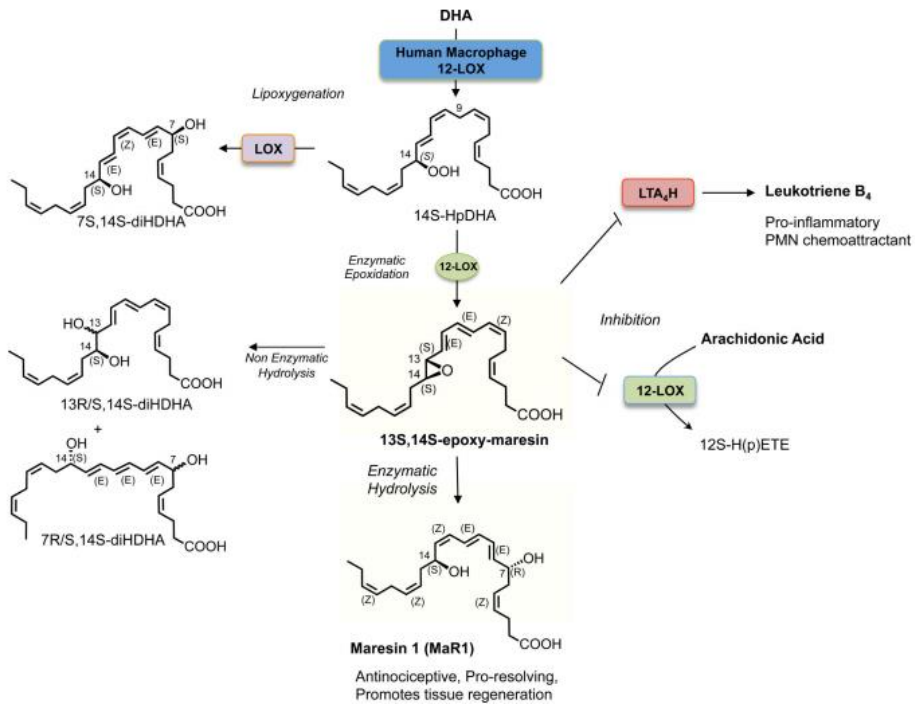
2.4.Maresin-1

2.4.1. Etimoloji

Maresin-1 is a macrophage-derived mediator of inflammation resolution coined from **macrophage** mediator in **resolving inflammation**. Maresin-1 inflamasyon çözülmesinde makrofaj tarafından üretilen enflamasyon çözünürlük aracıdır (Wikipedia 2020).

Maresin 1, dokosaheksaenoik asitten (DHA) türetilmiş yeni bir önleyici aracı olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda, in vitro ve in vivo olarak maresin 1'in inflamasyon çözünürlüğünü arttırdığı ve enflamatuvar yanıtı inhibe edip koruyucu özellikler gösterdiği belirlenmiştir (Ruidong ve ark. 2016).

2.4.2. Maresin Biyosentezi



Şekil 8: Maresinin Biyosentezi ve Eylemleri (Dallı ve Serhan 2014).

DHA insan 12-lipoksijenazından lipoksijenaz reaksiyonuyla hidrojen ayırarak ve de moleküler oksijenin 14. karbona antrafasiyal(a) olarak yerleştirilmesiyle 14S-

HpDHA üretilen moleküldür. Bu reaksiyonu sağlayan enzimle (12 LOX) 14S-HpDHA'nu 13S-14S –epoksi maresine çeviren enzim aynıdır. Bu molekül daha sonra rezolüsyonun başlamasına yardımcı olan, ağrının sinyallerini azaltması ve doku yenilenmesini başlatması Maresin-1'e enzimatik hidrolizle dönüşür (Dallı ve Serhan, 2014).

2.4.3. Maresin-1 İşlevleri

Enflamasyonu çözmede makrofaj medyatörü olan maresin 1 (MaR1), akut inflamasyonun çözülmesini ve organ korumasını uyaran güçlü bir immüno çözücüdür. Araştırmalarda, maresinler, esas olarak monosit-makrofaj hücre tipleri tarafından üretilen ürünler olarak tespit edilmiştir. Romatoid artritli hastaların birleşiminden alınan sinovyal sıvıda MaR1 saptanmıştır. Akut solunum sıkıntısı sendromu fare modelinde MaR1 üretimi tespit edilmiş; üretimi, nötrofillerle kan trombositleri arasındaki bir etkileşimi yansıttığı görülmüş; burada 12-lipoksijenaz bakımından zengin trombositlerin, daha sonra epoksi maresini MaR1'e hidrolize eden nötrofillere geçirilen 13 (S), 14 (S) -epoksi-maresini ürettiği belirtilmiştir (Serhan, ve Chiang 2013).

Akut inflamasyonun çözülmesi, endojen araçlar ve konakçı savunması ve homeostazında çok önemli olan mekanizmalar tarafından düzenlenen aktif bir süreç olduğu, enflamasyonu çözmede makrofaj medyatörü olan maresin-1'in (MaR1), akut enflamasyonun çözülmesini ve organ korumasını uyaran güçlü bir pro çözücü olarak tanımlanmasını sağlamıştır (Chiang ve ark. 2019).

Maresinlerin iltihaplanma durumunun giderilmesinde, nöropatik ağrının sınırlandırılmasında ve maresinlerin ya da metabolizma dirençli analoglarının ikinci durumlarının kullanılmasında klinik durumun olup olmadığını görmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Maresin 1, çözünürlük için önemli bir araçtır. Endojen dokosaheksaenoik asitten insan makrofajları tarafından biyosentezlenerek, iltihabı giderir ve makrofaj fagositozuyla tümör hücresi döküntülerinin endojen klerensini artırarak meme kanseri tedavisinde yeni bir modaliteyi temsil eder. MaR1' in, apoptotik tümör hücrelerinin makrofaj fagositozunu

uyararak ve kritik pro-enflamatuar sitokinlere karşı regüle edilmesinin yanı sıra endojen anti-enflamatuar sitokinlerin (yani IL-1ra) uyarılmasıyla tümör kalıntılarının temizlenmesini teşvik ettiğini belirtmiştir. Maresinlerin, makrofajlar ve endojen anti-enflamatuar sitokinler tarafından apoptotik tümör hücrelerinin alımını uyararak primer meme tümör büyümesini baskıladığını, bundan dolayı, maresin yolu ya da endojen çözünürlük işlemlerinin artırılması, iltihaplanma önleyici araçlara odaklanan mevcut yaklaşımları tamamlayarak, kanser tedavisinin bir yöntemi olarak kronik enflamasyonu kontrol etmek için tamamen yeni bir yaklaşım sunduğu belirtilmiştir. Omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle tanınmış, kanser kaşeksisini tedavi etmek ya da hafifletmek amacıyla terapötik yaklaşımlarda kullanılmıştır. Kanser kaşeksisi sendromunda iltihaplanmayla ilgili moleküler ve hücrel mekanizmalar ve n-3 PUFA'ların kanser kaşeksisini önlemek veya hafifletmek için etkinlikleri araştırılmış, sitokinlerin anoreksiya ve kanser kaşeksisinde mühim bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar olduğu açıklanmıştır (Vatnick 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Radyasyon Onkolojisi Polikliniği'ne başvuran yaşları 20-85 yaşları arasındaki meme kanseri tanısı almış 30 Kaşektik olmayan, 13 Kaşektik birey alındı. 29 sağlıklı birey kontrol grubu oluşturuldu. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30/10/2019 tarih ve 2019/10 sayılı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı.

Olgular seçilirken kilo, boy, yaş ve beden kitle indeks ölçümleri fiziksel muayene sırasında kayıt edilerek prospektif olarak değerlendirildi. Meme kanseri dışında herhangi hastalığın varlığı, herhangi bir kronik hastalığın varlığı, 20-85 yaş aralığı dışında olmak, çalışmaya alınmaya red kriteri olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak; boyu, kilosu normal persentillerde sağlıklı olgular alındı.

Kaşektik tanısı biyoelektiriksel impedans analizi ile ölçüldü. Kaşektik tanısı biyoelektiriksel impedans analizindeki beden kitle indeksi dikkate alınarak konuldu. Tüm olguların standart yöntemler ile ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Klinik enteral parenteral nütriyon bülteninde tanımlanan ağırlık (kg)/boy²(cm) formülüyle BKİ hesaplandı. Meme kanseri hastaları kendi içinde kaşektik olan (n=13) ve kaşektik olmayan (n=30) olarak ayrıldı. Tüm olguların biyoelektiriksel impedans analizi ile ağırlıkları, boyları ve beden kitle indeksleri ölçüldü. Kaşektik değeri, klinik enteral parenteral bültenindeki kriter (kanser kaşeksisinde beden kitle indeksi <20' nin altında olanlar kaşektik) dikkate alınarak ölçüm yapıldı (KEPAN 2015).

Çalışma grubundaki gönüllülere bilgi verildikten sonra 5 cc kan numunesi alındı. Bu numuneler 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi serum örnekleri elde edildi. Çalışma için serumlar -80°C'lik dondurucuda saklandı ve bu örneklerin Maresin-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda Maresin-1 düzeyi ölçüldü.

3.1.Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda kullanılan cihazlar ve teknik malzemeler aşağıda sunulmuştur.

Tablo 8: Kullanılan Cihaz ve Teknik Malzemeler

CİHAZ-TEKNİK MALZEMELER	MARKA
Soğutmalı Santrifüj (UNIVERSAL)	Hettich
Otomatik Pipet	ISOLAB
Buzdolabı (2-8°C)	Uğur
Derin Dondurucu (-80°C)	Panasonic
Vorteks	DLAB MX-S
Mikro ELISA Okuyucu	Biotek
Mikro ELISA (Washer)	BioTek
Mikro ELISA Çalkalayıcı (Shaker)	DRAGON LAB
Mikro ELISA Okuyucu (Reader)	Biotek

3.2.Uygulanan Yöntemler

3.2.1. Ölçüm Metodlarının Belirlenmesi

3.2.1.1.Maresin-1 Ölçümü: Maresin-1 düzeyi ELISA yöntemi ile ölçüldü.

(Cayman– 501150 nolu Human Maresin-1 ELISA Kit).

Prensip: Serum örneklerini elde etmek için jelli tüpe alınan kan örnekleri 1000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Mikrosantrifüj tüplerine ayrılan serum örnekleri çalışma gününe kadar -80 °C de saklandı. Toplanan serum örnekleri çalışma günü oda ısısına getirildi.

Serumdaki Maresin 1 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Maresin 1 düzeylerinin ölçümünde Cayman Chemical (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) markalı ticari ELISA kiti (Item No: 501150) kullanıldı.

Tablo 9: Maresin-1 Hesaplama Prosedürü (Cayman ELISA Kit, 2021).

Procedure	Blk	TA	NSB	B ₀	Standards/Samples
Reconstitute and Mix	Mix all reagents gently				
ELISA Buffer (1X)	-	-	100 µl	50 µl	-
Standards/Samples	-	-	-	-	50 µl
Mar1 AChE Tracer	-	-	50 µl	50 µl	50 µl
Mar1 AChE Antiserum	-	-	-	50 µl	50 µl
Seal	Seal the plate and tap gently to mix				
Incubate	Incubate plate overnight at 4°C, static				
Aspirate	Aspirate wells and wash 5 x ~300 µl				
Apply Ellman's Reagent	200 µl	200 µl	200 µl	200 µl	200 µl
Total Activity(TA) - Tracer	-	5 µl	-	-	-
Seal	Seal plate and incubate 90-120 min at RT, shaking, protected from light				
Read	Read O.D. at 405-420 nm				

100 ng/ml'lik stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 8 standart hazırlandı. En düşük en yüksek standart sırasıyla 1,6 ng/ml- 1000 ng/ml'dir.

Hesap:

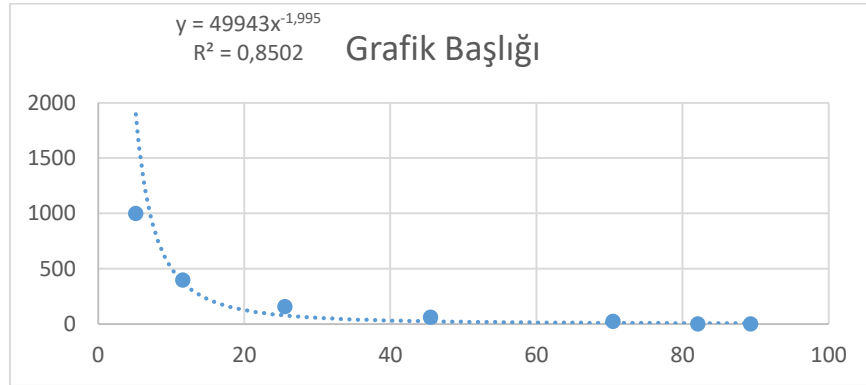
- 1.NSB kuyularından absorbans okumalarının ortalamasını alın.
2. B₀ kuyularından absorbans okumalarının ortalamasını alın.
3. NSB ortalamasını B₀ ortalamasından çıkarın. Bu, düzeltilmiş B₀ veya düzeltilmiş maksimum bağlamadır.
4. Kalan kuyucuklar için B / B₀'ı (numune veya standart bağlı / maksimum sınır) hesaplayın. Bunu yapmak için, ortalama NSB absorbansını S1 absorbansından çıkarın ve düzeltilmiş B₀'a bölün (Adım 3'ten). S2-S8 ve tüm numune kuyuları için tekrarlayın

(Lojistik dört parametrelili uyum için % B / B0 elde etmek üzere bu değerleri 100 ile çarpın).

NOT: TA değerleri standart eğri hesaplamalarında kullanılmaz. Aksine, teşhis aracı olarak kullanılırlar; düzeltilmiş B0'ın gerçek TA'ya (10X ölçülen absorbans) bölünmesi Bağlanma yüzdesini verecektir. Bu değer, Temsilci Verilerinden hesaplanabilen % Sınırına çok yakın olmalıdır (bkz. Sayfa 23). Düzensiz absorbans değerleri ve düşük (veya yok) % Bağlanma, tamponda organik çözücülerin varlığını veya diğer teknik sorunları gösterebilir.

Doğrusal (y) ve log (x) eksenleri kullanarak standart konsantrasyonlarına uygun olarak 8 standart için Maresin 1 konsantrasyonuna karşı % B / B0 standart eğrisi çizildi.

Her numune için B / B0 (veya % B / B0) değeri hesaplandı. Her numunenin standart eğri üzerindeki % B / B0'ı belirlendi ve x ekseninde karşılık gelen değerleri belirlenerek konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 9: Maresin-1 Kalibrasyon Eğrisi

Logaritmik fonksiyona göre standart konsantrasyonu (X), standart absorbansı (Y), R² determinasyon kat sayısı olmak üzere çizilmiş standart eğri üzerinde her örneğin Maresin-1 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.3.İstatistik Değerlendirme:

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda Kruskal-Wallis testi yapıldı. Parametreler, nonparametrik değerlendirmeye alındı. Nonparametrik dağılım gösteren gruplarda farklılığın incelenmesi amacıyla Mann-Withney testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22,0 programı ile gerçekleştirildi ve p değerlerinin 0,05'ten kucuk olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Aşağıdaki bulgular, kaşektik olan ve kaşektik olmayan meme kanseri hastalar ile sağlıklı kontrol grubu bireyler arasında Maresin-1, Beden Kitle İndeksi (BMI) ve yaşın istatistiksel değerlendirilmesi sunulmuştur.

Kaşektik olmayan meme kanseri hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 11):

Maresin-1, kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$). Kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda BMI kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$) Kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda yaş kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$)

Kaşektik olan meme kanseri hastalar ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 11):

Maresin-1, kaşektik olan meme kanseri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$). Kaşektik olan meme kanseri hastalarda BMI kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,000$). Kaşektik olan meme kanseri hastalarda yaş kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$).

Kaşektik olmayan meme kanseri hastalar ile kaşektik hasta grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değerlendirmesi (Tablo 11):

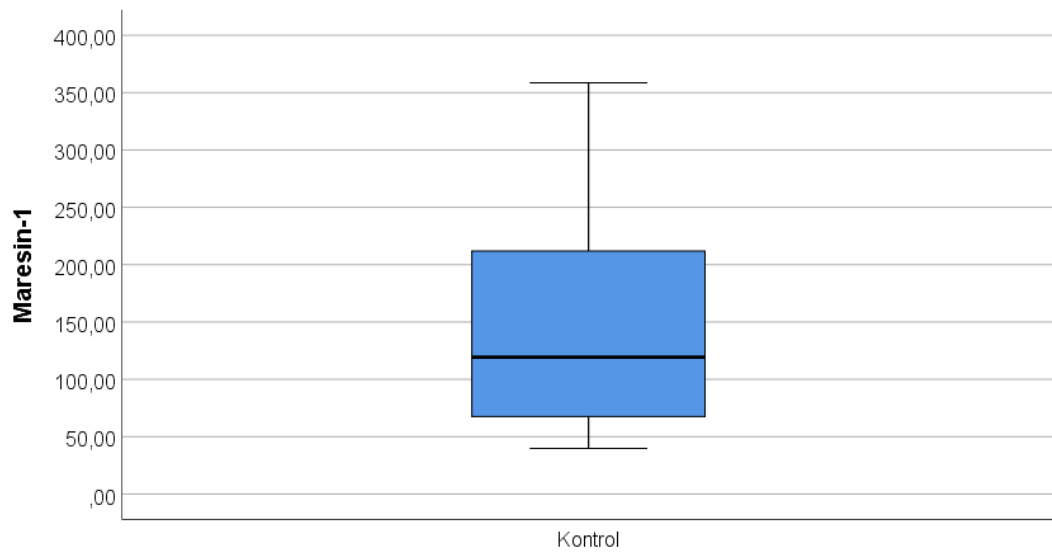
Maresin-1, kaşektik olan meme kanseri hastalarda kaşektik olmayan meme kanseri hastalar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,003$). Kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda BMI kaşektik olan meme kanseri hastalar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$). Kaşektik olmayan meme kanseri hastalarda yaş kaşektik olan meme kanseri hastalar grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,000$)

Tablo 10:Kaşektik olan meme kanseri, kaşektik olmayan meme kanseri hasta grubu ile kontrol grubu arasında incelenen parametrelerin istatistiksel değeri

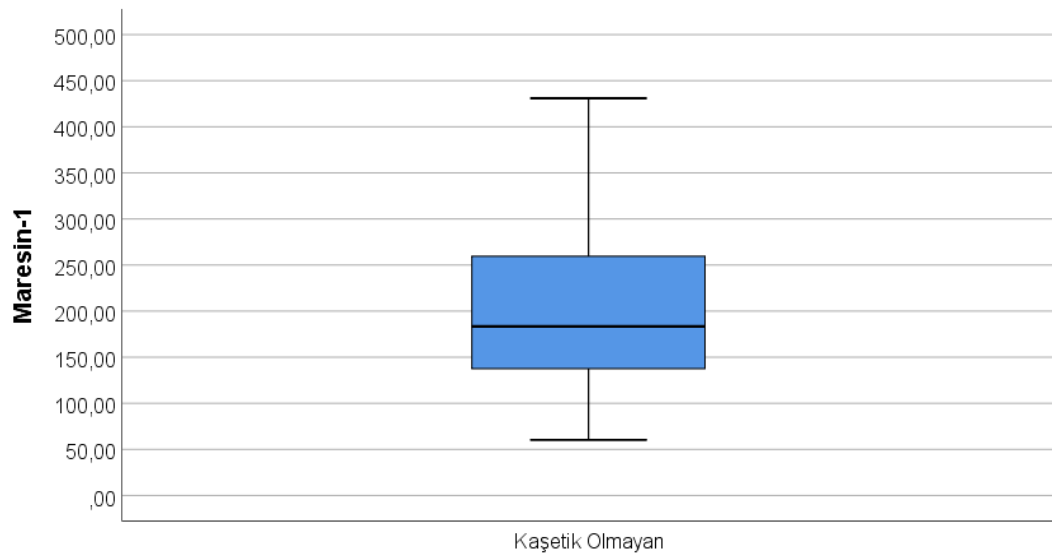
PARAMETRELER	GRUPLAR	N	$\bar{x} \pm sd$ Median (min-max)	p değeri
YAŞ	1.KONTROL	29	35(20-59)	0,000
	2.KAŞEKTİK OLMAYAN	30	54(30-84) ^{a3}	
	3.KAŞEKTİK OLAN	13	40(24-52) ^{c3}	
MARESİN-1	1.KONTROL	29	119,34(39,73-358,60)	0,003
	2.KAŞEKTİK OLMAYAN	30	183,45(60,18-431,0) ^{a2}	
	3.KAŞEKTİK OLAN	13	198,25(108,12-570,58) ^{b2}	
BMI	1.KONTROL	29	24,30(17,50-43,60)	0,000
	2.KAŞEKTİK OLMAYAN	30	34,20(19,70-52,50) ^{a3}	
	3.KAŞEKTİK OLAN	13	19,92(18,10-22,00) ^{b3,c3}	

^a1-2, ^b1-3, ^c2-3, ¹p<0,05, ²p<0,01, ³p<0,001

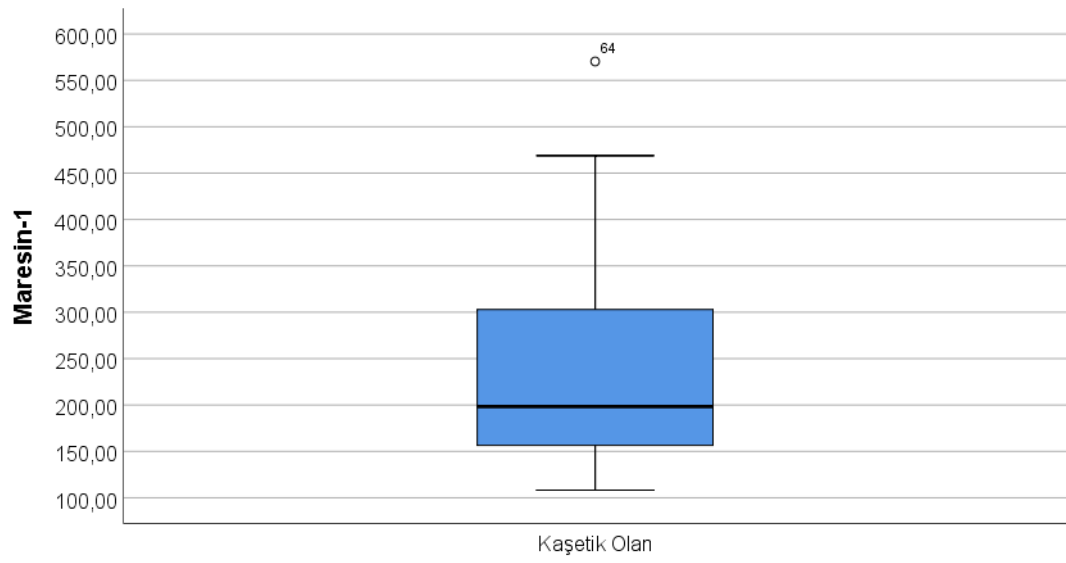
BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)



Şekil 10:Kontrol Grubunda Serum Maresin-1 Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 11:Kaşetik Olmayan Meme Kanseri Hastalarda Serum Maresin-1 Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 12: Kaşetik Olan Meme Kanseri Hastalarda Serum Maresin-1 Düzeylerinin Dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İskelet kası ile yağ dokusundaki kayıpla sonuçlanan kanser kaşeksisi, vücuttaki ağırlığın kaybıyla karakterize olan hastalıktır. Kaşekside, enerji harcamasının artması, katabolizmanın artması ile iltihaplanmanın içinde olduğu, gıda alımının azlığı ile metabolik değişimlerin değişerek olduğu kombinasyondan kaynaklanır. Kaşeksi, yemek borusu, mide, akciğer, bağırsak kanseri ve karaciğer kanserleriyle fazlasıyla ilişkili olup; bu malignite grubunun, dünyadaki bütün kanser ölümlerinin yarısından sorumlu olduğu açıklanmıştır.

Kaşeksi, iltihaplanmanın ve bağışıklık hücrelerinin de dahil olmasıyla tümörün mikro ortamında bulunan kanser hücrelerinden ve hücrelerden türetilen birçok aracı olanları içerirler. Bunlara ek olarak, merkezi sinir sistemi, endokrin ve metabolik bozuklukları, iskelet ve kalp kası ve yağ dokusunda katabolik değişimleri meydana çıkarmak amacıyla bu araçlarla birleşme gösterir. İltihaplanmaları, doku düzeyinde mekanizmaları, proteolizi, otofajiyi ve lipolizinin aktivasyonunu içerir. Kaşeksi, metabolik, fonksiyonel, immün bozuklukları ve de kanser tedavisinin ağırlaştırılmış toksisitesi ve komplikasyonlarını içeren birçok sayıdaki morbiditeyle ilişkili bulunmuştur. Hastalarda, yaşam kalitesinin bozulması, azalan duygusal, sosyal, fiziksel ve sağlık bakım kaynaklarının tüketiminde artış gösterirler. Bugüne dek tıbbi müdahalelerin hiçbiri kaşeksiyi bütünüyle tersine çeviremez ve onaylanan ilaç tedavisi bulunmamıştır. Beslenme desteklerinin yeterli olması kaşekside tedavide temel oluşturmaya devam ederken, katabolik süreçlerin aşırı aktivasyonunu, hücre hasarını ve iltihaplanmayı hedef alan ilaçlar şu anda araştırılmaktadır. Kaşeksi, fonksiyonel, metabolik ve immün bozuklukları ve ayrıca kanser tedavisinin ağırlaştırılmış toksisitesi ve komplikasyonlarını kapsayan çok sayıda morbidite ile ilişkilidir. Hastalar, bozulan yaşam kalitesinin, azalan duygusal, fiziksel ve sosyal refah ile sağlık bakım kaynaklarının kullanımında artış yaşarlar. Bugüne kadar hiçbir etkili tıbbi müdahale kaşeksiyi tamamen tersine çevirmez ve onaylanmış ilaç tedavisi bulunmadı. Beslenme desteğinin yeteri kadar olması kaşekside tedavinin temel sağlamaya devam ederken, katabolik süreçlerde aktivasyonunun fazla olması, iltihaplanmayı ve hücredeki hasarları amaçlayan ilaçların araştırılmasının şu anda yapıldığı ifade edildi (Barakos ve ark. 2017).

Fattori ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, MaR1'in güçlü ve uzun süreli bir analjezik etki sunduğunu, bunun da enflamatuar kaynaklı ağrının yönetiminde yararlı olabileceği gösterildi. MaR1'in analjezik etkisi, astrositlerin ve mikrogliaların inflamasyonla indüklenen aktivasyonunun inhibisyonu, NF - κ B aktivasyonunda azalma ve dolayısıyla TNF - α ve IL - 1β üretimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (Fattori ve ark. 2019).

Çalışmamızda, meme kanseri hastalarda serum Maresin-1 düzeyleri kaşektik grupta kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,003$). Literatürde meme kanseri hastalarda kaşeksi ile Maresin-1 düzeylerini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan meme kanserinde kaşeksi ile Maresin-1 düzeylerini araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

Maresin-1'in, oksidatif stres ile inflamasyonu engellediği belirtilen bir çalışmada, caerulein kaynaklı AP'ye sahip elli C57BL / 6 fare, tedavi edilmemiş kontrol grubuna (N = 10), tedavi edilmemiş AP model grubuna (N = 10), MaR1 ile tedavi edilen (düşük doz, 0.1 μ g) AP model grubuna ayrıldı (N = 10), MaR1 ile tedavi edilen (orta doz, 0.5 μ g) AP model grubu (N = 10) ve MaR1 ile tedavi edilen (yüksek doz, 1 μ g) AP model grubu (N = 10). Enzime bağlı immünolojik test (ELISA), amilaz, lipaz, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin- 1β (IL- 1β) ve IL-6 ve mRNA'nın serum seviyelerini ölçtü ve mRNA, ters transkripsiyon-kantitatif polimeraz zinciriyle ölçülmüş reaksiyon (RT-qPCR). Malondialdehit (MDA), protein karboniller, süperoksit dismutaz (SOD) ve indirgenmiş glutatyon / oksitlenmiş glutatyon (GSH / GSSG) oranını ölçmüşlerdir. Pankreasın histolojisi, terminal-deoksinükleotidil transferaz aracılı nick end-labeling (TÜNEL) deneyi kullanılarak asiner hücre apoptozunun ölçülmesini içerir. Western blot, Toll benzeri reseptör 4 (TLR4), MyD88 ve fosfo-NF-KB p65'i ve apoptozla ilişkili proteinler Bcl-2, Bax, bölünmüş kaspaz-3 ve bölünmüş kaspaz-9'u ölçtü. MaR1 ile tedaviyi takiben, amilaz, lipaz, TNF- α , IL- 1β ve IL-6'nın serum seviyeleri azaldı, MDA ve protein karbonil seviyeleri azaldı, SOD ve GSH / GSSG oranının doza bağlı bir şekilde arttığı belirtildi. MaR1 ile tedavi edilen AP farelerinde, pankreas iltihabı ve enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu, pankreas

asiner hücre apoptozu, Bcl-2 ekspresyonu ve TLR4, MyD88 ve p-NF- κ B p65 ekspresyonunun azaldığı belirtildi. Caerulein kaynaklı AP'nin bir fare modelinde, MaR1 ile tedavi oksidatif stresi, inflamasyonu, apoptozu azalttığı belirtilmiştir (Fattori ve ark. 2019). Elde ettiğimiz bilgilerden yola çıkarak, inflamasyonu yüksek meme kanserine hastaların beslenmesine Maresin-1 eklenmesinin inflamasyonu ve ağrıyı yönetiminde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bir başka çalışmada da, şiddetli akut pankreatit hastalığında son yıllarda, maresin 1'in (MaR1), çeşitli enflamatuar durumların ortaya çıkmasını önleyen etkili ön çözücü ve anti-inflamatuar özelliklere sahip bir makrofaj medyatörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmada amaç, MaR1'in SAP ve ilişkili akciğer hasarındaki rolünü araştırmak olduğu belirtilmiştir. Deneysel SAP, farelerde gök mavisi ve lipopolisakkarit kombinasyonu ile indüklenerek Maresin-1, birincil gök mavisi enjeksiyonundan 30 dakika önce uygulandı. Akut pankreatitin şiddetini değerlendirmek için biyokimyasal belirteçler ve histolojik hasar skorları kullanılmışlardır. Enflamasyon derecesini belirlemek için, pankreas ve akciğer dokularındaki serum sitokinleri ve miyeloperoksidaz aktivitesi ölçmüşlerdir. Western blot analizi, NF-KB'nin aktivasyonunu tespit edilmiştir. MaR1 ön tedavisinden sonra, serumda amilaz, lipaz, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 aktiviteleri azaldı ve hem pankreasta hem de akciğer dokularında miyeloperoksidaz aktivitesi önemli ölçüde azalırken anti-enflamatuar sitokin aktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Serumdaki IL-10 artmıştır. MaR1 ile önceden tedavi edilmiş fareler, pankreas NF-KB aktivasyonunu azalttı ve pankreas ve akciğerle ilgili yaralanmaların şiddetini azalttı. Bu sonuçlar, MaR1'in deneysel olarak indüklenen akut pankreatitte NF-KB'nin aktivitesini inhibe ederek pankreas ve akciğer enflamasyonunu hafiflettiğini ve anti-enflamatuar etkiler uyguladığını doğrulamışlardır. Bu bulgular, MaR1'in SAP tedavisinde yeni ve faydalı bir ilaç olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların, maresin 1'in (MaR1) deneysel olarak indüklenen akut pankreatitte NF- κ B aktivitesini inhibe ederek pankreas ve akciğer iltihabını hafifletebileceğini ve bazı anti-enflamatuar etkiler gösterdiğini doğrulamak için kanıt sağladıkları ifade edilmiştir (Lv 2019). Biz de elde ettiğimiz bu bilgiler doğrultusunda, MaR1'in meme kanseri hastalarda kaşektik ve kaşektik

olmayan grupta düzeylerine baktıktan sonra, MaR1'in kaşeksiyi önlemede yardımcı olabilecek bir biomarker olup olmayacağı düşündürmektedir.

Kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi dahil olmak üzere mevcut göğüs kanseri tedavileri, tümör hücrelerini öldürerek tümör yükünü azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, iltihaplanmayı teşvik ederek bir tümör uyarımı kaynağı olarak hareket edebilen apoptotik ve nekrotik hücre gövdeleri veya "tümör hücresi enkazı" ile sonuçlandığı açıklanmıştır. Uzmanlaşmış çözücü araçlar (SPM'ler) ile tümör artıklarının temizlenmesini artırmak, tümör büyümesini, direnci ve uyku durumundan kaçışa neden olan endojen mekanizmaları hedefleyebileceği açıklanmıştır. Önemli bir çözüm aracı olan Maresin 1 (MaR1), endojen dokosaheksaenoik asitten insan makrofajları tarafından biyosentezlendiği belirtilmiştir. Maresinlerin, enflamasyonu çözerek ve makrofaj fagositozu ile tümör hücresi debrisinin endojen klirensini artırarak meme kanseri tedavisinde yeni bir yöntemi temsil ettiğini varsayımlardır (Vatnick ve ark. 2016). Biz de bu çalışmaya göre meme kanseri hastalarda kaşektik olan ve olmayan gruplarda MaR1 düzeyini inceleyerek, meme kanserinde tedavide etkili bir biomarker olup olmayacağı yönünde inceleme yapmak istedik.

Bir başka çalışmada kemoterapi ve anti-hormon tedavisi, tümör hücresi debrisini oluşturdu. Tamoksifen kaynaklı debrisin *in vivo* birincil göğüs tümörü büyümesini uyardığını ve sistemik MaR1 uygulamasının debrisin ile uyarılan meme kanseri tümörlerini engellediği gösterilmiştir. MaR1'in, apoptotik tümör hücrelerinin makrofaj fagositozunu uyararak ve kritik pro-inflamatuar sitokinleri karşı düzenleyerek ve ayrıca endojen anti-inflamatuar sitokinleri (yani IL-1ra) uyararak tümör artıklarının temizlenmesini desteklediği belirtilmiştir. Maresinler, makrofajlar ve endojen anti-inflamatuar sitokinler tarafından apoptotik tümör hücrelerinin alımını uyararak birincil göğüs tümörü büyümesini baskıladığını, bu nedenle, maresin yolu veya endojen çözüm süreçlerinin iyileştirilmesi, pro-inflamatuar araçlara odaklanan mevcut yaklaşımları tamamlayan, bir kanser tedavisi yöntemi olarak kronik inflamasyonu kontrol etmek için tamamen yeni bir yaklaşım sunduğu belirtilmiştir (Vatnick 2016). Bu sebeple çalışmamızda kontrol grubu ile meme kanseri grubunda

kaşektik olan ve olmayan grupları karşılaştırarak hangi grubun seyrinde daha iyi sonuçlar alınabileceği incelemek istedik.

Çalışmamızda; serum Maresin-1 düzeylerinin meme kanseri hastalarda kaşektik olanlarda kaşektik olmayanlara göre yükseliş gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durumun vücutta enflamasyonun artmasından dolayı vücutta daha fazla sentezlenme ihtiyacından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat literatürde meme kanserinde serum Maresin-1 düzeyleri ile ilgili veriler sınırlı olduğundan bizim sonuçlarımızı destekleyecek veri bulunamadı. Kanserde kaşeksi, multifaktöriyel nedenlerden oluşabilir ve Maresin-1'in kaşekside potansiyel rolü henüz bilinmemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda,

Meme kanseri hastalarda Maresin-1 ile kaşeksi ilişkisinin araştırılması amacıyla planladığımız çalışmamızda aşağıdaki öneriler elde edilmiştir:

1. Çalışmamızda meme kanserinde Maresin-1 düzeyi, kaşeksiye giren grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
2. Meme kanserinde Maresin-1 düzeyi kaşektik olmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. Meme kanserinde kaşeksi grup kaşeksi olmayana göre yüksek bulunmuştur.
5. Maresin-1 molekülünün kanserde kaşeksi ilişkili durumlardaki rolünün daha yüksek sayıda örneklem üzerinde araştırılması gerektiğini önermekteyiz.

Maresin-1 düzeylerinin kaşektik meme kanseri hastalarda kontrol grubuna göre seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Multifaktöriyel sebepleri olan kanserde kaşekside Maresin-1'in rolünün daha geniş gruplarda ve detaylı çalışmalar ile desteklenmesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- AUBİN, K., SAFOİNE, M., PROULX, M., AUDET-CASGRAİN, M.A., COTE, J.F., TETU, F.A., ROY, A. FRADETTE, J. 2015. Characterization of in vitro engineered human adipose tissues: relevant adipokine secretion and impact of TNF-alpha. *PLo One*. 10(9); e0137612
- ADRIENNE G W., ERİC P. W.,2019. Breast Cancer Treatment: A Review., 321(3):288-300.
- AGUSTSSON M. T., LAURENCİKİENE J., et al. 2008. Lipolysis not inflammation, cell death or lipogenesis is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer*;113: 1695
- AMERİCAN CANCER SOCIETY. Erişim Tarihi: 15.12.2020, Erişim Adresi: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/lifestyle-related-breast-cancer-risk-factors.html>
- ARENDS J., BODOKY G., BOZZETTİ F., FEARON K., MUSCARİTOLİ M., SELGA G., M A E van Bokhorst-de van der Schueren, M von Meyenfeldt, DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ZÜRCHER G., FİETKAU R., AULBERT E., FRİCK B., HOLM M., KNEBA M., MESTROM H. J., ZANDER A., ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition).2006. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*; 25: 245-259.
- ASLAN F., GÜRKAN A., 2007. Kadınlarda Meme Sağlığı Risk Düzeyi, Kadınlarda Meme Sağlığı Risk Düzeyi, Cilt: 3 Sayı: 2, S.53,
- ATAR, A. 2005. Obezlerde plazma lipid düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesi. TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü. *Aile hekimliği uzmanlık tezi*

- AYÇİÇEK Ö. 2020. Obez Adolesanlarda Serum Neudesin Düzeyinin Araştırılması,s:10-22
- BARACOS E.V., MARTIN L., KORC M., GUTTRIDGE D., FEARON H.C. K., 2017. Cancer-associated cachexia, S. 105,
- BARACOS VE ANNU Rev Nutr .,2006. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanism;26:435-61,
- BRUGGEMAN R. A., KAMAL H. A., MD, LEBLANC W. T., MD, Joseph D. Ma., PharmD., Vickie E. Baracos, PhD., and Roeland J Eric. 2016. MDCancer Cachexia: Beyond Weight Loss.
- BAKAR C. 2017. Epidemiology of Cancer in the World and Turkey, S.9,
- BAYKARA O. 2016. Current Modalities in Treatment of Cancer, S.154-155,
- BRAY, G.A. 2000. Clinical evaluation of the overveight patient. *Up To Date*. 31-41
- BREAST CANCER RİSK AND PREVENTİON, Erişim Tarihi: 13.10.2020, Erişim Adresi: cancer.org
- KUMANYİKA, S., BROWNSON, R.C. 2007. Handbook of obesity prevention a resource for health professionals. *Springer*. 25-44
- CHARLES N. S., CHİANG N., 2013. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution.
- CHİANG N., LİBREROS S., NORRİS P. C., ROSA la de X., SERHAN N. C., INVEST C. J.. 2019. Maresin-1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions 2;129(12):5294-5311)
- ÇITAK, A.G., ÖZMEN, M., BESLER, H. 2007. Obezite çağın hastalığı. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*. 1-9
- DEL FABBRO E., HUİ D., DALAL S. 2011. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med*; 14:1004.

- DENG E. G., RAUSCH M. S., JONES W. L., GULATÌ A., KUMAR B. N., GREENLEE H., PIETANZA M C., CASSILETH R. B. 2013. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American Collage of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest; 143;(5)(Suppl):420S-436S
- DENG B., WANG C., ARNARDOTTÌR H., Li Y., CHENG C., DALLÌJ., SERHAN N. C.2014. Maresin biosynthesis and identification of maresin 2, a new anti-inflammatory and pro-resolving mediator from human macrophages.
- ERKOL B., Kanser Gelişimi Ve Risk Faktörleri, Haydarpaşa Numune EAH, Tıbbi Onkoloji 05.02.2014
- FATTORÌ V., PÌNHO-RÌBEÌRO F., STAURENGO-FERRARÌ L., BORGHÌ M. S., ROSSANEÌS C. A., ¹RUBÌA CASAGRANDE R., VERRÌ A. W.,. 2019. The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect. S.1
- FEARON K., STRASSER F., ANKER SD., BOSAEUS I., BRUERA E.FAÌNSÌNGER RL. 2011. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol;12:489–495.
- FREDDÌE BRAY BSc, MSc, PhD., JACQUES FERLAY ME., ISABELLE SOERJOMATARAM MD, MSc, PhD., REBECCA L. SÌEGEL MPH., LÌNDSEY A. TORRE MSPH., Ahmedin Jemal PhD, DVM., 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries
- FRÌED LP., TANGEN CM., WALSTON J., NEWMAN AB., HÌRSCH C., GOTTDÌENER J. 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci;56:M146-56.
- GOLJAN EF. 2019. Rapid Review Pathology. 5th edt., Elsevier, Philadelphia
- GÜLLÜ H. İ., AKALIN İ., 2005. Metastaz Biyolojisi, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Ankara. S. 16

- GÜLTEKİN M., BOZTAŞ G., 2009. Birleşik Veri Tabanı, Türkiye Kanser İstatistikleri.
- HAMİLL, P.V., DRİZD, T.A., JOHNSON, C.L., REED, B.L., ROCHE, A.F. 1977. NCHS growth curves for children: birth to 18 years. *Vital Health Stat 11*.165, 1-74
- HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ 2018.
- INUI A. 2002. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52: S.72-91,
- JEBB A. S., COLE J. T.,DOMAN D., MURGATROYD R. P., PRENTICE A. M. 2000. *British Journal of Nutrition.*, 83, 115-122.
- KLİNİK ENTERAL PARENTERAL NÜTRİSYON DERNEĞİ(KEPAN) BÜLTENİ, 2015,Sayı 2
- KOÇ H. 2010. Kanser Epidemiyolojisi Ve İstatistiksel Haritalandırma, (non-melanom cilt kanserleri hariç, info.cancerresearchuk.org)
- KUMANYİKA, S., BROWNSON, R.C. 2007. Handbook of obesity prevention a resource for health professionals. *Springer*. 25-44
- KUMAR V, ABBAS AK, ASTER JC. 2015. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia
- LAST JM. 1993. Epidemiology, society and ethics, Chapter 79 in Gillon, R (Ed): Principles of Health Care Ethics. S. 917-919
- LAVIANO A., SOBOTKA L., MEGUID MM.2013. Basic concepts of nutrition. In: Van Halteren H. Jatoi A, editors. Nutrition and cancer. 2nd ed.Danvers: ESMO Press;3-18
- LUKASKİ H.C. 1987. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *The American journal of clinical nutrition*. 46(4):537-56

- LV C., JİN Q. 2019. Maresin-1 Inhibits Oxidative Stress and Inflammation and Promotes Apoptosis in a Mouse Model of Caerulein-Induced Acute Pancreatitis.S.3
- MENDEZ, J., LUKASKI, H.C. 1981. Variability of body density in ambulatory subjects measured at different days. *The American journal of clinical nutrition.* 34(1):78-81
- MORENO, L.A., PIGEOT, I., WOLFGANG, A. 2011. Epidemiology of obesity in children and adolescents. *Springer Series on Epidemiology and Public Health* 2.1-4419-6039-9_7
- NAYIR E. 2016. Kanserde Risk Faktörleri, s.14-18
- NELSON HD., ZAKHER B., CANTOR A., FU R., GRIFFIN J, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:635-48
- NIEDERHUBER JE., ARMITAGE JO., DOROSHOW JH, KASTAN MB, TEPPER JE. 2020. *Abeloff's Clinical Oncology*, 6th edition. Elsevier, Philadelphia
- OKYAYUZ, Ü. H. 2004. Kanser ve Behçet hastalarının ailelerinin duygudurum ve aile işlevleri açısından incelenmesi. *Türk Psikoloji Dergisi*, 19 (53), 87-99.
- RUIDONG L., YAXIN W., ENDE Z., KE W., WEI L., LIANG S., DI W., GENGCHEN X., YUPING Y., MEIZHOU D., PENG Z., and KAIXIONG T. 2016. Maresin 1, a Proresolving Lipid Mediator, Mitigates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Mice
- SAYEK Ğ. 1996. *Meme Anatomisi ve Fizyolojisi, Temel Cerrahi'de.* Güneş Tıp Kitabevi; S.835)
- SHINOHARAM., MIRAKAJ., Serhan C. N., 2012. Functional Metabolomics Reveals Novel Active Products in the DHA Metabolome". *Frontiers in Immunology.*
- SIEGEL RL MK, JEMAL A. 2018. *Cancer Statistics, CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30

- STANGA Z. 2013. Cancer treatment and nutrition. In: Van Halteren H. Jatoi A, editors. Nutrition and cancer. 2nd ed. Danvers: ESMO Press. S:33-48.
- TAHSİNOĞLU M., ÇÖLOĞLU AS., ERSEVEN G. 1981 Dişhekimleri için Genel Patoloji, Altın Matbaacılık, İstanbul
- TARTI 2020. Erişim Tarihi: 23.08.2020, Erişim Adresi: <https://www.tarti.com/tr/vucut-kompozisyonu-kavrami-ve-bia-analiz-metodu>
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2019. Erişim Tarihi: 20.06.2019, Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nasil-saptanir.html>
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2020. Erişim Tarihi: 15.10.2020, Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-nedir-belirtileri>
- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2019. Erişim Tarihi: 30.08.2020, Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-turleri/kanser-turleri/meme-kanseri.html>
- TORRE LA, BRAY F, SİEGEL RL, FERLAY J, LORTET-TİEULENT J, JEMAL A. 2012. Global cancer statistics, CA Cancer J Clin 2015;65:87-108
- TREMBLAY, M.S., WİLLMS, J.D. 2000. Secular trend in the body mass index of Canadian children. *CMAJ*. 163: 1461-2
- TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ. 2019. *Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. s:11-12
- Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, 2000. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Okullarda Kanser Eğitimi (6. Baskı)
- TÜRKİYE KANSER KONTROL PLANI. 2013-2018, Meme Kanseri Taramaları. http://kanser.gov.tr/Dosya/NCCP_2013-2018.pdf (Erişim Tarihi: 24.01.2018)
- TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. 2017. [İnternet]. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (Erişim Tarihi: 31.01.2018)
- TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması. 2016

- VAN DER KOOY, K., SEIDELL, J.C. 1993. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International journal of obesity*. 17:187
- VATNICK R. D., GILLIGAN M., PANIGRAHY D., GUS-BRAUTBAR Y., RAMON S., SUI HUANG S., SERHAN C., 2016. Control of Breast Cancer through the Resolution of Inflammation.
- YARIŞ F., ĞAHİN MK., DİKİCİ MF. 2014. Aile Hekimliğinde Meme Kanserlerine Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri Journal of Family Medicine Special Topic*, 5(2):46-54
- YAZICI O., ÖZDEMİR N., 2018. Meme Kanserinde Epidemiyolojik Veriler, Risk Faktörleri, Risk Azaltıcı Yaklaşımlar
- YILMAZ, M. M. 2018. AÜTF Çocuk sağlığı ve hastalıkları genel polikliniğine başvuran hastaların obezite prevalansı ve modifiye edilebilir risk faktörleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi*
- YOKUŞ B., ÇAKIR D.Ü. 2012. Kanser Biyokimyası, Dicle Üniversite Veterinerlik Fakültesi Dergisi. S:8
- ZHANG Y., HAN H., TIAN Y., DONG J., YU Y., KANG Y., XING L., LIAN R., ZHANG R., XIE D. 2020. Impact of cancer on mortality and severity of corona virüs disease.
- WABITSCH, M. 2000. Genetic factors involved in the regulation of body weight. *Highlights*. 8: 2-7
- WANG R., NAKSHATRI H. 2020. Systemic Actions of Breast Cancer Facilitate Functional Limitations
- WEEKLY OPERATIONAL UPDATE on COVID-19, Erişim Tarihi: 18.10.2020, Erişim Adresi: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/wou-18-september-2020-cleared.pdf?sfvrsn=be6111c8>
- WIKİPEDIA 2020. Erişim Tarihi: 23.01.2020, Erişim Adresi: <https://en.wikipedia.org/wiki/Maresin>