

GIZEM ERDOĞAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ



← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEME KANSERİ DOKUSUNDA SRP9 PROTEİN
EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

ÖĞRENCİ
GİZEM ERDOĞAN

DANIŞMAN
PROF.DR.MEHMET GÜVEN

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ BİYOLOJİ

İSTANBUL-2018

Bu çalışma 25.12.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Biyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi
olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof.Dr.Mehmet GÜVEN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi

Doç.Dr.Ahmet ÖZAYDIN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi

Doç.Dr. Fahri AKBAŐ
Bezmi Alem Üniversitesi
Tıp Fakültesi

BEYAN

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

Gizem ERDOĞAN



İTHAF

‘‘Sevgili annem Nurten ERDOĞAN ve babam Ali Ekber ERDOĞAN’ a ithaf ediyorum.’’



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve yürütücüsü olduğum bu tez çalışması sırasında, bana yol gösteren tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Mehmet GÜVEN'e,

Eğitimim süresince bana destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Turgut ULUTİN'e ve Anabilim Dalı'mızın Saygıdeğer Öğretim Üyelerine,

Tez çalışmamdaki yardımlarından ve emeklerinden dolayı Dr. Filiz ÖZDEMİR, M.Sc. Asuman ÇELEBİ, Ceren ORHAN ve Doç. Dr. Onur BAYKARA'ya,

Tez çalışmamda gerekli örneklerin toplanmasında klinik verilerin sağlanmasında yardım sağlayan İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nden Sn. Uz. Dr. Fadime Didem CAN TRABLUS'a ve Patoloji Bölümü'nden Sn. Doç. Dr. E. Canan KELTEN TALU'ya,

Sevgili çalışma arkadaşım Nermina MALİKOVA'ya

Yüksek lisans tez çalışmam sırasında her zaman her koşulda bana yardımcı ve destek olan Zülküf Burak ERDUR'a,

Varlıklarıyla beni mutlu eden sevgili aileme teşekkür ediyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26140

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Meme Fizyolojisi ve Anatomisi.....	3
2.2. Meme Fizyolojisi	4
2.3. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji.....	5
2.3.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.3.1.1. Yaş	6
2.3.1.2. Irk ve Coğrafi Varyasyon.....	7
2.3.1.3. Menarş ve Menopoz Yaşı.....	7
2.3.1.4. İlk Hamilelik Yaşı.....	7
2.3.1.5. Aile Geçmişi ve Genetik Faktörler	8
2.3.1.6. BRCA1/ BRCA2.....	8
2.3.1.7. Önceki Benign Meme Hastalığı.....	9
2.3.1.8. Radyasyon Maruziyeti	10
2.3.1.9. Diyet.....	10
2.3.1.10. Obezite	10
2.3.1.11. Alkol Kullanımı	10
2.3.1.12. Sigara Kullanımı	10
2.3.1.13. Oral Kontraseptif Kullanımı	11
2.3.1.14. Hormon Replasman Tedavisi.....	11
2.4. Meme Kanseri Histopatolojisi	11

2.4.1. Meme Kanseri Sınıflaması.....	12
2.4.1.1. İn Situ Karsinomlar	12
2.4.1.3. Lobuler karsinoma İn situ	13
2.4.1.4. İnvaziv Duktal Karsinom	13
2.4.1.5. İnvaziv Lobuler Karsinom	14
2.5. Meme Kanseri Evrelemesi	14
2.6. Meme Kanserinde Tanı ve Tıbbi Görüntüleme Yöntemleri	16
2.7. Meme Kanserinin Moleküler veya İntrensik Alt Tipleri	16
2.7.1. Luminal A Meme Kanseri	16
2.7.2. Luminal B Meme Kanseri	17
2.7.3. HER-2 Zenginleştirilmiş Meme Kanseri	17
2.7.4. Üçlü Negatif/ Bazal Benzeri Meme Kanseri (Triple Negative Breast Cancer- TNBC):	17
2.7.5. Normal benzeri meme kanseri	18
2.8. Protein Sentezi	18
2.9. Proteinlerin Taşınması ve Sınıflandırılması.....	19
2.9.1. Endoplazmik Retikulum Proteini Hedefleme	20
2.9.2. Kotranslasyonel Yol ve Sinyal Tanıma Partikülü (SRP).....	22
2.9.2.1. Translasyonla Uzayan Polipeptidlerin Translokon Aracılığı İle Geçışı	25
2.9.3. SRP9 Moleküler Yapısı	27
2.9.3.1. Gen Yapısı.....	27
2.9.3.2. SRP9 Fonksiyonu.....	27
2.9.3.3. ALU Elementleri ve SRP9 İlişkisi	30
2.9.3.4. SRP9/14 Protein Etkileşiminin Alu RNA Mobilizasyonu Üzerine Etkisi ...	30
2.9.3.5. SRP9/14 proteininin bağlanması ve Alu mobilizasyonu	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. GEREÇLER.....	32
3.1.1. Materyal ve Çalışma Grubu	32
3.1.2. Kimyasallar:	32
3.1.3. Kullanılan Cihaz ve Markası:	33
3.1.4. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	34
3.1.4.1. Stip Tamponu:	34
3.1.5. Antikorlar	34

3.1.5.1. Primer Antikorlar	34
3.1.5.2. Sekonder Antikorlar	34
3.1.6. Yöntemler	34
3.1.6.1. Normal ve Tümörlü Meme Dokularından Total Protein İzolasyonu.....	34
3.1.7. Total Protein Konsantrasyonunun ve Saflığının Ölçülmesi.....	35
3.1.8. Western Blot Yöntemi	35
3.1.8.1. Proteinlerin Jele Yüklenmesi ve Elektroforezi	36
3.1.8.2. Jeldeki Proteinlerin Membrana Aktarılması	36
3.1.8.3. Blokaj Aşaması	37
3.1.8.4. Primer ve Sekonder Antikor Uygulamaları.....	37
3.1.8.5. Membran Görüntülemesi ve Protein Ekspresyon Düzeyinin Belirlenmesi .	38
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Tez Hastalarına Dair Klinik Veriler.....	40
4.2. Meme Kanserli Hastalarda SRP9 Protein İfade Düzeyi	41
4.3. Meme Kanserli Hastalara Ait Klinik Verilerin SRP9 Protein İfade Düzeyleri ile İlişkisi.....	43
5. TARTIŞMA	55
KAYNAKLAR	60
FORMLAR	66
6. ETİK KURUL KARARI	68
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	71
ÖZGEÇMİŞ	72

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Meme Kanseri WHO Sınıflaması	12
Tablo 2-2: Meme Kanseri TNM Evrelemesi	15
Tablo 2-3: Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması.....	18
Tablo 4-1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	40
Tablo 4-2: SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri.....	41
Tablo 4-3: Yaş Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	43
Tablo 4-4: Menapoz Durumlarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	44
Tablo 4-5: Nükleer Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	45
Tablo 4-6: Histolojik Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	46
Tablo 4-7: Klinik Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	47
Tablo 4-8: Lenf Nodu Metastazı Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	48
Tablo 4-9: Tümör Yerleşimi Sağ Sol Hastaların SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	49
Tablo 4-10: Tümör Büyüklüğü Gruplarında SRP9 normal ve tümör doku ekspresyon seviyeleri.....	50
Tablo 4-11: Mikrokalsifikasyon Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	51
Tablo 4-12: Östrojen Resptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	52
Tablo 4-13: Progesteron Reseptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	53
Tablo 4-14: Her2 Reseptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Memenin Anatomik Yapısı	3
Şekil 2-2: Meme Kanseri İstatistiği	6
Şekil 2-3 Protein Sentezi	19
Şekil 2-4: Proteinlerin Taşınması ve Sınıflandırılması.....	20
Şekil 2-5: SRP Proteini (mavi) SRP RNA (turuncu) ile etkileşim halinde, Ribonükleer kompleks RNC'in (yeşil) sinyal dizisi SRP Proteine bağlanıyor.	21
Şekil 2-6: Sinyal Tanıma Partikülü Yapısı	23
Şekil 2-7: Sinyal Tanıma Partikülü Yapısı	24
Şekil 2-8: Kotranslasyonel Translokasyon	25
Şekil 2-9: Sec61 α Translokon Bileşenleri	26
Şekil 2-10: SRP9 Kromozomal Lokasyonu.....	27
Şekil2-11: SRP9 Proteini Üç Boyutlu Yapısı.....	28
Şekil2-12: Farklı Dokularda SRP9 Protein Ekspresyon Seviyeleri.....	29
Şekil 2-13: Alu Sol ve Sağ Monomer Üç Boyutlu Yapısı.....	30
Şekil 2-14: Alu Mobilizasyonu.....	31
Şekil 3-1: Blotlama Cihazı Hazırlık Şeması.....	37
Şekil 4-1: Beta-Aktin ve SRP9 Proteinlerinin Sırasıyla Normal ve Tümör Western Blot Görüntüleri.....	42

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	: (American Joint Committee on Cancer) Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
UICC	: (Union for International Cancer Control's) Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
BRCA1/2	: (Breast Cancer Gene 1/2) Meme Kanseri Geni 1/2
WHO	: (World Health Organization) Dünya Sağlık Örgütü
SRP	: Sinyal Tanıma Partikülü
SRP 9	: Sinyal Tanıma Partikülü 9
SRP72	: Sinyal Tanıma Partikülü 72
SRP68	: Sinyal Tanıma Partikülü 68
SRP54	: Sinyal Tanıma Partikülü 54
SRP19	: Sinyal Tanıma Partikülü 19
SRP14	: Sinyal Tanıma Partikülü 14
p53	: Protein 53
HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
Alu RNP	: Alu Ribonükleoprotein Partikül
TP53	: Tumor Protein P53
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
MR	: Manyetik Rezonans
PR	: Progesteron Reseptör
TNBC	: Üçlü Negatif Meme Kanseri (Triple Negative Breast Cancer)
ER	: Endoplazmik Retikulum
RNA	: Ribo Nükleik Asit
mRNA	: Messenger RNA
rRNA	: Ribozomal RNA
GTP	: Guanosine Triphosphate
kDa	: Kilodalton
LINE	: Uzun Serpiştirilmiş Element
SINE	: Kısa Serpiştirilmiş Element



ÖZET

Erdoğan, G. (2018). Meme Kanseri Dokusunda SRP9 Protein Ekspresyonunun İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Dünyada her yıl bir milyondan fazla yeni vaka ile meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Farklı hücresel lokalizasyonlarda görev alan proteinler esas olarak sitoplazmada sentezlenir. Sentezlenen proteinlerin endoplazmik retikuluma hedeflenmesinde sinyal dizisinin tanınması önemli bir süreçtir. Bu süreçteki iki anahtar bileşen, sinyal tanıma partikülü (SRP) ve reseptördür. Çalışmamızda SRP9 Proteininin meme kanseri tanısı almış hastaların normal ve tümör dokularındaki protein ekspresyon düzeylerini tespit edip, hastalara ait klinik veriler ile karşılaştırdık.

Çalışmada, 32 meme kanseri tanısı almış vakadan alınan normal ve tümürlü dokularda SRP9 protein ekspresyonu Western Blot yöntemi kullanılarak saptandı. Tümör dokusundaki SRP9 protein ekspresyon seviyeleri normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$). SRP9 ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde, tümör dokusundaki SRP9 ekspresyon düzeyleri Nükleer Derece I ve II ($p=0,025$) ve Nükleer Derece III ($p=0,013$), Histolojik Derece I-II ($p=0,022$) ve Histolojik Derece III ($p=0,026$), Klinik Derece I-II ($p=0,015$) ve Klinik Derece III-IV ($p=0,036$), Mikrokalsifikasyon olan hasta ($p=0,001$) gruplarında normal dokuya göre yüksek olarak tespit edildi.

Bu parametreler ışığında kanser dokusunda SRP9 ifadesindeki artışın meme kanser bulguları açısından kötü prognoz ile ilgili parametreler ile paralellik göstermesi SRP9 ifadesinin kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda daha geniş hasta gruplarında araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler : SRP9, meme kanseri, protein ekspresyonu

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 26140

ABSTRACT

Erdoğan, G. (2018). Analysing of SRP9 Protein Expression Level in Breast Cancer Tissue. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Biology. Master Thesis. İstanbul.

With more than a one million new cases every year, breast cancer is the most common type of cancer in women. Proteins are mainly synthesized in the cytoplasm. Recognition of the signal sequence is an important process in targeting the synthesized proteins to the endoplasmic reticulum. The two key components in this process are the signal recognition particle (SRP) and its receptor. In our study, we examine the SRP9 protein expression levels of normal and tumor tissues of breast cancer patients diagnosed with breast cancer. Also we compare our results with the clinical datas of the patients.

In this study, SRP9 protein expression level was determined by using Western Blot method with normal and tumorous tissues from 32 women diagnosed with breast cancer. In our study, SRP9 protein expression levels in tumor tissue were significantly higher than normal tissue ($p = 0.001$).

When the relationship between SRP9 expression levels and the clinical findings of patients was examined, the levels of SRP9 expression in tumor tissue were found to be statistically significantly higher than in normal tissue of patients with Nuclear Degrees I and II ($p = 0.025$) and Nuclear Degree III ($p = 0.013$), Histological Grade I-II ($p = 0.022$) and Histological Grade III ($p = 0.026$), Clinical Grade I-II ($p = 0.015$) and Clinical Grade III-IV ($p = 0.036$) patients with microcalcification ($p = 0.001$).

In the light of these parameters, the increase in SRP9 expression in breast cancer tissue and the correlation with the parameters related to the poor prognosis of breast cancer indicate that SRP9 expression can be evaluated as a poor prognostic factor. However, we believe that research should be conducted in larger patient groups.

Key Words: SRP9, breast cancer, protein expression

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 26140

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri gelişimde birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte her bireye özgün genetik eğilim durumların kanser etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların dışında sosyoekonomik faktörlerin, çevresel şartların ve hatta psikolojik faktörlerinde kanser insidansının dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı oranlarda olmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 266.000 yeni meme kanseri vakası görülmekte ve 40.000'in üzerinde insanın ölümden sorumlu tutulmaktadır¹. İnsidans oranları, Doğu Afrika'da her 100.000 kadında 19.3 iken, Batı Avrupa'da 100.000 kadında 89.7'tür². İnsidans ve mortalitenin dünyada en yüksek olduğu Birleşik Krallık'ta, 50 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanser insidansı yılda bin de ikiye yaklaşmaktadır. Hastalık 40-50 yaş arası kadınlarda en yaygın ölüm nedenidir ve bu yaş grubundaki tüm ölümlerin beşte birini oluşturur. Yine Birleşik Krallıkta her yıl meme kanserine bağlı 14.000'den fazla ölüm görülmektedir ve özellikle meme kanseri taramasının yaygınlaşması nedeniyle 50-64 yaş arası kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı artmıştır³. GLOBOCAN (Global cancer statistics) tahminlerine göre 2018 yılında dünya genelinde kadın popülasyonunda yaklaşık 8,6 milyon yeni tanı alan kanser hastası olacağı ve kansere bağlı olarak yaklaşık 4,2 milyon ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Bu yeni tanı almış hastaların yaklaşık iki milyonunun meme kanseri hastası olması beklenmekte ve 600 bin meme kanseri hastası ölümü öngörülmektedir.

Ökaryotik protein sentezi sitoplazmada ribozomlar üzerinde başlar. Sentezlenen proteinler amino asit dizilerindeki sinyallere göre farklı lokalizasyonlara yönlendirilirler. SRP proteini, yeni sentez edilen sitoplazmik proteindeki sinyal dizisini tanıyarak, proteini doğru hücrel bölme (endoplazmik retikuluma) yönlendirir⁴. Ökaryotik SRP; 9, 14, 19, 54, 68 ve 72 kDa'lık kütlelere sahip proteinlerden ve 300 nükleotid 7S RNA molekülünden oluşur⁵. Bu proteinler, SRP RNA'nın, S-alanı ve Alu-alanı olmak üzere iki sahasına bağlanır⁶. SRP9 ve SRP14 proteinleri, SRP'nin aracılık ettiği translasyon durdurma veya geciktirilmesinde yer alan bir heterodimer yapıyı oluşturur⁷.

Çalışmamızın amacı, SRP9 proteininin meme kanser hastalarının normal ve tümörlü

dokularında SRP9 protein ekspresyon düzeylerini inceleyerek, elde edilen verilerin meme kanseri ile klinik ilişkisini araştırmaktır.

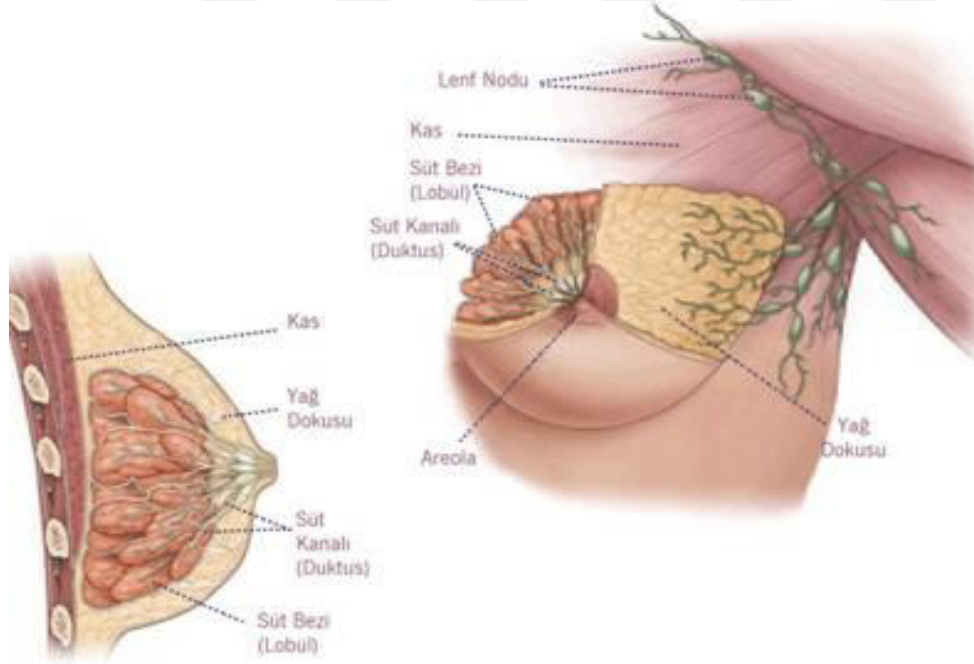


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Fizyolojisi ve Anatomisi

Meme dokusunun fonksiyonu süt sekresyonudur⁸. Meme dokusu preadölesan dönem kadınlarda, hamilelik esnasında ve sonrasında gebelik hormonlarına maruziyeti sonucu diferansiyasyonunu tamamlamakta ve laktasyona hazır hale gelmektedir⁹.

İnsanlarda meme dokusunu oluşturan komponentler; meme bezleri, yağ dokusu ve bağ dokusudur. Meme bezleri derideki ter bezlerinden modifiye olmuş yapılardır ve her iki göğüs ön-yan duvarında cilt altında lokalize durumdadır. Memeyi oluşturan parankim dokusu 15-20 adet lob adı verilen sekretuar meme bezinden oluşmaktadır. Her lob ise lobül adı verilen 15-20 alt üniteye ayrılmaktadır. Bu lobülleri birbirine bağlayan tüp şeklindeki yapılara ise duktus adı verilmektedir. Memeyi oluşturan bu lobüller kendisine ait duktusa bağlanmakta, bu duktuslar birleşerek meme başına açılan ana duktus yapıları olan laktifer duktusa açılmaktadır¹⁰ (Şekil 2-1)¹¹.



Şekil 2-1: Memenin Anatomik Yapısı

Meme dokusu sternum yan sınırından başlayıp laterale doğru uzanmakta orta hatta ise 2. ila 6. kostalar arasında bulunmaktadır. Ayrıca koltukaltı bölümüne doğru uzanan bir kuyruk kısmı bulunmaktadır¹².

Meme dokusunun beslenmesini sağlayan arteriyel kanlanması; aksiller arterin dalları, internal torasik arter ve bazı posterior interkostal arterler ile sağlanır. Kirli kanı taşıyan venleri ise arterlere eşlik eden venler aracılığı ile olur. Meme dokusunun lenfatik drenajı ise çoğunlukla aksiller lenf nodlarına olmakta çok az bir kısmı ise göğüs ve karın ön duvarı lenfatiklerine olmaktadır¹².

2.2. Meme Fizyolojisi

Memenin gelişimi ve fonksiyonu puberte döneminde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonu, kortizol ve büyüme hormonunun da arasında bulunduğu çeşitli hormonal uyarılar ile başlar. Menstrüel siklus, gebelik, emzirme gibi dönemlerde bu hormonların değişen konstrasyonları nedeniyle boyut ve fonksiyonel olarak belirgin değişimler göstermektedir.

Steroid yapıda bir hormon olan östrojenin meme üzerine etkisi sitoplazma ve nükleus içindeki reseptörlerine bağlanması sonucu meydana gelmektedir. Östrojenin görevi, memenin stromal ve duktal sisteminin gelişmesi ve yağ depolamasını sağlamaktır. Ayrıca östrojen reseptörünün sentezini hem östrojen hem de progesteron hormonları uyarmaktadır¹³.

Memenin ana fonksiyonu olan süt salgılama görevine hazır hale getirilmesinden sorumlu hormon ise yine steroid yapısında olan progesteron hormonudur. Progesteron meme parankimini oluşturan alveola hücrelerinin sekretuar özelliklerini kazanmasını ve lobüllerin büyümesini sağlar¹⁴.

Hipofiz bezinden salgılanan prolaktin hormonu ise östrojen ve progesteron ile birlikte süt sekresyonu için hazırlanan meme dokusundan gebelik sonrası dönemde süt salgılanmasını sağlar. Gebelik boyunca plasentadan salgılanan yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri prolaktin reseptörleri üzerine inhibe edici etkiye sahiptir. Gebelik sonrası dönemde ise bu negatif etki ortadan kalkar ve süt sekresyonu gerçekleşir¹³.

Bir diğerk hipofiz hormonu olan oksitosin ise meme dokusunda bulunan myoepitelial hücre kontraksiyonunu uyararak emzirme döneminde sütün duktal yapılara geçmesini sağlar¹⁴.

2.3. Genel Bilgiler ve Epidemiyoloji

Memenin duktal sistemi ve lobuler sisteminden köken alan meme kanserleri, dünya genelinde özellikle kadın popülasyonunda oldukça sık görülmekte ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır.

Dünyada her yıl 1 milyondan fazla yeni vaka ile meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür; kadınlardaki kanserlerin tümünün %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur¹⁵.

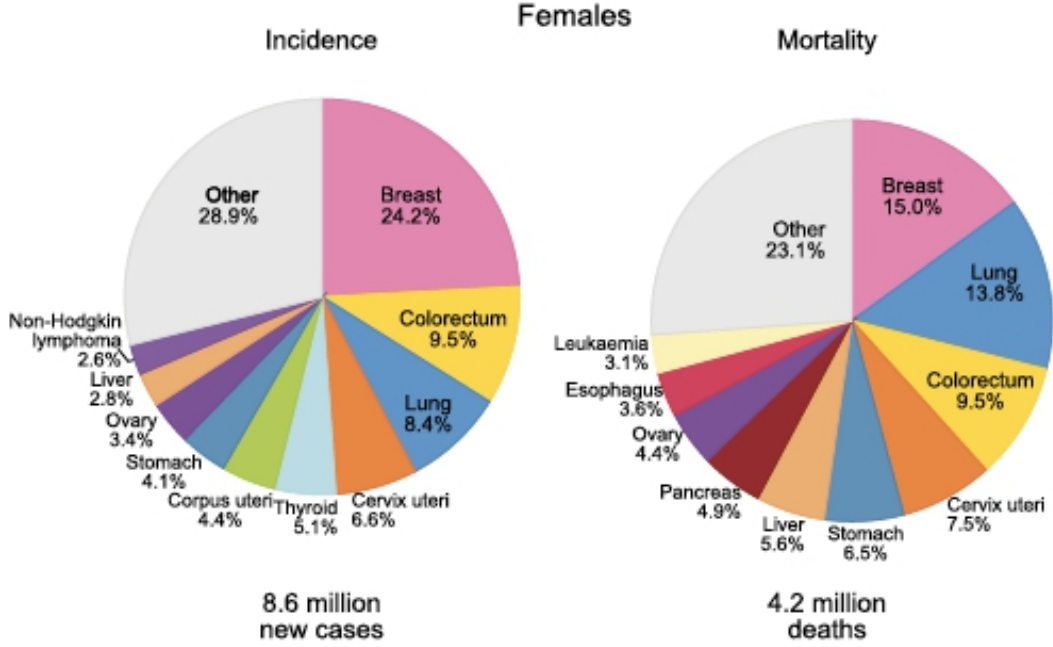
Meme kanseri gelişimde birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte her bireye özgün genetik predispozan durumların kanser etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların dışında sosyoekonomik faktörler, çevresel şartlar ve hatta psikolojik faktörlerinde kanser insidansının dünyanın çeşitli bölgelerinde farklı oranlarda olmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 266.000 yeni meme kanseri vakası görülmekte ve 40.000'in üzerinde insanın ölümden sorumlu tutulmaktadır¹. İnsidans oranları, Doğu Afrika'da her 100.000 kadında 19.3 iken, Batı Avrupa'da 100.000 kadında 89.7'tür².

İnsidans ve mortalitenin dünyada en yüksek olduğu Birleşik Krallık'ta, 50 yaşın üzerindeki kadınlarda meme kanser insidansı yılda binde ikiye yaklaşmaktadır. Hastalık 40-50 yaş arası kadınlarda en yaygın ölüm nedenidir ve bu yaş grubundaki tüm ölümlerin beşte birini oluşturur. Yine Birleşik Krallıkta her yıl meme kanserine bağlı 14 000' den fazla ölüm görülmektedir ve özellikle meme kanseri taramasının yaygınlaşması nedeniyle 50-64 yaş arası kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı artmıştır³.

GLOBOCAN (Global cancer statistics) tahminlerine göre 2018 yılında dünya genelinde kadın popülasyonunda yaklaşık 8,6 milyon yeni tanı alan kanser hastası olacağı ve kansere bağlı olarak yaklaşık 4,2 milyon ölüm olacağı tahmin edilmektedir. Bu yeni tanı almış hastaların yaklaşık 2 milyonunun meme kanseri hastası olması beklenmekte ve 600 bin

meme kanseri hastası ölümü öngörülmektedir (Şekil 2-2)¹⁶.



Şekil 2-2: Meme Kanseri İstatistiği

Sağlık bakanlığı 2014 yılı verilerine göre, Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseri olarak belirlenmiştir. 2014 yılı insidansı 100.000 kadında 43 olarak raporlanmıştır. 2014 yılında toplam 16.646 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur.

Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5’i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir¹⁷.

2.3.1. Etyoloji ve Risk Faktörleri

2.3.1.1. Yaş

Meme kanseri en sık menopoza dönemindeki kadınlarda görülürken, 45 yaşın altındaki kadınlarda daha az sıklıkta görülür. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve menopoza kadar her 10 yılda bir ikiye katlanır. Tanı anında ortama yaş 65’tir. Akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında, meme kanseri insidansı genç yaşlarda daha yüksektir.¹⁸

2.3.1.2. Irk ve Coğrafi Varyasyon

Meme kanseri için yaş insidansı ve mortalite oranları ülkeler arasında değişiklik gösterir. Irk, meme kanseri riskini arttıran çok önemli faktörlerden biridir. Yapılan bir çalışmaya göre, beyaz ırk kadınlarında meme kanseri riski 100 binde 127.4 olarak belirlenmiştir. Mortalite oranları %12.3 iken, 5 yıllık sağkalım yüzdesi %90.4 olarak gösterilmiştir. Siyah ırkta ise bu malignitenin görülme oranı 100 binde 121.4 olarak belirtilmiştir. Mortalite oranı %18.2, 5 yıllık sağkalım ise %78.6 olarak gösterilmiştir¹⁹. Meme kanserinin beyaz ırkta daha fazla görülmesine rağmen siyah ırkta mortalite oranının daha yüksek olması büyük oranda yaşam tarzındaki ve sosyoekonomik durumdaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.3.1.3. Menarş ve Menopoz Yaşı

Endojen östrojen seviyesinin yüksek olması, meme kanseri insidansının yükselmesine katkısı olan iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu nedenle endojen östrojene maruz kalınan sürenin daha uzun olduğu mensturasyonu erken başlayan ve menopoza geç giren kadınlarda meme kanseri görülme riski artar⁸.

55 yaşından sonra menopoza giren kadınlar, 45 yaşından önce menopoza giren kadınlara oranla iki katı daha fazla meme kanseri riski taşır. 11 yaşından önce menarş olan kadınlar 14 yaşından sonra olanlara göre %20 daha yüksek riske sahiptir¹⁸. 35 yaşından önce bilateral ooferektomi geçiren kadınların, normal menopoza giren kadınlara oranla yalnızca %40 meme kanserine yakalanma riski vardır³.

2.3.1.4. İlk Hamilelik Yaşı

Nulliparite (hiç doğum yapmama) ve ilk doğumun geç yaşta yapılması meme kanseri insidansını artırır. İlk çocuğu 30 yaşından sonra olan kadınlarda meme kanseri riski, ilk çocuğu 20 yaşından önce olan kadınların iki katıdır. En yüksek risk grubu, 35 yaşından sonra ilk çocuğa sahip olanlardır; bu kadınlar nullipar kadınlardan daha yüksek risk altında görünmektedir. İkinci çocuğu erken yaşta doğuran kadınlarda meme kanseri riski azalır³.

2.3.1.5. Aile Geçmişi ve Genetik Faktörler

Aile öyküsü meme kanseri açısından önemli bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Meme kanseri olan bir adet birinci derece akrabasının (anne, kız kardeş, kız çocuk) bulunması, meme kanseri gelişme riskini 1.8 kat arttırmaktadır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise risk 2.9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan birinci derece akraba 30 yaşından genç ise risk 2.9 kat artar, ancak 60 yaşından sonra tanı konulmuş akraba varlığında risk 1.5 kat olmaktadır²⁰.

Batı ülkelerinde, meme kanserinin %10'u genetik yatkınlıktan kaynaklanmaktadır. Meme kanseri genellikle otozomal dominant kalıtım gösterir. Bu durum, her iki cinsiyetten de kanser genlerinin geçişinin olabileceğini ve bazı aile üyelerinin kendilerinde kanser olmasa bile kanser genlerinin iletebileceği anlamına gelir. Meme kanserine yol açan genler henüz bilinmemektedir. Bununla beraber, kalıtsal meme kanseri ile ilişkili genler tanımlanmıştır. Kalıtsal Meme/Over Kanseri Sendromundan (HBOC) sorumlu genler BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu gen TP53 ve Cowden sendromundan sorumlu gen PTEN'dir⁸.

2.3.1.6. BRCA1/ BRCA2

Meme kanseri biyolojik ve moleküler olarak heterojenik bir hastalıktır. Genetik risk faktörleri çeşitlilik göstermesine rağmen, BRCA1 ve BRCA2 genindeki mutasyonlar bu maligniteye sebep olan en belirgin genetik yatkınlık genleridir.

Genel olarak, meme kanserlerinin yaklaşık % 5-10'u, bir ebeveynden alınan gen mutasyonlarına bağlıdır. Kalıtsal meme kanserinin en yaygın nedeni, BRCA1 veya BRCA2 genindeki kalıtsal bir mutasyondur²⁰⁻²².

İstatistiksel olarak, BRCA1 mutasyonu taşıyan kadınların % 55-65 oranında hayatının bir döneminde meme kanserine yakalanma riski vardır. BRCA2 mutasyonu olan kadınlar için yaşam boyu risk % 45'tir. Ortalama olarak, BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu olan bir kadının 80 yaşına kadar meme kanserine yakalanma şansı % 70'tir. Aile üyeleri arasında meme kanseri arttıkça mutasyonun meme kanserine sebep olma olasılığı artar. Bu iki mutasyondan birine sahip olan kadınların, daha genç yaşlarda meme kanseri

tanısı koymalarının yanı sıra her iki memede de kansere yakalanma olasılıkları daha yüksektir. Aynı zamanda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarından herhangi birini taşıyan kadınlarda over kanseri olma riski de artar²⁰⁻²².

Meme kanseri riskinde BRCA mutasyonlarından daha az yaygın ve daha az şiddetli olmasına rağmen, diğer birçok gende kalıtsal mutasyonlar da meme kanseri gelişimine yol açabilir. Bunlardan bazıları; 2 anormal kopyasının kalıtımının ataksi telanjiektazi hastalığına sebep olan ATM geni mutasyonu, meme kanseri ile beraber lösemi, beyin tümörleri ve sarkomlar gibi bazı tümörlerin artmış riski ile karakterize Li-Farumeni Sendromuna neden olan TP53 mutasyonu, meme kanseri riskini iki kat arttıran CHEK2 mutasyonu, memede kanseröz veya non-kanseröz tümörlerin yanında gastrointestinal, tiroid, uterus ve over kanseri ile ilişkili Cowden Sendromuna yol açan PTEN mutasyonu, herediter diffuz mide kanseri ve invaziv lobuler meme kanserine yol açan CDH1 mutasyonu, meme kanserine eşlik eden birçok kanser tipi ile karakterize Peutz-Jeghers Sendromuna neden olan STK11 mutasyonu ve BRCA2 geninin eksprese ettiği protein ile etkileşerek meme kanseri riskini arttıran PALB2 mutasyonudur. Yüksek risk grubundaki kadınlarda BRCA1 ve BRCA2 gibi sık görülen gen mutasyonlarının yanında PTEN ve TP53 mutasyonu araştırılması ve genetik danışmanlık sağlanması meme kanseri gelişiminin önlenmesinde veya erken tanısında yararlı olmaktadır²⁰⁻²². Meme kanserinden etkilenen birçok aile, aynı kalıtsal mutasyonla aktarılan over, kolon, prostat kanserlerinden de etkilenmektedir.

2.3.1.7. Önceki Benign Meme Hastalığı

Benign (iyi huylu) meme hastalıkları, geniş bir patolojik yelpazeye sahiptir. Soliter papillom, fibroadenom, fibrokistik değişiklikler gibi non-proliferatif meme lezyonları meme kanseri riskinde artış yapmaz. Atipi (normal olmayan) içermeyen proliferatif lezyonlarda hafif bir risk artışı söz konusu iken atipi içeren proliferatif lezyonlarda ise risk daha yüksektir²³.

Şiddetli atipik epitelyal hiperplazisi olan kadınlarda, herhangi bir proliferatif değişiklik olmayan kadınlara göre dört ila beş kat daha fazla meme kanseri gelişme riski vardır. Bu değişime sahip ve birinci derece akrabalarında meme kanseri aile öyküsü olan hastalarda ise risk dokuz kat artmaktadır³.

2.3.1.8. Radyasyon Maruziyeti

Özellikle meme gelişiminin aktif olarak sürdüğü 10-14 yaş arası dönemde iyonize radyasyon maruziyetinin meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca ilk 3 dekat boyunca göğüs bölgesine yapılan radyoterapi işlemi de meme kanseri riskini belirgin oranda arttırmaktadır²⁴.

Tanısal amaçlı yapılan tetkikler bağlı olarak radyasyon maruziyetinin ise dikkate alınmayacak kadar düşük risk taşıdığı belirtilmiştir²⁵.

2.3.1.9. Diyet

Meme kanseri insidansı ve popülasyonlardaki diyetSEL yağ alımı arasında yakın bir korelasyon olmasına rağmen, yağ alımı ile meme kanseri arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Yağ içeriği yüksek diyetin serum östrojen düzeyini arttırarak meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu belirten bazı çalışmalar vardır⁸.

Kırmızı et tüketiminin yüksek olması ise meme kanseri riskinde artışa sebep olabilmektedir²⁶. Ayrıca Vitamin D'nin meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu rolü olabileceği belirlenmiştir²⁷.

2.3.1.10. Obezite

Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde iki kat artışla ilişkiliyken, menopoz öncesi kadınlar arasında insidansın azalması ile ilişkilidir²⁸.

2.3.1.11. Alkol Kullanımı

Bazı çalışmalar alkol tüketimi ile meme kanseri insidansı arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir ancak bu ilişki hala tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmaya göre karaciğerde östrojen metabolizmasını etkilediği için az miktarda alkol bile içilmesi sonucu risk artabilir²⁹.

2.3.1.12. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı ve meme kanseri oluşumu arasındaki ilişki de çelişkili konulardan biridir. Bazı çalışmalara göre eşlik eden diğer risk faktörleriyle birlikte riski arttırdığı düşünülmektedir^{30 31}.

2.3.1.13. Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, oral hormonal kontraseptif kullanımının, meme kanseri riskini % 24 artırdığı öne sürülmüştür¹⁹. Öte yandan, epidemiyolojik çalışmaların reanalizinde meme kanseri oluşma riski ve oral kontrasepsiyon kullanımı arasında çok az ilişki olduğu hatta hiç bir ilişki olmadığı gösterilmiştir³². Analizler arasındaki farklılıklar, son yıllarda oral kontraseptif formülasyonlarındaki değişikliklerle de ilişkili olabilir. Ayrıca, farklı oral kontraseptif formülasyonları, farklı göğüs kanseri risk oranlarına yol açabilir. Ayrıca, meme kanseri görülme riskinin hormonal tedaviyi bıraktıktan 10 yıl sonra önemli ölçüde düştüğü ve kullanım süresine bağlı olmadığı belirtilmiştir³³.

2.3.1.14. Hormon Replasman Tedavisi

Hormon replasman tedavisi (HRT) postmenopozal dönemde menopoza bağlı semptomların giderilmesinde ve yaşam kalitesinin artırılmasında kullanılmaktadır. Temelde östrojene bağlı olmakla birlikte, östrojen replasman tedavisi ve östrojen-progesteron kombine replasman tedavisi olarak ikiye ayrılmaktadır. Hormon replasman tedavisinin kullanım süresi, meme kanseri riski ile ilişkilidir. 5 yıllık kullanım %15, 10 yıllık kullanım ise %34 risk artışıyla ilişkilendirilmiştir¹⁹. Kombine östrojen ve progesteron kombinasyon yönteminin, meme kanseri riski ile daha fazla ilişkili olduğu belirlenmiştir. HRT, meme yoğunluğunu arttırdığından dolayı meme taramasının duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltığı belirlenmiştir. Mevcut bilgiler, HRT'nin meme kanser mortalitesini arttırmadığını göstermektedir³.

2.4. Meme Kanseri Histopatolojisi

Diğer solid tümörlerde olduğu gibi, meme maligniteleri histopatolojik olarak bazal membranı aşp aşmamasına göre değişkenlik gösterir. Bazal membranı aşmayan lezyonlar in situ karsinom (non-invaziv) olarak sınıflandırılırken bazal membranı aşan tümörler ise invaziv karsinom olarak adlandırılır. İn situ karsinom veya invaziv karsinom, her ikisi de meme parankimini oluşturan lobül kaynaklı veya bu lobülleri birbirine bağlayan duktus

kaynaklı olabilmektedir. Non-invaziv karsinomların metastaz yapma potansiyeli yoktur ancak invaziv karsinomlar vasküler veya lenfatik yapılara ulaşarak metastaz yapabilirler¹⁸.

2.4.1. Meme Kanseri Sınıflaması

Meme kanserinde, WHO (World Health Organization) sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Aşağıdaki tabloda başlıklar halinde meme kanseri sınıflaması verilmektedir (Tablo 2-1)³⁴.

Tablo 2-1: Meme Kanseri WHO Sınıflaması

a-Prekürsör Lezyonlar
• Duktal karsinoma in situ
• Lobüler neoplazi
• Lobüler karsinoma in situ
• Atipik lobüler hiperplazi
b-Epiteliyal tümörler
• İnvaziv duktal karsinom (NOS)
• İnvaziv lobüler karsinom
• Tübüler karsinom
• Kribriiform karsinom
• Müsinöz karsinom
• Medüller özellik gösteren karsinom
• Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom
• Taşlı yüzük hücreli karsinom
• İnvaziv mikropapiller karsinom
• Metaplastik karsinom
c-Papiller lezyonlar
d-Mezenkimal tümörler
e-Fibröepiteliyal tümörler
f-Meme başı tümörleri
g-Malign lenfomalar
h-Memeye metastaz yapan tümörler

2.4.1.1. İn Situ Karsinomlar

Memenin duktal-lobuler sistemi kaynaklı malign epiteliyal hücrelerinin, bazal membran invazyonu olmadan kontrolsüz proliferasyonuna in situ karsinoma adı verilmektedir.

2.4.1.2. Duktal Karsinoma in situ

Malign değişim gösteren meme duktal ünitesi kaynaklı epitelial hücrelerin bazal membran invazyonu olmadan proliferasyonuna duktal karsinoma in situ adı verilir. Bu hücreler stromaya, vasküler ve lenfatik dolaşıma geçemediği için metastaz yapma potansiyeline sahip deęildirler⁸.

Tarama mamografisinin kullanımının artması ile duktal karsinoma in situ saptanması olasılığı artış göstermiştir. ABD’de yapılan bir epidemiyolojik çalışmaya göre tüm meme kanserlerinin %28’i duktal karsinoma in situ olarak saptanmıştır. Ancak bu lezyonların büyük bir kısmı klinik olarak bulgu vermeyen mamografik olarak saptanan lezyonlardır³⁵. Duktal karsinoma in situ vakalarının mamografik olarak en belirgin özelliği ise mikrokalsifikasyonlar olup vakaların %95’inde görülebilmektedir.

Duktal karsinoma in situların en önemli özelliği, bu kitlelerde gizli oluşabilecek mikroinvazyon ihtimalidir. Yapılan çalışmalara göre tümör çapı arttıkça mikroinvazyon olma ihtimali artmaktadır³⁶.

Duktal karinoma in situ lezyonların tedavisi ise cerrahi tedavi, endokrin tedavi, radyoterapi veya kombine yaklaşım şeklinde değişkenlik göstermektedir³⁷.

2.4.1.3. Lobuler karsinoma İn situ

Lobuler karsinoma in situ terimi Ewing tarafından 1919 yılında literatüre kazandırılmıştır³⁸. 1978 yılında ise atipik lobuler hiperplazi ve lobuler karsinoma in situ şeklinde kullanılmıştır³⁹.

Lobuler karsinoma in situ kadınlarda çok seyrek görülen bir lezyondur hastalarda tanının konulması genellikle 40-50 yaş arası kadınlarda olur. Tedavi stratejisi olarak genellikle takip önerilir ancak endokrin tedavi şekli olarak kemoprevansiyon ile invaziv kanser gelişme ihtimali düşünülebilir. Bu lezyonlar genellikle her iki memede bilateral ve multifokal görülme eğilimindedir⁸.

2.4.1.4. İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinom, invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %75’lik bölümünü oluşturur ve en sık görülen invaziv meme karsinomu tipidir⁴⁰. Genellikle çapları

2-4 cm arasında olup, sert tümörlerdir. Göğüs duvarına ve meme derisine infiltrasyon sonucu meme yüzeyinde deformiteye neden olabilirler⁸. Bu karsinomların hormon reseptör durumlarına bakıldığında ise %15-30'unda HER-2/neu pozitifliği, %60-70'inde progesteron reseptör pozitifliği ve %70-80'inde östrojen reseptör pozitifliği saptanmıştır⁴¹.

2.4.1.5. İnvaziv Lobuler Karsinom

Bu kanser ikinci sıklıkta görülmekte ve tüm meme kanserlerinin %0.7-14'ünü oluşturmaktadır⁴². Ortalama görülme yaşı 45-57 arasındadır ve genellikle palpabl kitle şikayeti ilk başvuru sebebidir. Bu lezyonların en önemli özelliği bilateral ve multisentrik olma olasılığının invaziv duktal karsinoma daha yüksek olmasıdır⁸. İnvaziv lobuler karsinomların hormon reseptör durumlarına bakıldığında ise HER-2/neu genellikle negatif saptanır ancak %60-70'inde progesteron reseptör pozitifliği ve %70-95'inde ise östrojen reseptörü pozitif saptanmıştır⁴¹.

2.5. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanseri için kullanılan birkaç evreleme sistemi vardır. Günümüzde en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (UICC: Union for International Cancer Control)'in tanımladıkları TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir(Tablo 2-2)⁴³.

Tablo 2-2: Meme Kanseri TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)
TX : Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümör görüntülenemiyor
Tis : Karsinoma in situ
Tis : (DCIS) Duktal Karsinoma in situ
Tis : (Paget) Paget disease (tümör eşlik etmeyen) (Paget hastalığı ve eşlik eden tümör var ise tümörün boyutuna göre sınıflandırılır)
T1 : Tümör 2 cm'den küçük ise
T1mic : Mikroinvazyon 0.1 cm den küçük ise
T1a : Tümörün en geniş çapı 0.1 cm ile 0.5 cm arasında
T1b : Tümörün en geniş çapı 0.5 cm ile 1 cm arasında
T1c : Tümörün en geniş çapı 1.0 cm ile 2 cm arasında
T2 : Tümörün en geniş çapı 2 cm ile 5 cm arasında
T3 : Tümörün en geniş çapı 5 cm'den büyüktür
T4 : Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi biri var ise
T4a : Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu
T4b : Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satelite deri nodüllerinin olması
T4c : T4a ve T4b'nin bir arada olması
T4d : İnflamatuar kanser
Bölgesel Lenf Nodları (N)
NX : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 : Sadece ipsilateral mobil aksiler seviye 1,2 lenf nodlarına metastaz,
N2 : İpsilateral aksiler lenf nodlarına fikse metastaz ,veya aksiler lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian nod metastazı
N2a : İpsilateral aksiler lenf nodlarına fikse metastazı
N2b : Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mamarian nod metastazı
N3 : İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı, veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller veya internal mammary lenf nodu metastazı
N3a : İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı
N3b : İpsilateral internal mammary lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3c : İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)
MX : Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var

2.6. Meme Kanserinde Tanı ve Tıbbi Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanserini erken saptamak için asemptomatik kadınlarda tarama amacıyla, semptomatik kadınların memesindeki anormalliği değerlendirmek amacıyla meme görüntülemesi yapılır. Meme kanseri taramasında mamografi kullanılırken, ileri düzey tetkik amacıyla ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır⁴⁴.

Sağlık bakanlığı meme kanseri tarama protokolüne göre her kadına 40 yaşından başlayarak 69 yaşına kadar iki yılda bir uygulanacak mamografik tarama yapılmalıdır. Yine tarama protokolü kapsamında mamografinin etkinliğini arttırmak amacıyla taramaya katılan her kadına klinik meme muayenesi de yapılmalıdır⁴⁵.

Ultrasonografi ise radyasyon riski taşımayan ve güvenle kullanılacak bir tanısal yöntemdir. Ultrasonografi, mamografi sonucu şüpheli olarak raporlanan hastalarda tanıya yardımcı olarak kullanımdır⁸.

Bir diğer tanısal yöntem olan manyetik rezonans (MR) görüntüleme ise invaziv meme kanserinde duyarlılığı en yüksek yöntemdir⁸.

2.7. Meme Kanserinin Moleküler veya İntrinsik Alt Tipleri

Meme kanseri heterojen ve fenotipik olarak farklı gruplar içeren bir hastalıktır. Farklı davranışlar sergileyen ve tedaviye farklı yanıtlar veren birçok alt tipleri bulunmaktadır. Gen ekspresyon tetkikleri, kanser hücrelerinde mevcut olan terapötik hedeflerin ortaya çıkartılmanın yanında prognozda da önemli farklılıklar yaratan birçok meme kanseri alt tipinin belirlenmesini sağlar. Bu tip moleküler teknikler ile meme kanseri belirli bazı genlerin ekspresyon özelliklerine dayanan beş ayrı intrinsik veya moleküler alt tipe ayrılmaktadır.

2.7.1. Luminal A Meme Kanseri

Bu alt tip östrojen reseptör (ER) ve / veya progesteron reseptör (PR) pozitif, HER2 negatif ve düşük Ki-67 seviyelerine sahiptir. Luminal A kanserleri tüm meme kanserlerinin yaklaşık% 40'ını oluşturur. Düşük dereceli, yavaş büyüyen ve en iyi prognoza sahip olma eğilimindedirler. Tedavi tipik olarak hormonal tedaviyi içerir^{20-22,46,47}.

2.7.2. Luminal B Meme Kanseri

Tüm meme kanserlerinin yüzde 20'sinden azını oluşturur. Bu alt tip meme kanseri, ER ve/veya PR pozitif, HER2 pozitif veya negatiftir ve Ki-67 seviyeleri yüksektir. Luminal B kanserleri, lümen A kanserlerine göre biraz daha hızlı büyür ve prognozu biraz daha kötüdür^{20-22,46,47}.

2.7.3. HER-2 Zenginleştirilmiş Meme Kanseri

Bu alt tip, meme kanserlerinin %10'unu oluşturur ve ER ve PR ekspresyonunun olmaması, HER2 ve proliferasyon gen kümelerinin yüksek ekspresyonu ve luminal ve bazal kümelerin düşük ekspresyonu ile karakterizedir. HER-2 zenginleştirilmiş meme kanserleri luminal kanserlerden daha hızlı büyür ve daha kötü prognoza sahiptir. Bununla birlikte, HER2 proteinine yönelik hedefli tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler. HER2 ile zenginleştirilmiş alt tipin, klinik olarak HER2-pozitif meme kanseri ile eşanlı olmadığı açıklığa kavuşturulmalıdır. Klinik HER2-pozitif meme kanserlerinin yaklaşık %50'si HER2 bakımından zengin olmakla birlikte, kalan %50'si herhangi bir moleküler alt tip içerebilir ancak çoğunlukla HER2-pozitif lümenal alt tiplerdir. Bununla birlikte, HER2 ile zenginleştirilmiş tümörlerin yaklaşık %30'u klinik olarak HER2-negatiftir^{20-22,46,47}.

2.7.4. Üçlü Negatif/ Bazal Benzeri Meme Kanseri (Triple Negative Breast Cancer-TNBC):

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 20'sini oluşturmaktadır. TNBC (Triple Negative Breast Cancer) alt tipi ER-negatif, PR-negatif ve HER2-negatif olarak karakterize edilir^{20-22,46,47}. TNBC BRCA1 gen mutasyonları pozitif olanlarda, 40 yaşından küçük kadınlar ile Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha sık görülür. TNBC genellikle yüksek dereceli meme kanseri arasında yer alır. Diğer meme kanseri türlerinden daha agresif davranır. TNBC' de görülen en sık histoloji, invaziv duktal karsinom olmakla birlikte nadir bir alt tip olan medüller karsinomda üçlü negatiftir.

2.7.5. Normal benzeri meme kanseri

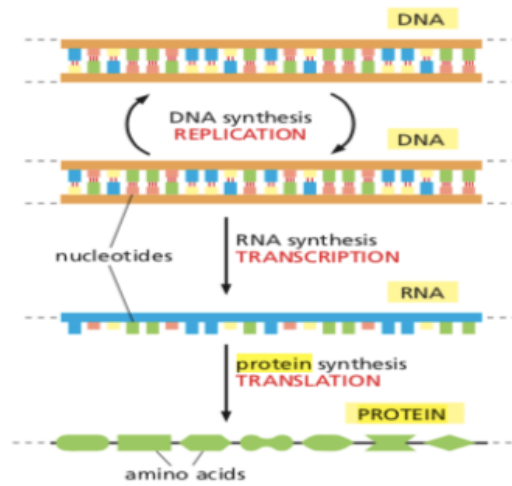
Bu alt tip, Luminal A tip kansere benzemektedir. ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, Ki-67 protein seviyeleri düşüktür. Normal benzeri meme kanseri iyi bir prognoza sahipken, prognozu Luminal A kanserinin prognozundan biraz daha kötüdür⁴⁸.

Tablo 2-3: Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırması

Alt Tip	Moleküler Özellikler	Karakteristik Özellikler	Tedavi Seçenekleri
Luminal A	ER+, PR+/-, HER2-, Düşük Ki67	%70, En sık görülen, En iyi prognoz	Hormonal Tedavi, Hedef Tedavisi
Luminal B	ER+, PR+/-, HER2+/-, Yüksek Ki67	%10-20, Prognoz luminal A'dan daha kötü	Hormonal Tedavi, Hedef Tedavisi
HER2	ER-, PR-,HER2+	%5-15	Hedef Tedavisi
Üçlü Negatif/Bazal Benzeri	ER-, PR-,HER2-	%15-20, En Kötü Prognoz	Hedef Tedavisi
Normal Benzeri	ER+, PR+/-, HER2-, Düşük Ki67	Nadir	Hormonal Tedavi, Hedef Tedavisi

2.8. Protein Sentezi

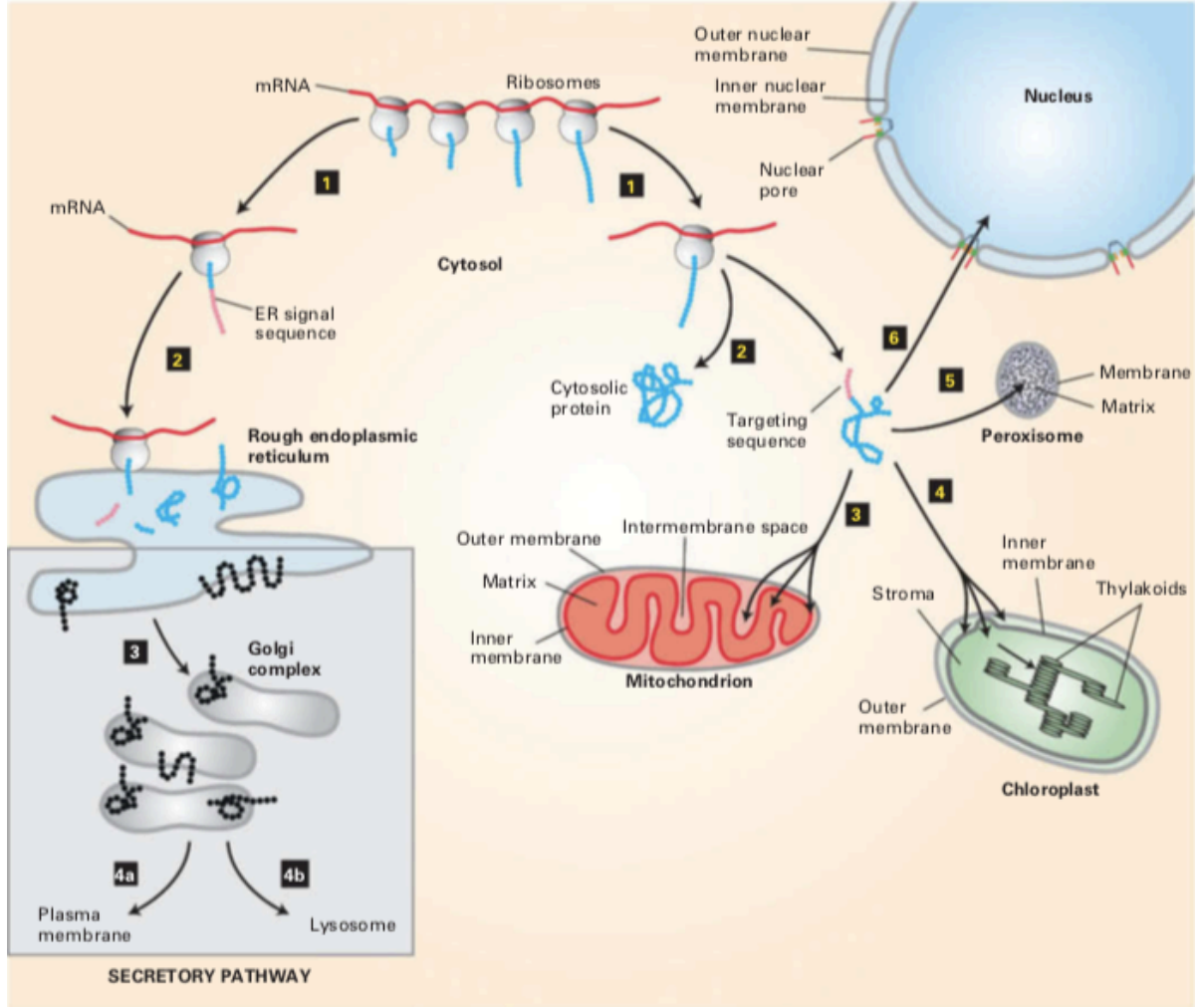
Mitokondri ve genellikle prokaryotarda plastidlerin ribozomları üzerinde sentezlenen proteinler hariç tüm proteinlerin sentezi sitoplazmada ribozomlar üzerinde başlar. Sentezlenen proteinler amino asit dizilerindeki sinyallere göre farklı lokalizasyonlara yönlendirilirler (Şekil2-3)⁴⁹.



Şekil 2-3 Protein Sentezi

2.9. Proteinlerin Taşınması ve Sınıflandırılması

Ökaryotik hücreler, prokaryotik hücrelerden sitoplazma içerisindeki zarla çevrili organellerin varlığıyla ayrılırlar. Ökaryotik hücrelerin karmaşık iç organizasyonu nedeniyle proteinlerin ilgili bölgelere hedeflenmesi önem taşır. Protein sınıflandırmasının ilk adımı translasyon devam ederken gerçekleşir. Endoplazmik retikulum, golgi aparatı, lizozomlar, plazma zarı ve hücrenin salgılanması için kullanılan birçok protein, endoplazmik retikulumun zarına bağlanan ribozomlar üzerinde sentezlenir. Translasyon ilerledikçe, polipeptit zincirleri, protein katlanmasının ve işlemenin gerçekleştiği endoplazmik retikulum içine taşınır. Endoplazmik retikulundan, proteinler veziküller içinde Golgi aparatına nakledilirler, burada daha fazla işlenir ve buradan veziküler yolla endozomlara, lizozomlara, plazma membranına veya hücreden salgılanmaya yönlendirilirler. Endoplazmik retikuluma bağlı ribozomal protein sentezi dışında alan protein sentezi sitoplazmik serbest ribozomlarda gerçekleşir. Burada sentezlenen proteinler nukleusa, mitokondriye, kloroplasta, peroksizoma yönlendirilir veya sitoplazmik proteinler olarak kalırlar⁵⁰ (Şekil 2-4)⁵¹.



Şekil 2-4: Proteinlerin Taşınması ve Sınıflandırılması

2.9.1. Endoplazmik Retikuluma Proteinleri Hedfleme

Proteinler, ya ER membranına bağlı ribozomlar üzerinde sentezleri sırasında (kotranslasyonel translokasyon) ya da sitozoldeki serbest ribozomlar üzerinde (trans-translokasyonel translokasyon) translasyonları tamamlanmasından sonra ER'ye transloke edilebilir. Memeli hücrelerinde, çoğu protein ER'ye translasyonel olarak girmektedir⁵⁰ (Şekil 2-5)⁵¹.



Şekil 2-5: SRP Proteini (mavi) SRP RNA (turuncu) ile etkileşim halinde, Ribonükleer kompleks RNC'in (yeşil) sinyal dizisi SRP Proteine bağlanıyor.

Kotranslasyon yolundaki ilk adım, ribozomların ER ile ilişkisidir. Ribozomların ER membranına bağlanması, ribozomda sentezlenen polipeptit zincirlerinin ER membranı tarafından tanınması ile gerçekleşir. Serbest ve zar bağlı ribozomlar fonksiyonel olarak ayırt edilemez ve tüm protein sentezi sitozol içinde serbest olan ribozomlar üzerinde başlatılır. Sentezi ER membranına bağlı ribozomlar şeklinde devam edecek olan proteinlerin uzayan polipeptid zincirinin amino ucunda yer alan bir sinyal dizisi tarafından endoplazmik retikuluma hedeflenir. Bu sinyal dizileri, ER lümenine aktarımı sırasında genellikle polipeptit zincirinden ayrılan kısa hidrofobik amino asitlerdir. David Sabatini ve Gunter Blobel ilk olarak 1971'de ER'e ribozom bağlanması ile ilgili mekanizmanın, uzayan polipeptit zincirinin amino terminaline yakın bir amino asit dizisi ile ilgili olabileceğini öne sürdürmüştür. Salgılanacak bir proteini kodlayan bir mRNA'nın sentezi in vitro olarak serbest ribozomlara çevrildiğinde, oluşan proteinin normal proteinden biraz daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu deney, fazla olan amino asit dizisinin polipeptiti zincirini ER'a hedeflendirdiğini ve daha sonra bir mikrozomal proteaz ile çıkartıldığını öne süren sinyal hipotezini açıklamaktadır⁵².

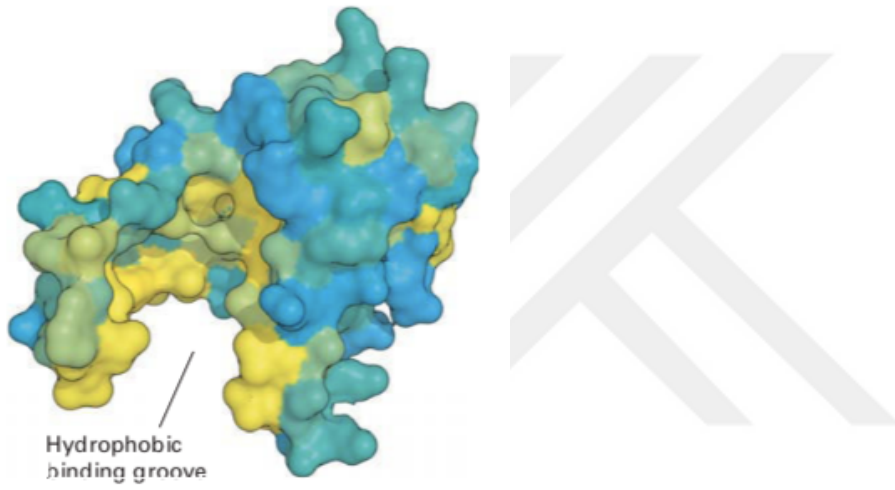
2.9.2. Kotranslasyonel Yol ve Sinyal Tanıma Partikülü (SRP)

Kotranslasyonel yol; translasyon sırasında salgı proteinlerinin (hücre içine ve hücre dışına) ER'ye hedeflendiği mekanizmadır. Sinyal dizileri, genellikle polipeptid zincirinin amino ucunda yer alır ve uçtaki hidrofobik kalıntı ile birlikte yaklaşık 20 amino asit içerir. Sinyal dizileri, altı polipeptit ve küçük bir sitoplazmik RNA (SRP RNA)'dan oluşan sinyal tanıma partikülü (SRP) tarafından algılanır. Algılanan bu dizilere bağlanan SRP aynı zamanda ribozomada bağlanır ve translasyonu inhibe eder. Daha sonra ER membranındaki SRP reseptörüne bağlanarak tüm kompleksi (SRP, ribozom ve uzayan polipeptit zinciri) ER'a hedefler. Son yapılan yapısal çalışmalar, hem SRP proteinlerinin hem de SRP-RNA'nın ribozom ile etkileşimde yer aldığını, SRP-RNA'nın büyük ribozomal alt ünitenin rRNA'sına bağlandığını göstermiştir. Reseptöre bağlanma SRP'yi hem ribozomdan hem de uzayan polipeptit zincirinin sinyal dizisinden ayırır. Ribozom daha sonra ER membranında bir protein translokasyon kompleksine bağlanır ve sinyal dizisi bir membran kanalına veya translokona aktarılır. Bu işlemler hem SRP'ye hem de SRP reseptörüne GTP bağlanması ve GTP'nin GDP'ye hidrolizi ile katalizlenir; SRP'nin hem reseptörden hem de ribozom-mRNA kompleksinden ayrışmasına yol açar. Hem maya hem de memeli hücrelerinde, ER membranı boyunca yer alan translokonlar, Sec61 proteinleri olarak adlandırılan üç transmembran proteinden oluşan bir komplekstir. Ribozom-mRNA kompleksinin SRP'den transkonona aktarılması ile translokon üzerindeki kapı açılır ve protein sentezi translokondan ER içine doğru devam eder. Translokasyon devam ederken, sinyal dizisi sinyal peptidaz tarafından kesilir ve polipeptid ER lümenine aktarılır. Memeli hücrelerindeki birkaç protein ve mayalardaki birçok protein ise membrana bağlı ribozomlar üzerinde sentez sırasında ER'ye aktarılmak yerine, translasyon tamamlandıktan sonra ER'ye (posttranslasyonel translokasyon) hedeflenmektedir. Bu proteinler serbest sitosolik ribozomlar üzerinde sentezlenir ve bunların ER'a aktarılması SRP gerektirmez⁵².

Sentezlenen proteinlerin ER'ye hedeflenmesinde sinyal dizisinin tanınması önemli bir süreçtir. Bu süreçteki iki anahtar bileşen, sinyal tanıma partikülü (SRP) ve reseptördür. SRP oluşmaya başlayan bir proteindeki ER sinyal dizisine ve büyük 60S ribozomal alt birime geçici olarak bağlanan bir sitozolik ribonükleoproteindir.

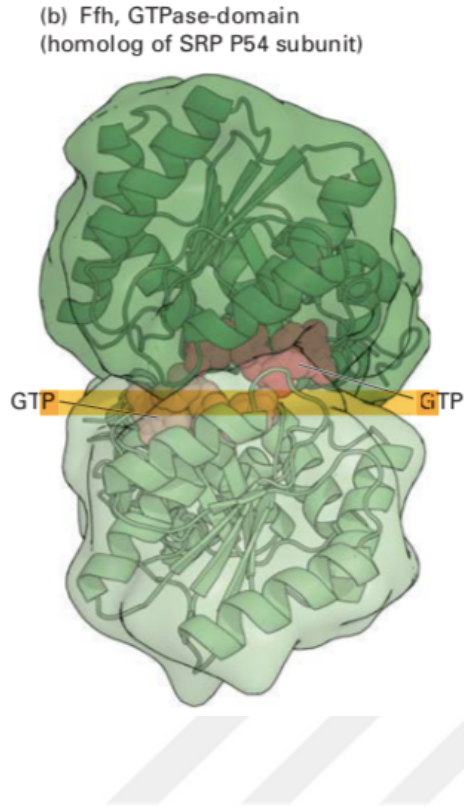
SRP, heksamerik bir yapı için iskele görevi gören 300 nükleotid uzunluğundaki bir RNA ve ona bağlanmış altı proteinden oluşur. Bu proteinler SRP72, SRP68, SRP54, SRP19, SRP14 and SRP9'dur^{6,50,53}. SRP proteinlerinden biri (SRP54), ER sinyal dizilerine çapraz bağlanabilme özelliği taşır. Birçok metionin ve hidrofobik amino asit kalıntıları içeren SRP54 altbirimi, iç yüzeyi hidrofobik yan zincirlerle kaplanmış bir yarık oluşturur (Şekil2-6)⁵¹.

(a) Ffh, signal-sequence-binding domain



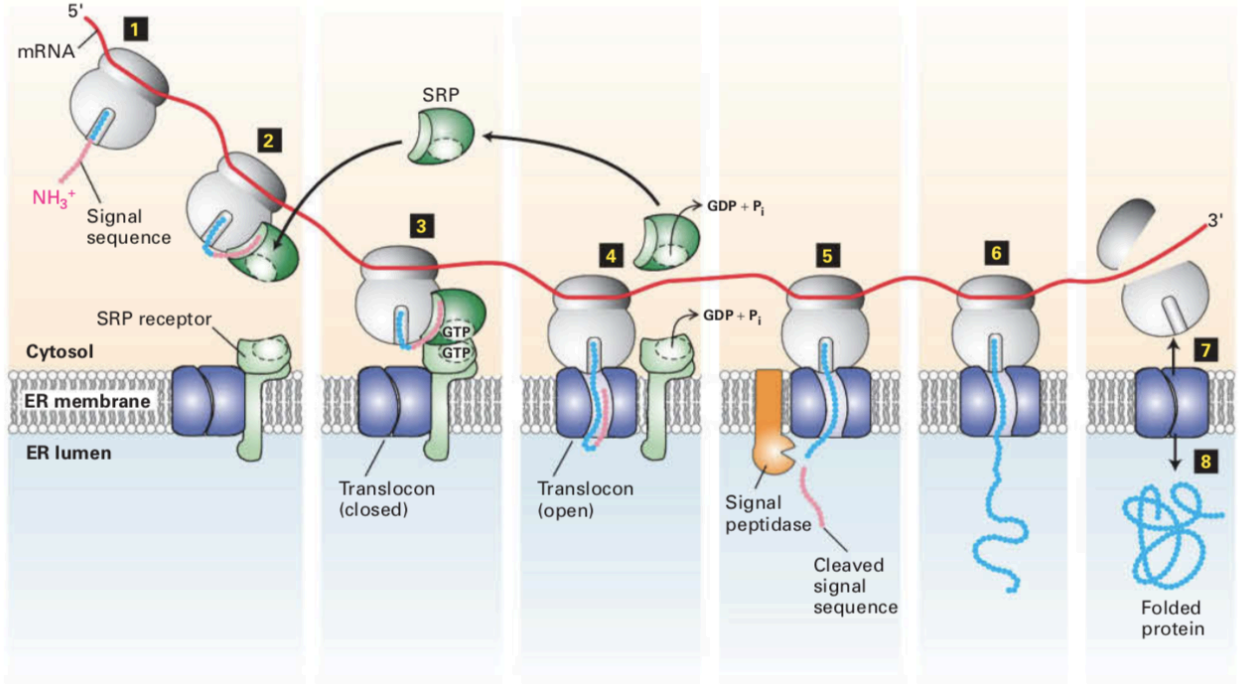
Şekil 2-6: Sinyal Tanıma Partikülü Yapısı

Sinyal dizisinin hidrofobik çekirdeği, bu yarıklığa hidrofobik etkileşimler yoluyla bağlanır. SRP'deki diğer altbirim polipeptidleri, ribozom ile etkileşime girer veya ER lümenine protein aktarımında rol oynarlar. SRP ve yeni oluşan polipeptid zincir-ribozom kompleksi, iki alt birimden (bir α alt birimi ve daha küçük bir β alt birimi) oluşan ER membranındaki SRP reseptörüne ve dolayısıyla ER zarına bağlanır. Bu bağlanma hem SRP'nin SRP54 alt birimine hem de SRP reseptörünün α alt-birimine GTP'nin bağlanması ile daha güçlenir⁵¹.



Şekil 2-7: Sinyal Tanıma Partikülü Yapısı

GTP bağı SRP'nin SRP54 alt birim ve SRP reseptörünün α alt-birimi psödosimetrik bir heterodimer yapısı oluşturur. Alt birimler, tek başlarına GTP'nin hidrolizi için tam bir aktif bölge içermez fakat iki altbirim heterodimer yapısı oluşturacak şekilde bir araya geldiğinde GTP moleküllerini hidroliz edebilen iki tam aktif bölge oluşur (Şekil2-7)⁵¹.



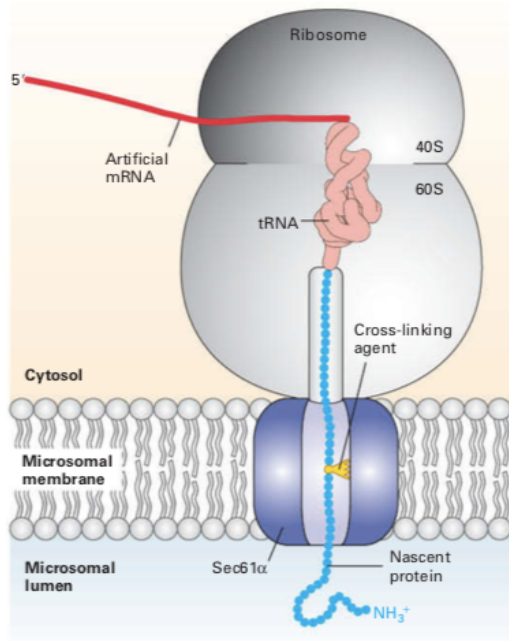
Şekil 2-8: Kotranslasyonel Translokasyon

İki GTP molekülünün hidrolizi, SRP'nin polipeptid zincirinden ve SRP reseptöründen ayrılmasına yol açar. Daha sonra ribozom ve uzayan polipeptid zinciri, ER membranı içine gömülü kanal oluşturan bir protein kompleksi olan translokona aktarılır. SRP ve reseptörü birbirinden ayrıldıktan sonra SRP sitozole döner. SRP ve reseptörü bu aşamadan sonra yeniden fonksiyonel hale gelir (Şekil 2-8)⁵¹.

2.9.2.1. Translasyonla Uzayan Polipeptidlerin Translokon Aracılığı İle Geçişi

Translasyon devam ederken, uzayan zincir doğrudan büyük ribozomal alt üniteden translokunun merkezine geçer. Büyük ribozomal alt birim translokunun boşluğu ile hizalanmıştır. Bu sayede uzayan zincirin, sitoplazmadan ER lümenine ulaşana kadar katlanması önlenir.

Translokon, ilk olarak, Sec61 α adı verilen bir proteini kodlayan maya genindeki mutasyonlarla tanımlanmıştır. Bu mutasyon salgı proteinlerinin ER'nin lümenine translokasyonunda bir engel olur. Memelilerdeki bu translokon, üç proteinden oluşan Sec61 α kompleksi olarak adlandırılmıştır; Sec61 α (iç membran proteini ve on alfa helikaz sarmalı) ve iki küçük protein Sec61 β ile Sec61 γ (şekil 2-9)⁵¹.



Şekil 2-9: Sec61 α Translokon Bileşenleri

ER bağlı protein sentezinde rol oynayan ER membranında yer alan SRP reseptörü ve Sec61 kompleksi, enerji üretimi ile ilişkili süreçlerde rol oynamadığından, ribozomda zincir uzaması sürecinde türetilen enerji polipeptit zincirini translokon boyunca hareketini sağlar⁵¹.

2.9.3. SRP9 Moleküler Yapısı

2.9.3.1. Gen Yapısı

SRP9 geni (Entrez Gene:6726, Ensembl no: ENSG00000143742, PMID: 7730321) 1q42.12 bölgesinde lokalize edilmiştir.

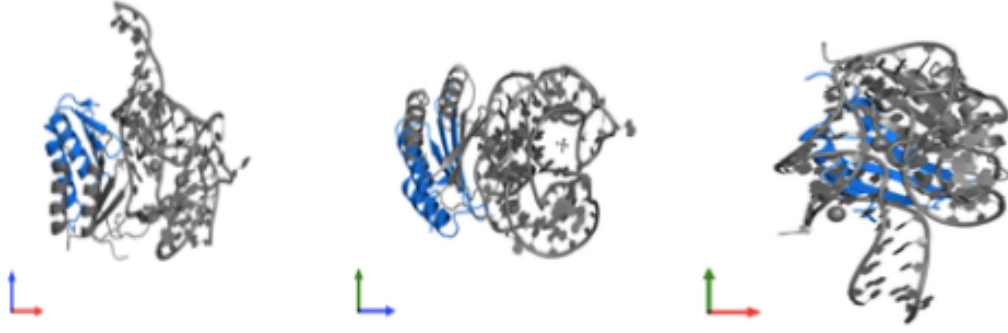
2.9.3.2. SRP9 Fonksiyonu



Şekil 2-10: SRP9 Kromozomal Lokasyonu

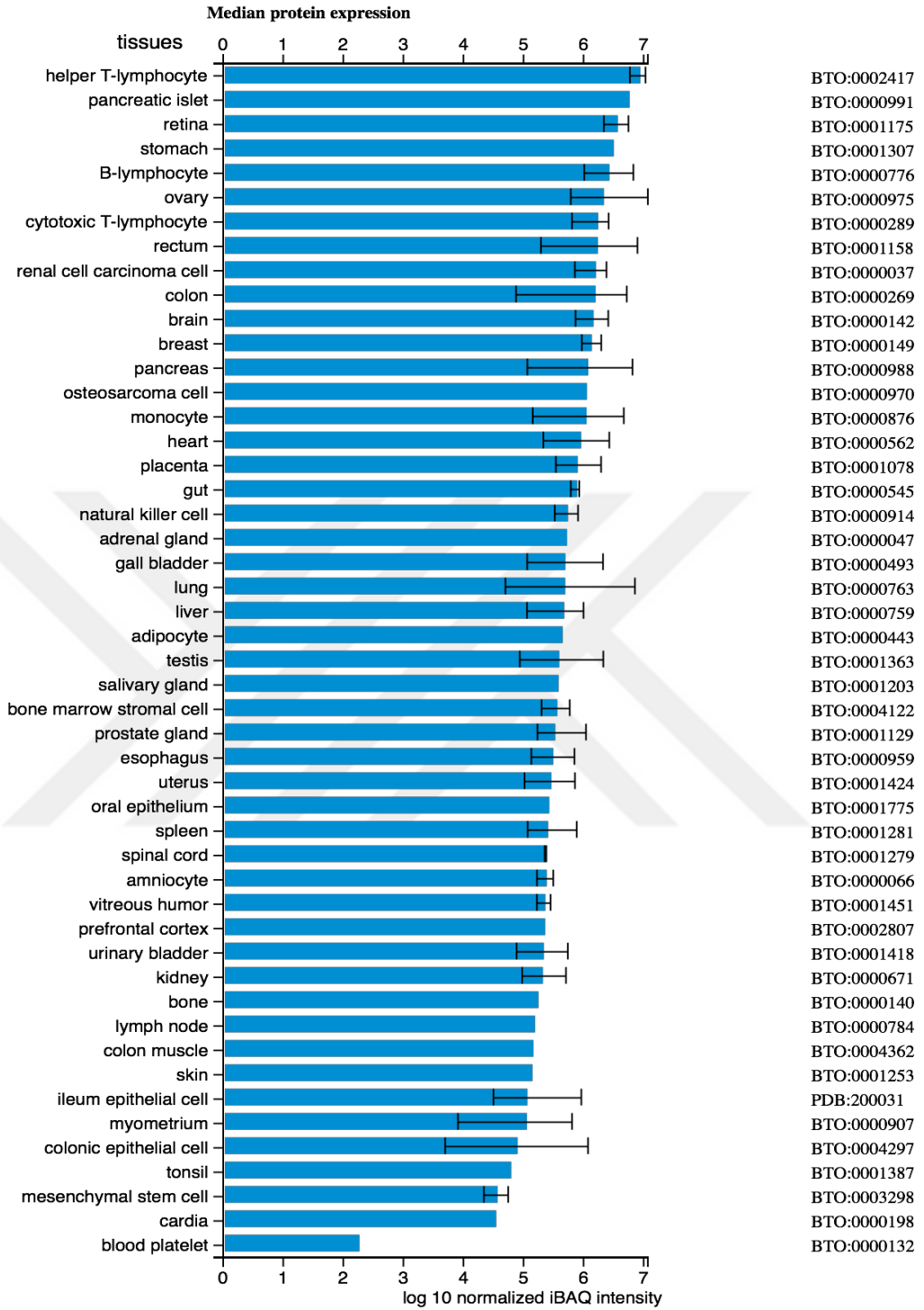
Evrimsel süreçte korunmuş olan sinyal tanıma partikülü (SRP), salgı proteinlerini prokaryotlarda plazma membranına, ökaryotlarda ise granüllü ER membranına hedeflemeye rol oynayan sitoplazmik bir ribonükleoproteindir. SRP altı alt birim ve 300 nükleotid uzunluğunda RNA (7SL RNA) molekülünden oluşur. Bu alt birimler sırasıyla; SRP72, SRP68, SRP54, SRP19, SRP14 ve SRP9'dur. SRP9 ve SRP14 kompleks oluşturur ve 7SL RNA'nın Alu dizilerine bağlanır⁷. Bu yapı SRP'nin protein sentezinin uzama aşamasını durduran sahasını oluşturur (Şekil2-10)⁵⁴. Alu bölgesinden yoksun bir SRP'nin veya tek başına SRP9/14 kompleksinin zincirin uzamasını durduramadığı gösterilmiştir⁵⁵.

SRP9 proteini 9.98kDa ağırlığında olup, 85 amino asiten oluşur. SRP9'un iki izoformu bulunmaktadır(Şekil2-11)⁵⁶. Birinci izoformu 86 amino asiten oluşur, ağırlığı 10.112kDa'dır. İkincil izoformu 82 amino asiten oluşur, 9.124kDa ağırlığındadır (Şekil2-12)⁵⁶.



Şekil2-11: SRP9 Proteini Üç Boyutlu Yapısı





Şekil2-12: Farklı Dokularda SRP9 Protein Ekspresyon Seviyeleri

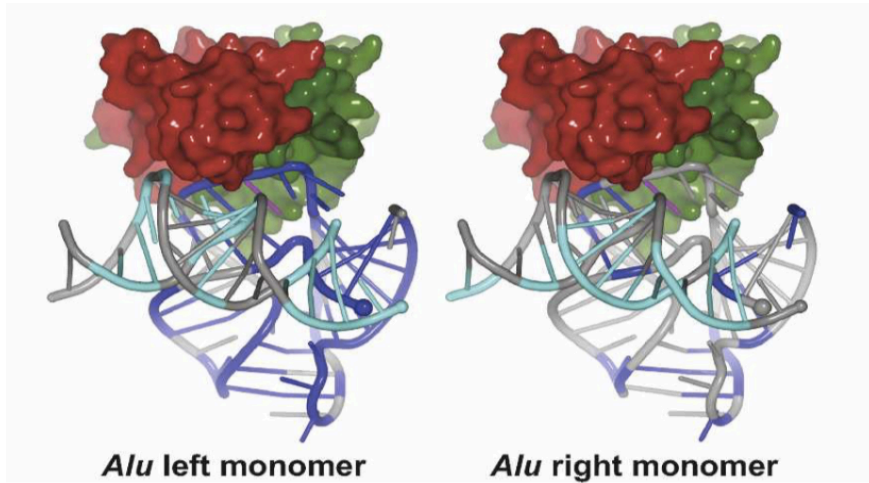
2.9.3.3. ALU Elementleri ve SRP9 İlişkisi

Alu elementi, insan genomundaki en yaygın SINE (Kısa Serpiştirilmiş Nükleotid Elementleri)'dir ve evrimsel süreçte 7SL RNA genin orjin aldığına inanılır⁵⁷. İnsan genomunda yer alan SINE'ler, tüm genomik DNA'nın yaklaşık %5'lik kısmını oluşturur. En yaygın SINE ise toplam sayısı bir milyona ulaşan Alu dizileridir. İnsan Alu dizilerinin öncül atası 7SL RNA dizisidir. Kodlama yapmayan RNA'ların çoğu 7SL RNA'dan evrilmiştir.

SRP, prokaryotlarda ve ökaryotlarda spesifik proteinleri endoplazmik retikulum membranına hedefler⁵⁸. SRP'nin RNA komponenti (prokaryotlarda 4.5S RNA ve ökaryotlarda 7SL RNA olarak da bilinir), sinyal tanıma parçacığının (SRP) bir bileşenidir⁵⁹. 7SL RNA dizisi yüksek ölçüde korunmuş moleküler kompleks içinde yer alır ve protein translokasyonunu kolaylaştırır⁶⁰. Memeli sinyal tanıma partikülü, Alu ve S olmak üzere iki domainden oluşur ve 7SL RNA her ikisine de bağlanır⁵.

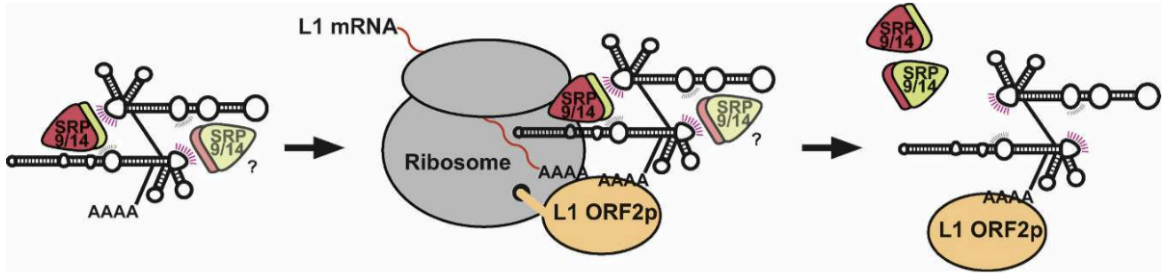
2.9.3.4. SRP9/14 Protein Etkileşiminin Alu RNA Mobilizasyonu Üzerine Etkisi

7SL RNA'nın ilk 50 nükleotidi (Alu RNA 5p alanı) SRP9/14 heterodimeri tarafından tanınan ve sarmal Alu RNA 3p domainine karşı kenetlenmiş karmaşık üç boyutlu bir yapıdan oluşmaktadır (Şekil 2-13)⁶¹.



Şekil 2-13: Alu Sol ve Sağ Monomer Üç Boyutlu Yapısı

2.9.3.5. SRP9/14 proteininin bağlanması ve Alu mobilizasyonu



Şekil 2-14: Alu Mobilizasyonu

L1 ters transkriptazını ele geçirerek Alu, kendi RNA'sının L1'in mRNA'sı yerine genoma kopyalanmasını sağlar (Şekil2-14)⁶². Bu model, verimli Alu mobilizasyonu için SRP9/14 bağlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir. Bu model, AluYa5 RNA üzerinde tahmini bir SRP9/14 bağlanma bölgesi içerisinde G25C mutasyonu oluşturularak test edilmiştir. Yakın ilişkili 7SL RNA'da, bu mutasyon SRP bağlanma sahasındaki önemli bir nükleotidi değiştirir ve SRP9/14 bağlama afinitesini ~50 kat düşürür⁶³. AluYa5_G25C mutasyonunun SRP9/14 bağlanmasında benzer bir etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır ve mobilizasyonun da AluYa5 düzeylerinin % 12'sine düştüğü bulunmuştur. G159C'ye karşılık gelen mutasyon SRP9/14 bağlanmasında benzer bir düşüşe neden olur ancak retrotranspozisyonda sadece ılımlı bir azalmaya yol açar. Her iki mutasyonun kombinasyonu, şiddetli şekilde azalmış retrotranspozisyon seviyelerine yol açar, bu da SRP9/14 bağlanmasının Alu retrotranspozisyon için gerekli olduğunu göstermektedir.

Alu içerisindeki birincil dizi değişikliklerinin, evrim süresince SRP9/14 bağlanmasının azalmasına yol açtığı bulunmuştur. Modern Alu RNA'ları SRP9/14'den ayrılma kabiliyetini geliştirmiştir. SRP9/14'ten ayrılma kabiliyeti, 7SL RNA için zorunlu olarak gerekli değildir çünkü 7SL RNA sinyal tanıma partikülü içinde yapısal bir iskele görevi görür⁶⁴.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Materyal ve Çalışma Grubu

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi/Meme Cerrahisi Anabilim Dalı'nda meme kanseri teşhisi konulmuş ve daha önce herhangi bir tedavi almamış 40 kadın hasta dahil edildi. Dokuların patolojik değerlendirilmesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalında yapıldı. Hastalarının rutin tetkik ve tedavi işlemleri öncesinde hastalardan periferik kan örneği alındı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların verileri İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı kayıtlarından elde edildi. Hastaların verilerinden; hastaların yaşı, mikrokalsifikasyon, histolojik tipi, histolojik derecesi, yerleşim yeri, nükleer derecesi, tümörlerin boyutu, metastatik durumu, PR, ER, HER-2 reseptörleri ve p53 değerleri kullanılmak üzere not edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan cerrahi işlem sırasında alınan tümörlü ve normal doku örneklerinin protein ekspresyon düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

Deneysel aşama Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.1.2. Kimyasallar:

Protein ladder, Thermo Scientific

RIPA Lysis Buffer System, Santa Cruz Biotechnology

NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel 1.5mmx10 well

Novex NuPAGE MES SDS Running Buffer (20X)

Chem Cruz ,Santa Cruz Biotechnology, Inc, TBST:1L of 10X

Novex NuPAGE Sample Reducing Agent (10X)

Novex NuPAGE LDS Sample Buffer (4X)

Thermo Scientific Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate

Pluriselect-%10 BSA Stock Solution in 1X PBS (500ml)
İnvitrogen İblot Gel Transfer Stacks Nitrocellulose, Regular
SDS Merk
Glisin, Merck
HCL, Merck

3.1.3. Kullanılan Cihaz ve Markası:

Mikropipetler, Eppendorf
MicroChemi 4,2 MP görüntüleme cihazı, Bio- Imaging Systems, Jerusalem, Israel
Dikey elektroforez Tankı, XCell SureLock™
Otoklav, Tuttnauer
Vortex, Velp
Saf Su Cihazı, Millipore Elix 3
Santrifüj, Hettich
Buzdolabı ve Derin Dondurucu (+4 °C ve -20 °C), BOSCH
Çeker Ocak, Termal
Ph Metre, WTW
Ultra Derin Dondurucu (-80°C), New Brunswick Scientific, Sanyo
Hassas Terazı, CHYO
Mikrospin Cihazı, Biosan
Nanodrop, Thermo Scientific
Isıtma Cihazı, Biosan CH-100
Western Blot Transfer Sistemi, iBlot™
Western Blot Güç Kaynağı, İnvitrogen™ Life Technologies
Doku Homojenizatörü, Bullet-blender, Next Advance
Santrifüj, Allegra X-30R
Soğutmalı Santrifüj, Hettich
Mini Shaker, Biosan
Yatay Çalkalayıcı, Janke&Kunkel IKA Labortechnik

3.1.4. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

3.1.4.1. Stip Tamponu:

%1 SDS

25mM Glisin

HCL

3.1.5. Antikorlar

3.1.5.1. Primer Antikorlar

SRP9 (Proteintech-1195-I-AP Rabbit PolyAb)

Beta Actin (ABclonal AC004 Beta actin Mouse mAb)

3.1.5.2. Sekonder Antikorlar

HRP Goat Anti Rabbit (ABclonal AS014 HRP Goat Anti Rabbit IgG)

HRP Goat Anti Mouse (ABclonal AS003 HRP Goat Anti Mouse IgG)

3.1.6. Yöntemler

3.1.6.1. Normal ve Tümörlü Meme Dokularından Total Protein İzolasyonu

SRP9 proteininin Western Blot analizinin yapılabilmesi için tümör ve normal dokulardan total protein elde edildi. Protein eldesi RIPA lysis buffer system (Santa Cruz Biotechnology) kullanılarak protokole uygun olarak yapıldı.

- 1) Ameliyat sonrası alınıp -80°C' de saklanan tümör ve normal doku örnekleri buz üzerinde çözdürüldü ve her örnekten 0.5 gram doku tartıldı.
- 2) Buz üzerindeki doku örnekleri steril bistüri yardımıyla parçalandı.
- 3) Her bir örnek üzerine 500µl Ripa Lysis Buffer eklendi.

(10µl proteaz+10 µl PMSF+10 µl sodyum ortovanadat+970 µl Ripa Lysis Buffer)

- 4) Örnekler steril Zirkonyum boncuk içeren tüpler içerisine alındı.
- 5) +4°C'ye soğutulmuş homejenizatör içerisinde örnekler 26.000xg'de 6 dk lize edildi.
- 6) Örnekler +4°C' de soğutulmuş mikrosantrifüjde 10.000xg'de 10 dk santrifüj edildi.
- 7) Süpernatant yeni mikrosantrifüj tüpüne alındı ve tekrar +4°C' de soğutulmuş mikrosantrifüjde 10.000xg'de 10 dk santrifüj edildi.
- 8) Süpernatant yeni bir tüpe alınarak – 80°C'de derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.1.7. Total Protein Konsantrasyonunun ve Saflığının Ölçülmesi

Protein konsantrasyonu ve saflığı NanoDrop Scientific™ 1000 (Thermo Fisher, Delaware, USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Protein konsantrasyon değerleri, 280 nm'deki optik yoğunluğundan(OD) , saflığı ise 260 nm/280 nm' deki OD oranından tespit edildi.

Protein konsantrasyonu (mg / ml): $(1,55 \times A_{280}) - (0,76 \times A_{260})$

Protein saflığı: OD 260 / OD 280

3.1.8. Western Blot Yöntemi

Western blot, proteinleri ayırmak ve tanımlamak için araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte, proteinler moleküler ağırlıklarına göre dikey jel elektroforezi ile ayrılır ve bir membrana aktarılır. Membran ilgili proteine özgü primer antikor ile muamele edilir. Primer antikor uygulamasından sonra primer antikora özgü sekonder antikor uygulanır. Sekonder antikor ile ilgili görüntüleme yöntemlerinden bir seçilerek dolaylı olarak hedef proteinin düzeyi saptanır.

Bu tezin çalışmasında normal ve tümörlü meme dokularından total protein izolasyonu yapıldı. İzole edilen proteinlerle western blot tekniği kullanılarak hedef protein SRP9' un ekspresyon düzeyindeki değişimler saptandı. Çalışılan hedef proteinin ekspresyon düzeyleri bir housekeeping proteini olan aktin beta (ACTB) ile karşılaştırılarak belirlendi.

3.1.8.1. Proteinlerin Jele Yüklmesi ve Elektrofözezi

Her bir örnekle için proteiñler 75mg/mL' a sabitlendi (Birinci normalizasyon)

- 1) Protein sulandırılmaları yapılıp yükleme tamponu ile karıştırıldıktan sonra örnekleler 70°C' de 10 dakika boyunca denatüre edildi.
- 2) Denatürasyon aşamasının ardından örnekleler buz üzerine alındı ve örnekleler 15 dakika buz üzerinde bekletildi.
- 3) Proteinlerin yükleneceği jel düzeneği hazırlandı. Jel tanka yerleştirilip tankın içerisine 1x MES yürütme tamponu eklendi.
- 4) Protein ladder (Thermo Scientific) ve protein örnekleleri jele yüklendi.
- 5) Örnekleler 200 Volt 120mA' de 35 dakika yürütüldü ve düzeneden jeller alındı.

3.1.8.2. Jeldeki Proteinlerin Membrana Aktarılması

Jel üzerindeki proteiñlerin membrana aktarılması için iBlot™ Gel Transfer Stacks Nitrocellulose, Regular (invitrogen by Thermo Fisher Scientific) ile iBlot™ Dry Blotting System (Invitrogen Inc, New York, USA) cihazı kullanıldı.

- Jel western blot tankından dikkatlice çıkarıldı.
- Spatula yardımı ile jel kasetlerinden çıkarıldı.
- Jeldeki proteiñlerin transferi için blotlama cihazı hazırlandı.
- Blotlama cihazı hazırlanırken sırasıyla; bakır anot, jel, filtre kağıdı, bakır katot ve sünger üst üste gelecek şekilde yerleştirildi.



Şekil 3-1: Blotlama Cihazı Hazırlık Şeması

- Protein aktarımı için iBlot™ Dry Blotting System (Invitrogen Inc, New York, USA) cihazı kullanıldı, 20 Volttta 1 dakika, 23Volttta 4 dakika ve 25Volttta 2 dakika olmak üzere toplam 7 dakikada gerçekleştirildi.
- Aktarım sonrası membran +4 de saklanmak üzere TBST içerisine alındı.

3.1.8.3. Blokaj Aşaması

%3'lük BSA ve TBST karışımı eklenen membran 1 saat oda ısısında yatay çalkalayıcı kullanılarak bloke edildi.

3.1.8.4. Primer ve Sekonder Antikor Uygulamaları

- Blokaj aşamasının ardından membran 5'er dakika süre ile TBST kullanılarak 3 kez çalkalayıcı üzerinde yıkandı.
- Membran üzerine %3' lük BSA ve 5 µl (1:1000) SRP9 primer antikor uygulaması yapıldı.
- 1,5 saat oda ısısında yatay çalkalayıcı ile çalkalandı.
- Membran üzerindeki BSA ve antikor karışımı uzaklaştırıldı.

- Membran 5'er dakika süre ile TBST kullanılarak 3 kez çalkalayıcı üzerinde yıkandı.
- Membran üzerindeki TBST uzaklaştırıldıktan sonra %3 lük BSA ile 1 µl (1:10000) sekonder antikor membran üzerine uygulandı.
- 1 saat oda ısısında yatay çalkalayıcı üzerinde çalkalandı.
- Membran üzerindeki BSA ve antikor karışımı uzaklaştırıldı.
- Membran 5'er dakika süre ile TBST kullanılarak 3 kez çalkalayıcı üzerinde yıkandı.

3.1.8.5. Membran Görüntülemesi ve Protein Ekspresyon Düzeyinin Belirlenmesi

- Membrana 5 dakika süreyle 2 ml Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate uygulandı.
- Uygulamanın ardından membran üzerindeki fazla miktardaki Super Signal West Pico Chemiluminescent Substrate temiz filtre kağıdı kullanılarak uzaklaştırıldı.
- MicroChemi 4,2 MP görüntüleme cihazı (Bio- Imaging Systems, Jerusalem, Israel) ile 20 saniye, 1 dakika ve 3 dakika süre ile görüntüleme yapıldı ve protein bantları belirlendi.

Hedef proteinin ekspresyon düzeyi housekeeping proteinin aktin beta (ACTB) ekspresyon düzeyi ile karşılaştırılarak ikinci normalizasyon gerçekleştirildi (İkinci normalizasyon).

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı.

4. BULGULAR

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon Analizi ile yapıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4.1. Tez Hastalarına Dair Klinik Veriler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4-1’de özetlenmiştir.

Tablo 4-1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

		N	%
Yaş (yıl) Ort.±SD (Min-Maks)		53,2±11,8 (31-77)	
Yaş (yıl)	< 50	14	43,8
	≥ 50	18	56,3
Menopozal Durum	Premenopozal	10	31,3
	Postmenopozal	22	68,8
Nükleer Derece	I ve II	16	50,0
	III	16	50,0
Histolojik Derece	I ve II	18	56,3
	III	14	43,8
Klinik Derece	I ve II	24	75,0
	III ve IV	8	25,0
Lenf Nodu Metastazı	Var	19	59,4
	Yok	13	40,6
Tümör Yerleşimi	Sağ	14	43,8
	Sol	18	56,3
Tümör Büyüklüğü Ort.±SD (Min-Maks)		25,6±14,9 (5-85)	
Tümör Büyüklüğü	<2 cm	15	46,9
	>2 cm	17	53,1
Mikrokalsifikasyon	Var	25	78,1
	Yok	7	21,9
P53	Pozitif	9	42,9
	Negatif	12	57,1
Östrojen Reseptörü	Pozitif	29	90,6
	Negatif	3	9,4
Progesteron Reseptörü	Pozitif	24	75,0
	Negatif	8	25,0
HER2 Reseptörü	Pozitif	4	12,5
	Negatif	28	87,5
3'lü Negatif	Pozitif	1	3,1
	Negatif	31	96,9

Not: P53 değerleri sadece 21 hastadan elde edilebilmiştir.

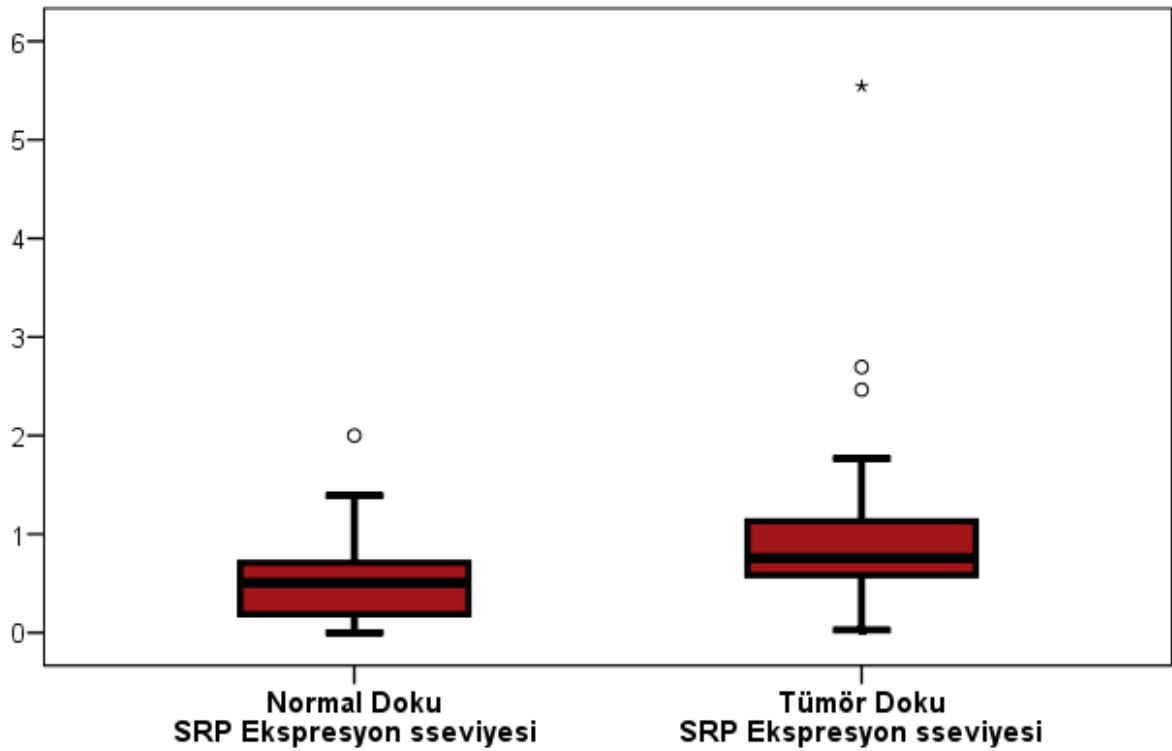
4.2. Meme Kanserli Hastalarda SRP9 Protein İfade Düzeyi

Tümör dokusundaki SRP9 protein ekspresyon seviyeleri normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir ($p=0,001$).

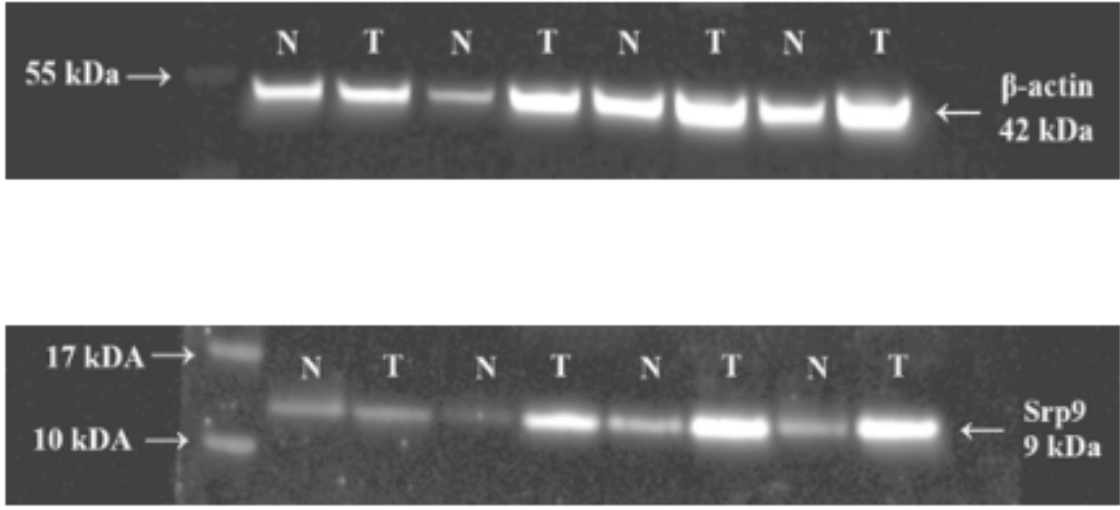
Tablo 4-2: SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

	Ort.±SD	Min-Maks	Median (IQR)
SRP9 Ekspresyon Seviyeleri			
Normal Doku	0,551±0,456	0-2	0,507 (0,162-0,725)
Tümör Doku	1,019±1,011	0,027-5,545	0,759 (0,581-1,131)
p*	0,001		

*Wilcoxon Test



SRP9 normal ve tümör doku ekspresyon seviyeleri minimum, maksimum, %25-75 persentil, median değerleri



Şekil 4-1: Beta-Aktin ve SRP9 Proteinlerinin Sırasıyla Normal ve Tümör Western Blot Görüntüleri

4.3. Meme Kanserli Hastalara Ait Klinik Verilerin SRP9 Protein İfade Düzeyleri ile İlişkisi

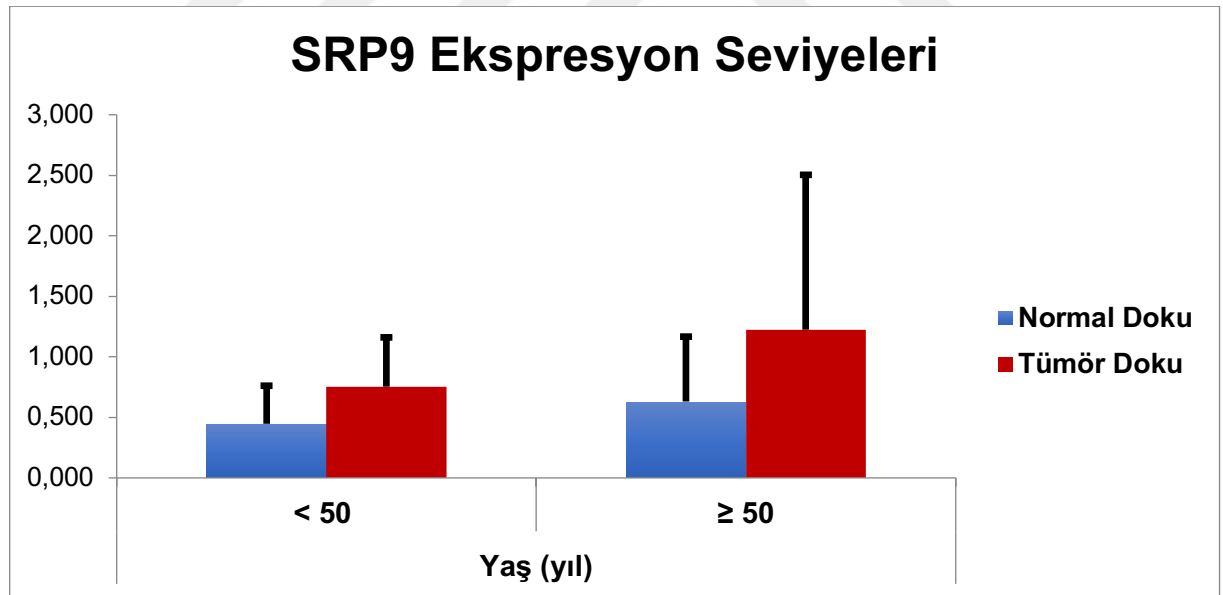
SRP9 ekspresyon düzeylerini 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,582$) hem de tümör dokusunda ($p=0,362$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri hem 50 yaş altı ($p=0,013$) ve 50 yaş üstü ($p=0,012$) gruplarda normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 4-3: Yaş Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

SRP9 Ekspresyon Seviyeleri						
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Yaş (yıl)	< 50	0,447±0,314	0,527	0,754±0,407	0,704	0,013**
	≥ 50	0,631±0,536	0,507	1,225±1,279	0,935	0,012*
p#		0,582		0,362		

*Wilcoxon Test **Paired t Test #Mann Whitney U Testi



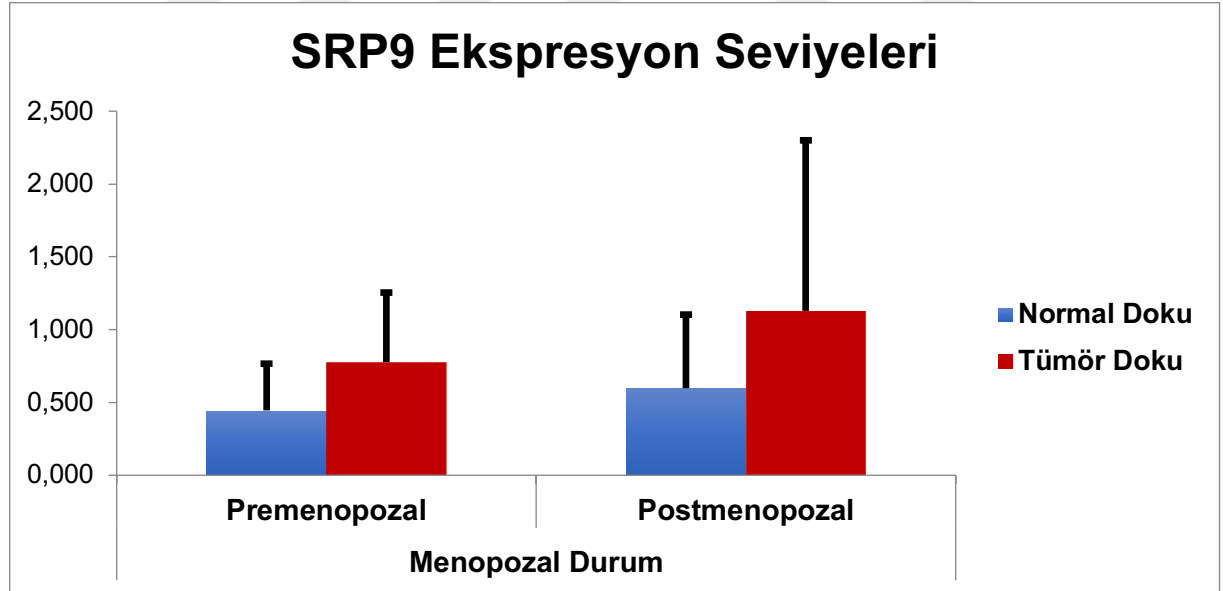
SRP9 ekspresyon düzeylerini hastaların premenopozal ve postmenopozal durumlarına göre iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,611$) hem de tümör dokusunda ($p=0,597$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri hem premenopozal ($p=0,029$) ve postmenopozal ($p=0,007$) gruplarda normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 4-4: Menopoz Durumlarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Menopozal Durum	Premenopozal	0,446±0,320	0,527	0,776±0,478	0,759	0,029**
	Postmenopozal	0,598±0,505	0,507	1,129±1,171	0,793	0,007*
p#		0,611		0,597		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



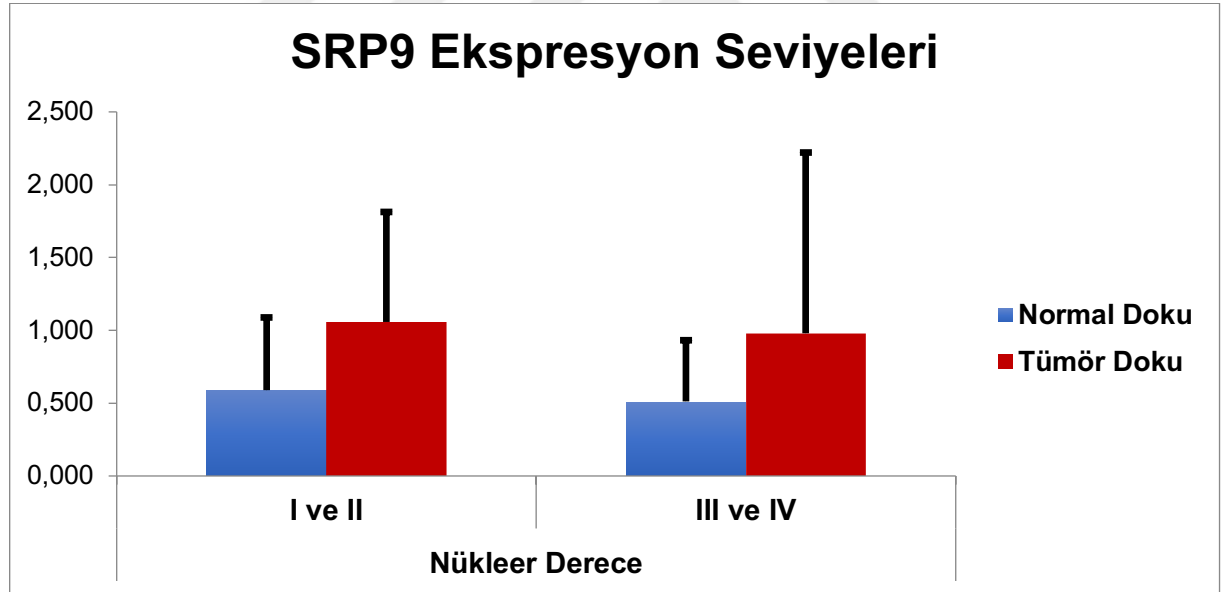
SRP9 ekspresyon düzeylerini hastaların Nükleer Derece I-II ve III durumlarına göre ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,720$) hem de tümör dokusunda ($p=0,309$) ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri Nükleer Derece I ve II ($p=0,025$) ve Nükleer Derece III ($p=0,013$) gruplarında normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 4-5: Nükleer Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

SRP9 Ekspresyon Seviyeleri						
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Nükleer Derece	I ve II	0,589±0,499	0,507	1,058±0,755	1,113	0,025**
	III	0,512±0,420	0,509	0,980±1,241	0,704	0,013*
	p#	0,720		0,309		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



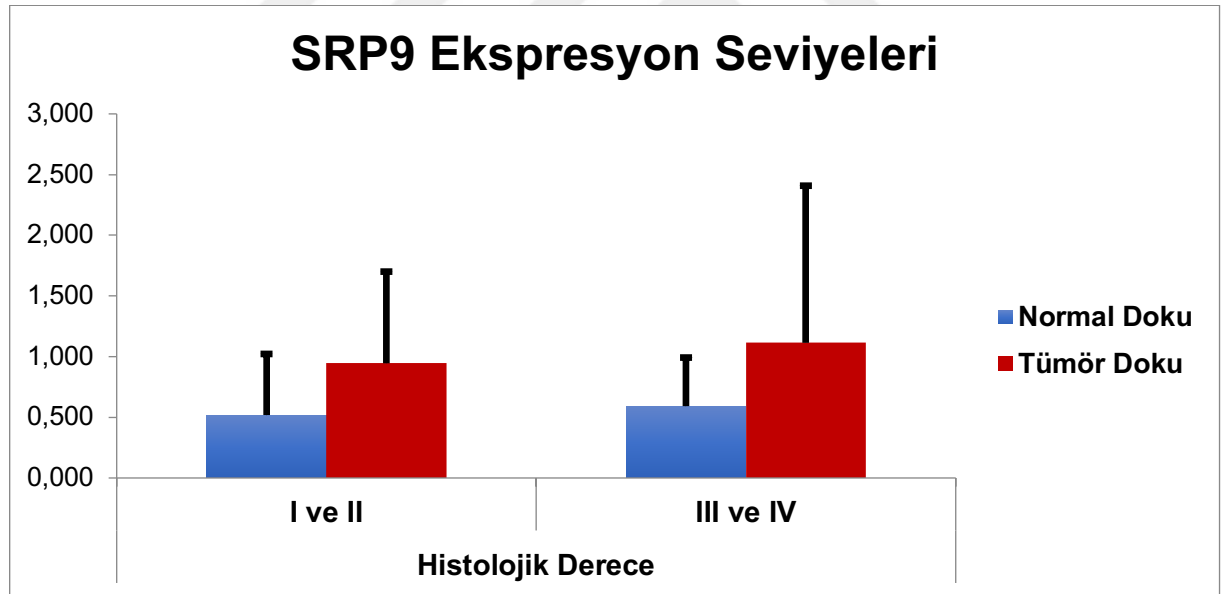
SRP9 ekspresyon düzeylerini hastaların Histolojik Derece I-II ve III durumlarına göre ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,414$) hem de tümör dokusunda ($p=0,820$) ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri Histolojik Derece I-II ($p=0,022$) ve Histolojik Derece III ($p=0,026$) gruplarında normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 4-6: Histolojik Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

SRP9 Ekspresyon Seviyeleri						
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Histolojik Derece	I ve II	0,519±0,503	0,454	0,945±0,756	0,643	0,022**
	III	0,592±0,400	0,617	1,114±1,295	0,833	0,026*
p#		0,414		0,820		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



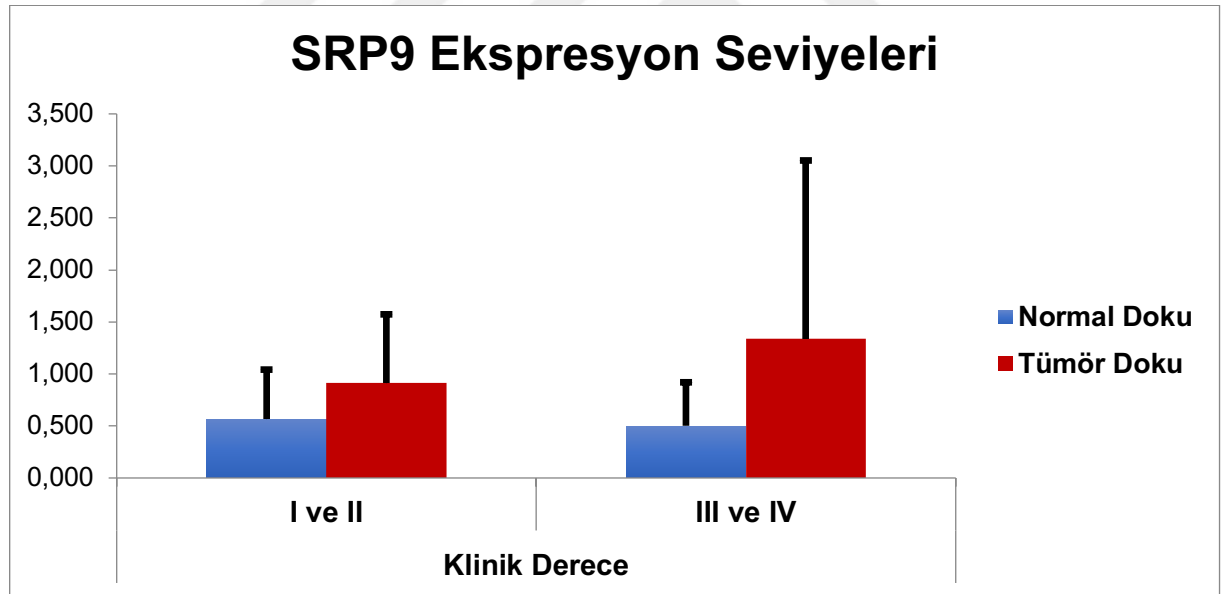
SRP9 ekspresyon düzeylerini hastaların Klinik Derece I-II ve III-IV durumlarına göre ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,617$) hem de tümör dokusunda ($0,896$) ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri Klinik Derece I-II ($p=0,015$) ve Klinik Derece III-IV ($p=0,036$) normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi.

Tablo 4-7: Klinik Derece Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Klinik Derece	I ve II	0,519±0,503	0,454	0,945±0,756	0,643	0,015**
	III ve IV	0,592±0,400	0,617	1,114±1,295	0,833	0,036*
	p#	0,617		0,896		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



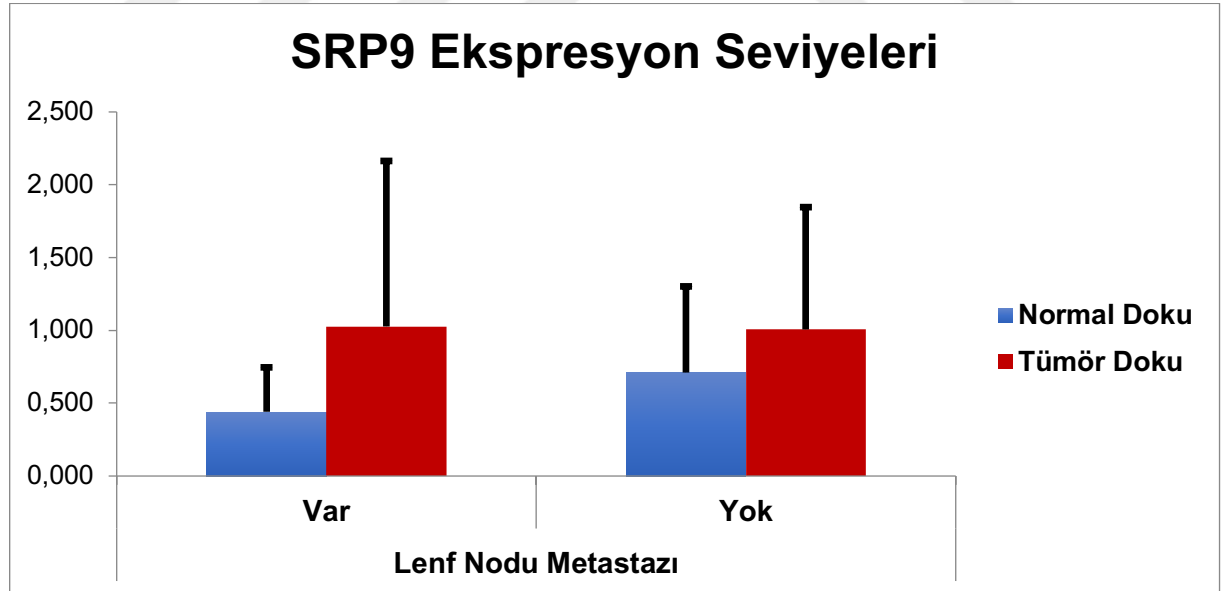
SRP9 ekspresyon düzeylerini lenf nodu metastazı olan hastalar ve lenf nodu metastazı olmayan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,116$) hem de tümör dokusunda ($p=0,954$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi lenf nodu metastazı olan hastalarda ($p=0,001$) normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda ($p=0,235$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-8: Lenf Nodu Metastazı Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Lenf Nodu Metastazı	Var	0,441±0,305	0,444	1,027±1,137	0,764	<0,001*
	Yok	0,711±0,592	0,677	1,007±0,840	0,755	0,235**
p#		0,116		0,954		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



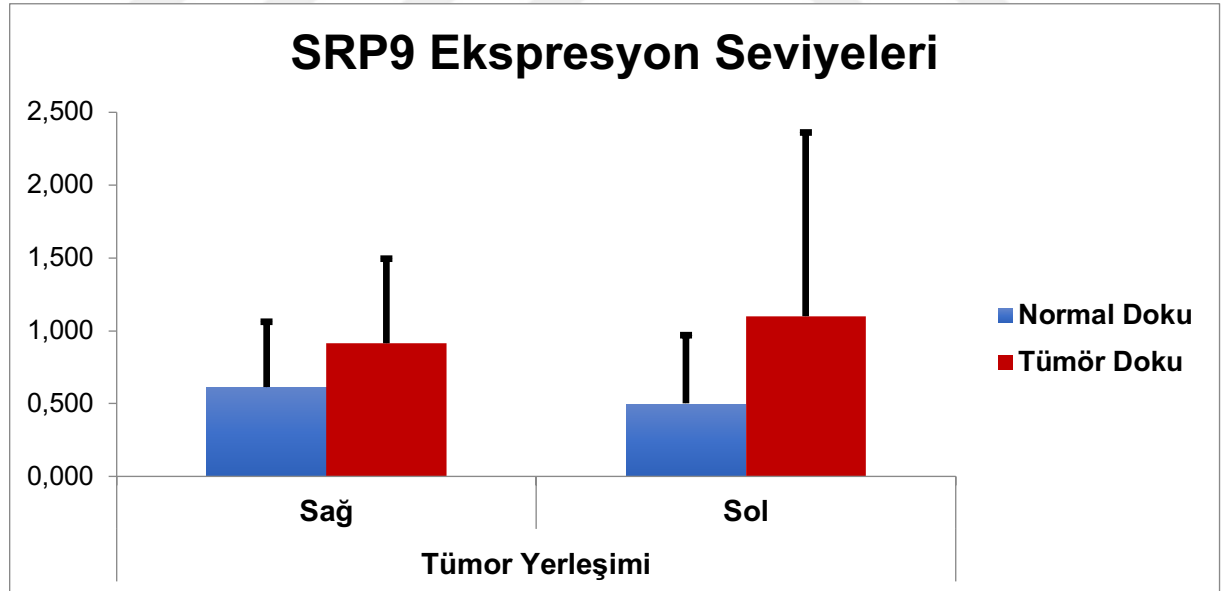
SRP9 ekspresyon düzeylerini tümör yerleşimi sol olan hastalar ve tümör yerleşimi sağ olan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,323$) hem de tümör dokusunda ($p=0,909$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi tümör yerleşimi sol olan hastalarda ($p=0,004$) normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Tümör yerleşimi sağ olan hastalarda ($p=0,142$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-9: Tümör Yerleşimi Sağ Sol Hastaların SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Tümör Yerleşimi	Sağ	0,614±0,448	0,615	0,914±0,581	0,704	0,142**
	Sol	0,502±0,468	0,432	1,100±1,262	0,833	0,004*
p#		0,323		0,909		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



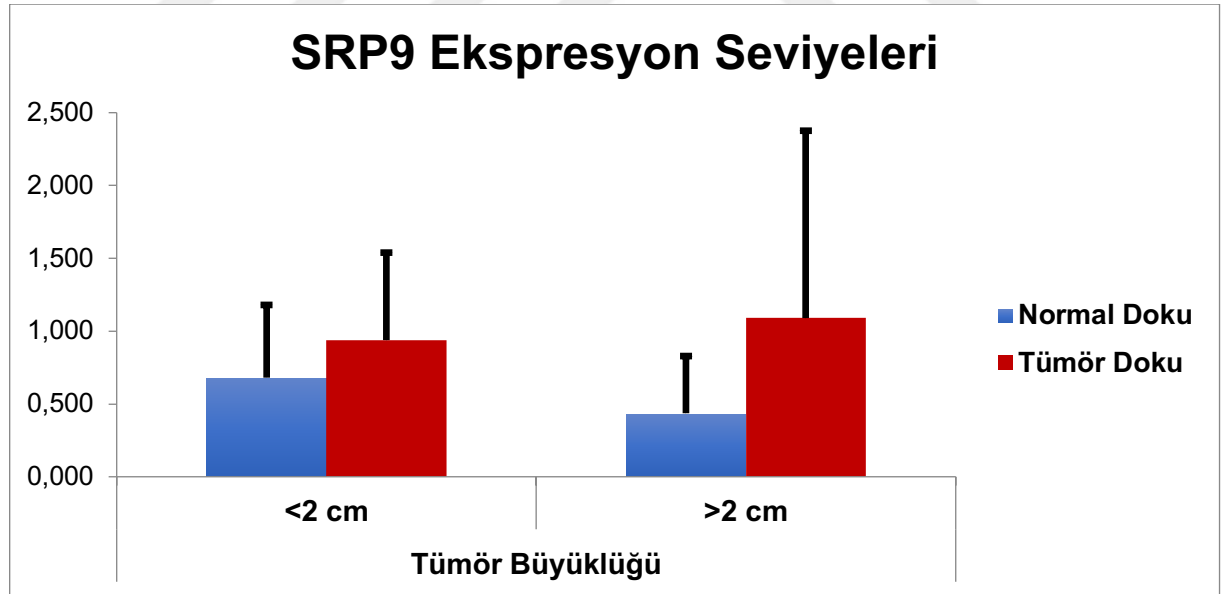
SRP9 ekspresyon düzeylerini hastaların tümör büyüklüğü >2 cm ve <2 durumlarına göre iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda (p=0,067) hem de tümör dokusunda (p=0,509) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi tümör büyüklüğü >2 cm (p=0,003) normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Tümör büyüklüğü <2 hastalarda (p=0,133) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-10: Tümör Büyüklüğü Gruplarında SRP9 normal ve tümör doku ekspresyon seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Tümör Büyüklüğü	<2 cm	0,680±0,499	0,653	0,938±0,601	0,764	0,133**
	>2 cm	0,436±0,393	0,421	1,090±1,287	0,637	0,003*
p#		0,067		0,509		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



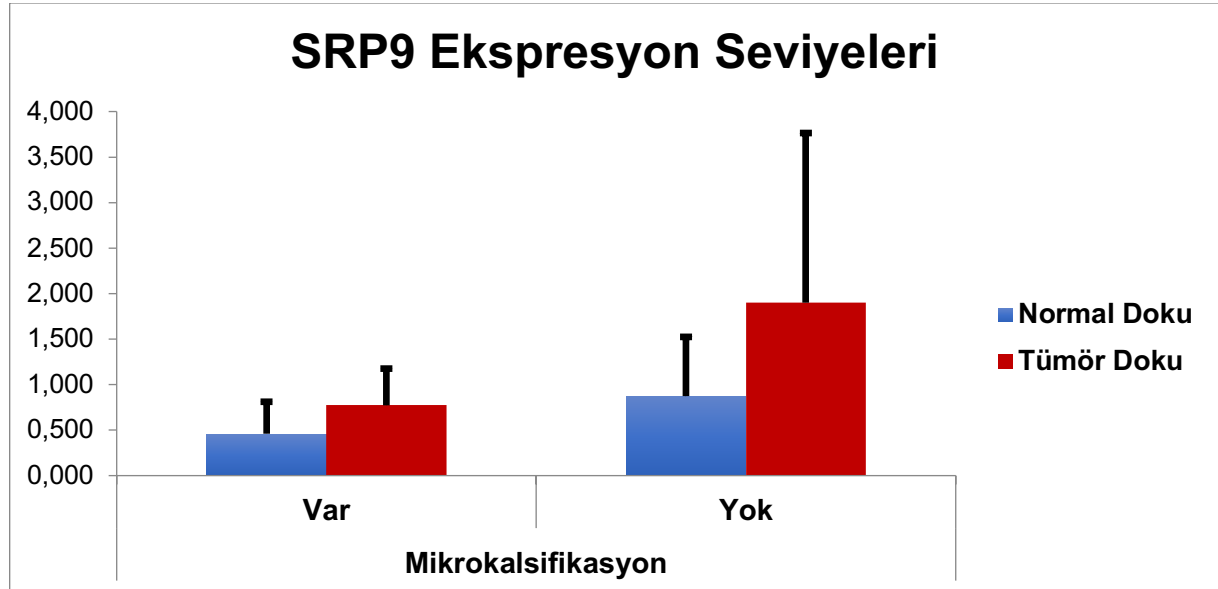
SRP9 ekspresyon düzeylerini mikrokalsifikasyon olan hastalar ve mikrokalsifikasyon olmayan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,106$) hem de tümör dokusunda ($p=0,227$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri mikrokalsifikasyon olan hasta ($p=0,001$) gruplarında normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Mikrokalsifikasyon olmayan hastalarda ($p=0,181$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-11: Mikrokalsifikasyon Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Mikrokalsifikasyon	Var	0,460±0,351	0,464	0,772±0,404	0,755	0,001**
	Yok	0,874±0,651	0,667	1,900±1,864	1,099	0,181**
p#		0,106		0,227		

**Paired t Test #Mann Whitney U Testi



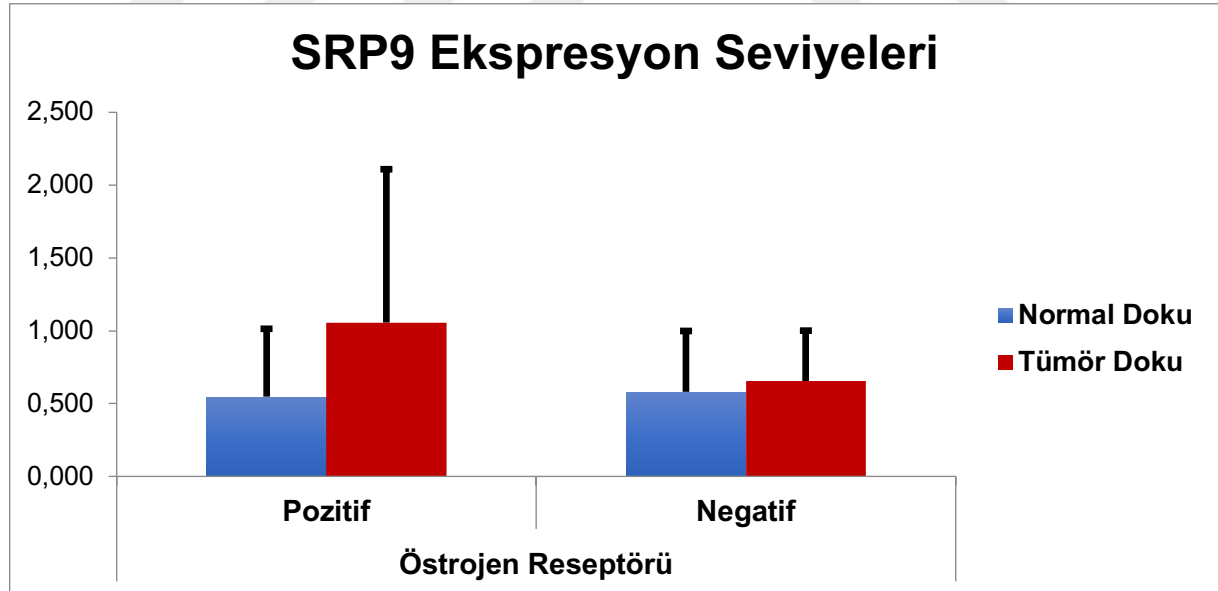
SRP9 ekspresyon düzeylerini östrojen reseptörü pozitif olan hastalar ve östrojen reseptörü negatif olan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,674$) hem de tümör dokusunda ($p=0,539$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri östrojen reseptörü pozitif olan hasta grubunda ($p=0,001$) normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Östrojen reseptörü negatif hastalarda ($p=0,593$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-12: Östrojen Reseptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Östrojen Reseptörü	Pozitif	0,548±0,466	0,476	1,056±1,053	0,755	0,001*
	Negatif	0,581±0,418	0,636	0,654±0,346	0,764	0,593*
p#		0,674		0,539		

*Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



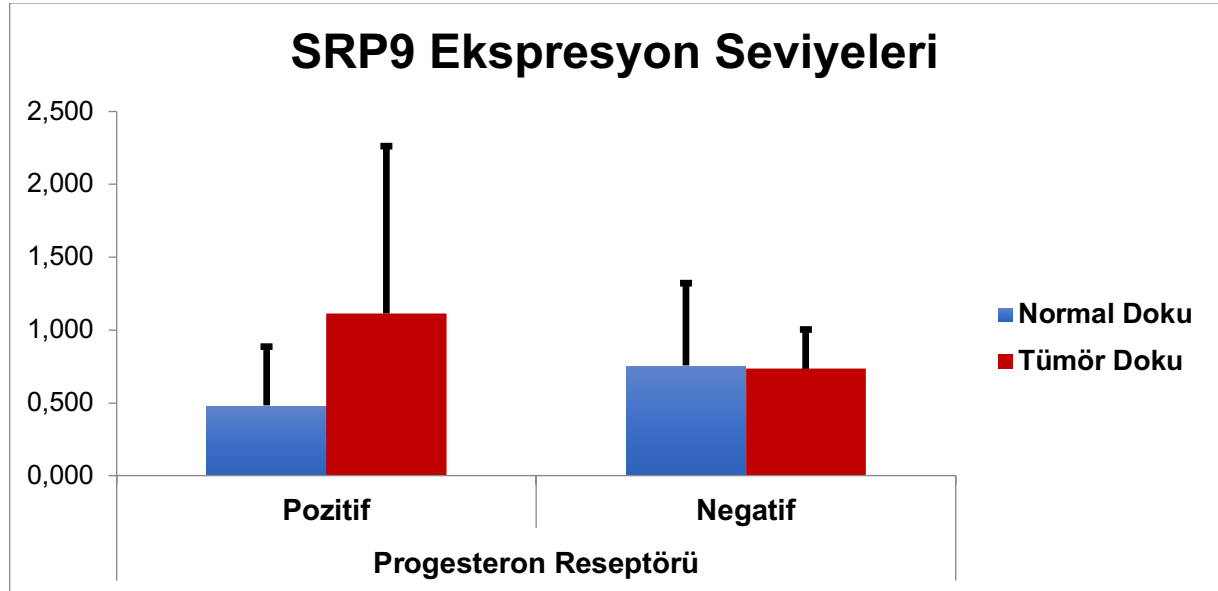
SRP9 ekspresyon düzeylerini progesteron reseptörü pozitif olan hastalar ve progesteron reseptörü negatif olan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,151$) hem de tümör dokusunda ($p=0,459$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri progesteron reseptörü pozitif olan hasta ($p=0,001$) gruplarında normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. Progesteron reseptörü negatif hastalarda ($p=0,484$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-13: Progesteron Reseptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Progesteron Reseptörü	Pozitif	0,482±0,404	0,454	1,114±1,148	0,828	<0,001*
	Negatif	0,756±0,565	0,642	0,733±0,270	0,707	0,484*
	p [#]	0,151		0,459		

*Wilcoxon Test [#]Mann Whitney U Testi



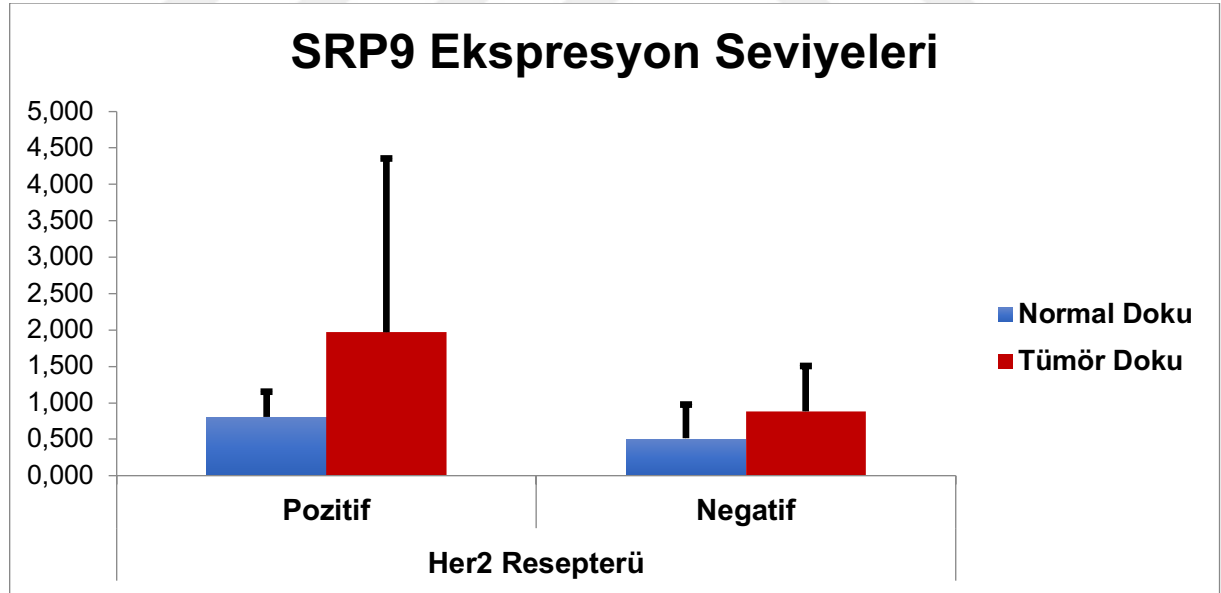
SRP9 ekspresyon düzeylerini HER2 Reseptörü negatif olan hastalar ve HER2 Reseptörü pozitif olan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,171$) hem de tümör dokusunda ($p=0,393$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmediğini tespit ettik.

Diğer yandan normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri HER2 Reseptörü negatif olan hasta ($p=0,004$) gruplarında normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. HER2 Reseptörü pozitif hastalarda ($p=0,144$) normal ve tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4-14: Her2 Reseptörü Gruplarında SRP9 Normal ve Tümör Doku Ekspresyon Seviyeleri

		SRP9 Ekspresyon Seviyeleri				
		Normal Doku		Tümör Doku		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
HER2 Reseptörü	Pozitif	0,807±0,346	0,802	1,969±2,387	0,848	0,144*
	Negatif	0,514±0,462	0,470	0,883±0,624	0,704	0,004**
	p#	0,171		0,393		

**Paired t Test *Wilcoxon Test #Mann Whitney U Testi



5. TARTIŞMA

Proteinlerin doğru lokalizasyonlara hedeflenmesi tüm canlı organizmalar için önemli bir süreçtir, çünkü farklı yerlerde çalışan proteinler esas olarak sitoplazmada sentezlenir. Bu çok basamaklı süreçte, proteinlerin doğru hedefine ulaşmadan önce doğru moleküller ile etkileşime girmeleri gerekir. Bu süreçlerin ana bileşenlerinden biri sinyal tanıma partikülü (SRP) ve sekretuar (Sec) kompleksidir⁶⁵. SRP, bir multiprotein-RNA kompleksi olup evrim sırasında iyi korunmuş, küçük ribonükleoprotein partiküllerinden biridir. Ökaryotik SRP; 9, 14, 19, 54, 68 ve 72 kDa'lık kütlelere sahip proteinlerden ve 300 nükleotid 7S RNA molekülünden oluşur⁵. SRP'nin korunmuş bir yapıya sahip olması çalışma mekanizmasının anlaşılabilmesi için sadece insan değil farklı organizmalarında kullanılabilmesinin yolunu açmıştır. Renu Tuteja ve ark'larının *P.falciparum* ile yaptıkları çalışma, SRP ve mekanizmasını anlamamız açısından bize ışık tutmuştur⁶⁶. Bu çalışma bize göstermektedir ki SRP9 ve SRP14' ün oluşturduğu heterodimer yapı kotranslasyonel hedeflenmede önemli bir rol oynamaktadır.

Bu bulgular bizim çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da SRP9 ekspresyonunu tümör dokusunda artmış olarak bulduk. Bu bulgular SRP9'un artmış ekspresyonunun kanser fizyopatogenezinde rolü olduğunu destekler niteliktedir.

Rho ve arkadaşları kolorektal adenokarsinomlu ve akciğer kanserli olgularda PSB7, PRDX1 ve SRP9'un protein düzeyinde ekspresyonlarını incelemişler ayrıca immunohistokimya metodu ile SRP9 proteininin incelenen dokuların hücrelerinde spesifik lokalizasyonlarını da araştırmışlardır. Bizim çalışmamızda kullandığımız Western blot tekniği kullanılarak yapılan protein ekspresyon çalışmalarında, SRP9 protein ekspresyonunun kolorektal adenokarsinomlu ve akciğer kanserli olguların tümörlü dokularında normal dokularına kıyasla artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular kanser fizyopatolojisinde SRP9'un etkin rol oynadığını kanıtlar niteliktedir. Rho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma PSB7, PRDX1 ve SRP9'un artmış protein ifadesinin neoplastik kolon kanseri hücreleri ile sınırlı olduğunu ve mezenkimal hücreler veya damarlar gibi primer tümör dokusunun diğer bileşenlerinde görülmediğini ifade etmişlerdir

Ayrıca subsellüler düzeyde yapılan incelemelerde, PSB7'nin hem sitoplazmik hem de nükleer kompartmanlarda artmış olduğu görülürken, PRDX1 ve SRP9'un aşırı ekspresyonun çoğunlukla sitoplazmik kompartmanda olduğu belirtilmiştir. Rho ve arkadaşlarının çalışmada tespit edilen kolorektal kanserli dokuların hücrelerindeki SRP9 artmış ekspresyonunun özellikle sitoplazmada görülmesi SRP9'un intrasitoplazmik görevlerinin kanser fizyopatolojinde etkin olduğunu doğrular niteliktedir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışma da dahil olmak üzere, farklı kanser türlerindeki artmış SRP9 protein düzeyleri, bu proteinin kanser dokularında yüksek düzeyde eksprese edildiğini ancak kanser türlerine spesifik olmadığını göstermektedir. Bu durum SRP9'un meme kanserine spesifik bir biyomarkır olarak kullanımını kısıtlayabilmektedir.

Meme kanserindeki klinik ve moleküler bulgular hastanın durumu ve hastalığın gidişatı ile ilgili bize bilgi vermektedir. Hastalık ile ilgili bilgi veren bulgular ve hastalık sürecini etkileyen faktörler; lenf nodu durumu, tümör boyutu ve östrojen / progesteron reseptörü (ER / PR) durumunu, histolojik derecesi, klinik evre, lenfovasküler invazyon varlığı, hastanın yaşı ve etnik köken yer almaktadır⁶⁷. Bunların yanında son zamanlarda hastalıkla ilişkili birçok moleküler biyomarkırlar da tespit edilmiştir.

Bu prognostik belirteçler arasından özellikle erken evre meme kanseri olan hastalar için en önemli gösterge, aksiller lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğudur. Ayrıca, ilgili aksiller lenf nodu sayısı ile hastalık sağkalımı arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ortaya koyan birçok araştırma bulunmaktadır⁶⁸. Fisher ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, aksiller lenf nodu negatif olan hastalar için 5 yıllık sağkalım % 82.8 iken, lenf nodu pozitif olan hastalarda tutulan lenf nodu sayısı ile orantılı olmakla birlikte 5 yıllık sağkalım oranı % 28.4'e düşmektedir⁶⁹. Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı nedeniyle opere edilen 32 hastaya aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve bu hastalardan 19'unda (%59,4) lenf nodu metastazı saptanmış iken 13 hastada (%40,6) lenf nodu metastazı görülmemiştir. Lenf nodu metastazı olan hastaların SRP9 tümör doku ekspresyon seviyeleri ortalaması normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p < 0,001$), lenf nodu metastazı olmayan hastaların normal ve tümör doku SRP9 ekspresyon seviyeleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,235$). Bu parametreler ışığında kanser dokusunda SRP9 ifadesindeki artışın lenf nodu metastazı riskinde artışla örtüştüğü ve kötü

prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği görülmektedir ancak bu konuda daha geniş hasta gruplarında araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Tümör boyutunda artış, aksiller lenf nodlarının varlığı ve sayısında artış ile ilişkilidir. Meme kanseri evrelemesinde kullanılan TNM sistemine göre artan T evresi hastalık evresinde artışa neden olur. TNM evrelemesinde; primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir. Bizim çalışmamızda meme kanseri nedeniyle cerrahi olarak eksize edilen dokunun patolojik incelemesi sonucu tümör boyutu belirlenmiştir.⁷⁰ Yaptığımız istatistik verilerinin sonuçlarına göre tümör büyüklüğü >2 cm olan hastaların SRP9 tümör doku ifade seviyeleri ortalaması normal dokuya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken (p=0,003), tümör boyutu <2 cm olan hastaların normal ve tümör doku SRP9 ekspresyon seviyeleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,133). Ancak tümör büyüklüğü >2 ve <2 olan hastaların da normal ve tümör doku SRP9 ekspresyon seviyeleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Bu bulgular neticesinde >2cm üzerindeki tümöral dokularda normal dokuya göre artmış SRP9 ekspresyonu, bu proteinin ekspresyonunun tümör büyüklüğü ile orantılı olarak artabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte tümör büyüklüğü >2 ve <2 olan hastaların da normal ve tümör doku SRP9 ekspresyon seviyeleri arasında fark saptanamaması bu bulguların prognostik faktör olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Bu konuda bir yargıya varabilmek için daha çok sayıda hasta ile çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kanser gelişiminde karmaşık sinyal yolları rol oynar.⁷¹ Kanserogenez sürecinde bazı genlerde genetik ve epigenetik değişimler gerçekleşir.⁷² Protoonkogenlerde aktive edici mutasyonlar, tümör baskılayıcı genlerde inaktive edici mutasyonlar meydana gelmektedir.⁷² Östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ve HER2 sinyalizasyonu normal meme bezi gelişimini ve meme kanser gelişimi ile ilgili sinyal yolları arasında yer alır. HER2 tirozin kinaz glikoproteinini kodlayan protoonkogendir. Meme kanseri patogenezinde önemli rol oynar. HER2' nin fazla ekspresyonu kötü prognostik bir parametredir. Ayrıca invaziv meme karsinomunda ER ve PR'lerinin varlığı hem prognostik hem de prediktif değere sahiptir. ER, hem membran östrojen reseptörleri hem de nükleer östrojen reseptörlerinden oluşur.⁷³⁻⁷⁶ Hem ER α hem de ER β reseptörlerine ligand bağlanması, hedef genlerin ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan etkiye yol açar. Meme kanser hücreleri yüksek

ER α ve düşük ER β ekspresyonuna sahiptir. Bu iki tip nükleer hormon reseptörü, ligand bağlanması üzerine homodimer veya heterodimer yapı oluşturur ve ER'lerin ana işlevi olan transkripsiyonel düzenleme için hücre çekirdeğine geçerler. Östrojen etkisini bu reseptörler sayesinde gerçekleştirir. ER α 'nın fazla ekspresyonu, meme kanserinde bilinen iyi bir prediktif faktördür. ER β 'nin prognostik önemi bilinmemektedir. PR'ü fazla ekspresyonu fonksiyonel durumu gösterir ve tümör ER negatif olsa dahi ER yolunun intakt olduğunun göstergesidir. ER durumu diğer iyi prognostik faktörler ile ilişki göstermektedir. ER pozitif hastalar adjuvan ve palyatif hormonal tedaviden yarar görmektedir. ER pozitifliği primer ve metastatik meme kanserlerinde %45-65 oranında mevcuttur. Bu tümörlerin prognozu iyi olup hormonal tedaviye daha iyi cevap vermektedirler. Çalışmamızda östrojen reseptörü pozitif olan hastaların normal ve tümör dokularındaki SRP9 protein ekspresyon düzeyleri kıyaslandığında, tümör dokusundaki SRP9 ekspresyon seviyeleri normal dokuya göre istatistiksel olarak yüksek olarak tespit edilmiştir (p=0,001). Östrojen Reseptörü negatif olan hastaların normal ve tümör doku SRP9 ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,593). Aynı bulgular hem PR pozitifliği ve negatifliği hem de HER2 pozitifliği ve negatifliği durumlarında da tespit edilmiştir. İstatistik sonuçlarımız ER, PR ve HER2' deki pozitiflik ve negatiflik değişkenlik faktörü temelinde SRP9 protein ifadesinin prognostik değere sahip olmadığını fakat her üç parametre açısından pozitiflik durumunda SRP9 ekspresyonunun normal doku ve tümör dokusunu ayırt etmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Meme kanseri en sık menopoza çevresindeki kadınlarda görülür. 45 yaşın altındaki kadınlarda anlamlı olarak daha az görülür. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve menopoza kadar her 10 yılda bir ikiye katlanır. Yüksek düzeyde endojen östrojen seviyesinin meme kanseri insidansının yükselmesine katkısı olan iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu nedenle endojen östrojene maruz kalınan sürenin daha uzun olduğu mensturasyonu erken başlayan ve menopoza geç giren kadınlarda meme kanseri görülme riski artar. Bizim çalışmamızda hem normal dokularda hem de tümör dokularında <50 yaş ve \geq 50 yaş grupları arasında SRP9 ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bununla beraber, tümör dokularındaki ekspresyon düzeyleri her iki grupta da normal dokuya göre yüksekti. Aynı bulgular premenopozal ve postmenopozal grupları arasında da tespit edildi. Bu sonuçlar

meme kanseri hastalarında SRP9 ekspresyonunun yaştan ve hastanın menopozal durumundan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Memede kalsifikasyonun morfolojisi, dağılımı ve zaman içerisindeki değişikliğinin gözlemlenmesi meme kanseri açısından önemli bir bulgudur. Kalsifikasyon bulgusunda şüpheli bir durum varsa ise bu durum genel olarak malignite habercisidir. Bu durumlarda biyopsi yapılarak kalsifikasyonun etiyojisine karar verilir. Benign ve malign ayrımında en önemli faktör kalsifikasyon morfolojisidir⁷⁷. Bizim çalışmamızda SRP9 ekspresyon düzeylerini mikrokalsifikasyon olan hastalar ve mikrokalsifikasyon olmayan hastalar olarak iki gruba ayırdığımızda hem normal dokuda ($p=0,106$) hem de tümör dokusunda ($p=0,227$) SRP9 ekspresyon seviyelerinin değişmediğini tespit ettik. Diğer yandan mikrokalsifikasyonu olan hastalarda tümör dokusu SRP9 ekspresyon düzeyleri ($p=0,001$) normal dokuya kıyasla yüksek olarak tespit edildi. SRP9'un tümörlü dokularda artış göstermesi ve bu bulgunun kötü prognostik faktör olarak mikrokalsifikasyon oluşum riski ile paralellik göstermesi, bulgularımızı destekleyen bir ilişkidir.

Çalışmamızın sonuçları, SRP9 protein ekspresyonunun tümöral dokudaki artışının meme kanserinde kötü prognoz olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. SRP9 proteininin meme kanserindeki ekspresyon artış bulgusunu anlayabilmemiz için farklı moleküler yöntemler kullanılarak SRP9 ve ilişkili moleküllerin meme kanser patogenezindeki rollerinin açığa çıkartılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca meme kanser dokusunda ER bağlı protein ekspresyonunda artışı ifade eden SRP9 ekspresyon artışının, serbest ribozomal protein sentezi ile ilgili proteinlerde de görülüp görülmediğinin araştırılması ilginç olabilir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):31-42.
3. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000;321(7261):624-8.
4. Nagai K, Oubridge C, Kuglstatter A, et al. Structure, function and evolution of the signal recognition particle. *EMBO J.* 2003;22(14):3479-3485.
5. Gundelfinger ED, Krause E, Melli M, et al. The organization of the 7SL RNA in the signal recognition particle. *Nucleic Acids Res.* 1983;11(21):7363-74.
6. Keenan RJ, Freymann DM, Stroud RM, Walter P. The signal recognition particle. *Annu Rev Biochem.* 2001;70:755-775.
7. Birse DEA, Kapp U, Strub K, Cusack S, Aberg A. The crystal structure of the signal recognition particle Alu RNA binding heterodimer, SRP9/14. *EMBO J.* 1997;16(13):3757-3766.
8. Özmen V. *Meme Hastalıkları Kitabı.* 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012.
9. Moore K, Persaud T. *The Developing Human: Clinically Oriented Embriology.* 6th ed. London: Saunders; 1998.
10. Junqueira L, Carneiro J, Kelley R. *Basic Histology.* 7th ed. London: Prentice-Hall International; 1992.
11. Tarhan R. Meme Anatomisi.
<http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-anatomisi/>.
12. Yıldırım M. *Topografik Anatomi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
13. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 11 th ed. Saunders Elsevier; 2006.
14. Ganong W. *Review of Medical Physiology.* 21st ed. London: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J*

- Clin.* 2005;55(2):74-108.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
 17. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ; 2017.
<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014>
 18. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
 19. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(3):409-22.
 20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001;358(9291):1389-99.
 21. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9472):1727-41.
 22. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, et al. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1097-1104.
 23. Degenim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2671-7.
 24. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):157-162.
 25. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):21-32.
 26. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer.* 2007;96(7):1139-1146.
 27. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(8):711-718.
 28. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for

- breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(6):347-71.
29. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(2):301-8.
 30. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(1):29-37.
 31. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):293-299.
 32. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception.* 1999;59(1 Suppl):25S-28S.
 33. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32.
 34. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. *World Health Organization classification of tumours of the breast.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press 2012.
 35. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96.
 36. Silverstein MJ. The Van Nuys Breast Center: the first free-standing multidisciplinary breast center. *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9(2):159-175.
 37. Lagios MD, Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ: dilemma or denouement. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):e218-9; author reply e220.
 38. James E. *Neoplastic Diseases: A Textbook on Tumors.* 1st ed. Philadelphia; WD Saunders 1919.
 39. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer.* 1978;42(2):737-769.
 40. Tavassoli F, Deville P, eds. *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon, France: IARC Press;2003
 41. Walker R. Rosen's Breast Pathology. *J Clin Pathol.* 1997;50(12):1036.
 42. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1982;6(2):149-161.

43. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
44. Tuncel E. *Klinik Radyoloji.* 2.Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi; 2011.
45. Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları.
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/485-meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html>.
46. Hulka BS. Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res.* 1996;395:159-174.
47. Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(6):770-780.
48. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106.
49. Alberts B, Johnson A. *Molecular Biology of The Cell.* 6th ed. New York: Garland Science; 2015.
50. Walter P, Johnson AE. Signal sequence recognition and protein targeting to the endoplasmic reticulum membrane. *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:87-119.
51. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, et al. *Molecular Cell Biology.* 8th ed. New York: Macmillan Learning; 2016.
52. Cooper G, Hausman R. *The Cell A Molecular Approach.* 4th ed. Boston: Sinauer Associates; 2007.
53. Lutcke H. Signal recognition particle (SRP), a ubiquitous initiator of protein translocation. *Eur J Biochem.* 1995;228(3):531-550.
54. SRP9 Kromozomal Lokasyonu
<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SRP9&keywords=srp9>
55. Siegel V, Walter P. Elongation arrest is not a prerequisite for secretory protein translocation across the microsomal membrane. *J Cell Biol.* 1985;100(6):1913-1921.
56. Signal recognition particle 9 kDa protein.
<https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#human/proteinDetails/P49458/projects>.

57. Gold MP, Fresco JR. A Role for the Mutagenic DNA Self-Catalyzed Depurination Mechanism in the Evolution of 7SL-Derived RNAs. *J Mol Evol.* 2017;85(3-4):84-98.
58. Walter P, Blobel G. Purification of a membrane-associated protein complex required for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(12):7112-7116.
59. Gold MP, Fresco JR. A Role for the Mutagenic DNA Self-Catalyzed Depurination Mechanism in the Evolution of 7SL-Derived RNAs. *J Mol Evol.* 2017;85(3-4):84-98.
60. Walter P, Blobel G. Signal recognition particle contains a 7S RNA essential for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Nature.* 1982;299(5885):691-698.
61. Weichenrieder O, Wild K, Strub K, Cusack S. Structure and assembly of the Alu domain of the mammalian signal recognition particle. *Nature.* 2000;408(6809):167-173.
62. Boeke JD. LINEs and Alus--the polyA connection. *Nat Genet.* 1997;16(1):6-7.
63. Sarrowa J, Chang DY, Maraia RJ. The decline in human Alu retroposition was accompanied by an asymmetric decrease in SRP9/14 binding to dimeric Alu RNA and increased expression of small cytoplasmic Alu RNA. *Mol Cell Biol.* 1997;17(3):1144-1151.
64. Walter P, Blobel G. Disassembly and reconstitution of signal recognition particle. *Cell.* 1983;34(2):525-533.
65. Tuteja R. Unraveling the components of protein translocation pathway in human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Arch Biochem Biophys.* 2007;467(2):249-60.
66. Zwieb C, van Nues RW, Rosenblad MA, Brown JD, Samuelsson T. A nomenclature for all signal recognition particle RNAs. *RNA.* 2005;11(1):7-13.
67. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):606-616.
68. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol.* 1989;5(2):102-110.

69. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-1557.
70. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-187.
71. Hunter T. The age of crosstalk: phosphorylation, ubiquitination, and beyond. *Mol Cell*. 2007;28(5):730-738.
72. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(4).
73. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell*. 1987;51(6):941-951.
74. Osborne CK, Schiff R, Fuqua SA, Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12 Suppl):4338s-4342s; discussion 4411s-4412s.
75. Renoir J-M, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):449-465.
76. Cheskis BJ, Greger JG, Nagpal S, Freedman LP. Signaling by estrogens. *J Cell Physiol*. 2007;213(3):610-617.
77. Wilkinson L, Thomas V, Sharma N. Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy. *Br J Radiol*. 2016;90(1069):20160594.

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en fazla gözlenen ve kanser ilişkili ölümlerin en önde gelen nedenleri arasında yer alır. Çevresel, hormonal, sosyo-biyolojik, psikolojik ve genetik gibi faktörler kanser oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri ile ilişkili genlerdeki mutasyonların yanısıra, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel modifikasyonların da meme kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. İnsan genomundaki genlerin bir kısmı transkribe olduğu halde translasyona uğramaz. Protein kodlayan ve kodlamayan RNA' larda çeşitli post-transkripsiyonel modifikasyonlar gerçekleşir. Bu post-transkripsiyonel modifikasyonlar arasında RNA düzenlenmesi çok önemli yer tutar. RNA düzenlenmesinin farklı tipleri mevcuttur fakat en iyi karakterize edilen ve en sık gözlenen RNA düzenlemesi, çift zincir RNA bölgelerindeki Adenozinin İnozine dönüşümüdür. Bu dönüşümde, ADAR (Adenosine Deaminase Acting on RNA) enzimleri görev almaktadır. Hücresel mekanizmaları etkileyecek düzeyde modifikasyonlara neden olan ADAR gen ekspresyonları çeşitli kanser dokularında incelenmiş ve önemli değişiklikler saptanmıştır. Bu doğrultuda, bu değişimlerin ADAR' ın substratları (SRP9) üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır.

Bu mekanizma proteinlerin hatalı modifikasyonuna ve yanlış katlanmasına engel olur. Çalışmanın amacı, meme kanseri dokusunda SRP9 ekspresyon düzeyini tespit etmek, ayrıca bu protein düzeyinin hastaların klinik bulguları ile olan bağlantısını araştırmaktır. Bu çalışmanın sonuçlarının meme kanseri patogenezinde post-transkripsiyonel modifikasyonların önemini ortaya çıkartacağı umulmaktadır.

Bu çalışma için sizden ameliyatınız sırasında cerrahınız tarafından alınacak olan dokudan 20-100 mg parça kullanılacaktır. Alınacak olan bu doku laboratuvarımızda çalışılacaktır.

Kabul etmeniz halinde katılacağınız bu çalışma bir araştırmadır. Araştırmanın amacı hastalığınızın gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülen proteinlerin ifadesindeki değişiklikleri tespit etmektir. Gönüllü olarak sizin araştırmaya üzerinde herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Araştırma boyunca sizden maddi katkı talebi olmayacaktır. Sizin için herhangi bir rahatsızlık veya risk oluşturmayacak bu çalışma, kısa dönemde size fayda da sağlamayacaktır. Ancak uzun dönemde hastalığın gelişiminin daha iyi anlaşılabilmesi ve alternatif tedavi geliştirebilmek için çalışma önemlidir.

Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlı olup araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Reddetmeniz halinde yararınıza engel ya da cezai bir durum ortaya çıkmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşabilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır.

Siz veya yasal temsilciniz bilgilendirmiş olur formu imzalamakla bunu kabul etmiş olacaksınız. Ayrıca kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar da gizli tutulacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirecek bir bilgi söz konusu olduğunda siz veya yasal temsilcinize derhal haber verilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiye 0212 414 30 00-22659 telefon numarasından ulaşabilirsiniz.

Hasta olur formundaki tüm açıklamaları okudum, dinledim, anladım, istediğim soruları sordum ve cevapları aldım. Bu klinik araştırmaya gönüllü olarak hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
İleride yapılacak tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Hasta/Hasta yakını adı, soyadı İmza Tarih

Açıklama yapan araştırmacı adı, soyadı İmza Tarih

Olur alma işlemine tanık olan kişinin adı, soyadı İmza Tarih

6. ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 08/06/2017-216670



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Yüks.Lis.Öğr. Gizem
ERDOĞAN'nın etik kurul kararı
A-30

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 18.05.2017 tarihli, 18873 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr. Mehmet GÜVEN**'nin danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğr.Gizem ERDOĞAN**'nın yürüttüğünde **Doç.Dr. Canan KELTEN** ve **Op.Dr.Fadime Didem TRABULUS**'un yardımcılıklarında " **Meme Kanseri Dokusunda SRP9 Protein Ekspresyonunun İncelenmesi**" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **06 Haziran 2017** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN
Bölüm Başkanı

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BELMNP0P>

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A-30	Tarih: 06 Haziran 2017
	Prof.Dr. Mehmet GÜVEN'nin danışmanlığında Yüksek Lisans Öğr.Gizem ERDOĞAN'nın yürütücülüğünde Doç.Dr. Canan KELTEN ve Op.Dr.Fadime Didem TRABULUS'un yardımcılıklarında yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.)	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)	İç Hastalıkları Hematoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN	Kardiyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Öner SÜZER	Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nurten Uzun ADATEPE	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakkı Oktay SEYMEN	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Pervin Sutaş BOZKURT	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülten DİNÇ	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Zeynep Hande TURNA	İç Hastalıkları Medikal Onkoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu NİYZOĞLU	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

GİRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU	
ETİK KURULUN ADI	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Dokusunda SRP9 Protein Ekspresyonunun İncelenmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Biyolog Gizem Erdoğan		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mehmet Güven		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji ve Genetik		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı-Protein Laboratuvarı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerleşkesi-Cerrahpaşa-Fatih-İstanbul 34098-Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>	YANDAL UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>
	YÜKSEK LİSANS TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	<input type="checkbox"/> Anket çalışması <input type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma <input type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması <input type="checkbox"/> DİĞER <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DİĞER				Açıklama:

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MEME KANSERİ DOKUSUNDA SRP9 PROTEİN EKSPRESYONUNUN İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
2	www.thejournalofbreasthealth.com İnternet Kaynağı	<%1
3	www.deuhyoedergi.org İnternet Kaynağı	<%1
4	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	kanser.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.hasekidergisi.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Tümay Aydoğan, Ethem Cakcak, Osman Şimşek, Ethem Erginöz, Fatih Aydoğan, Sami Hatipoğlu, Selin Kapan. "The effect of current environmental risk factors on breast cancer", Bakirkoy Tıp Dergisi / Medical Journal of	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Gizem	Soyadı	Erdoğan
Doğ.Yeri	Bakırköy/İstanbul	Doğ.Tar.	22.07.1993
Uyruğu	TC	TCKim No	37831133706
Email	gzmerdgnnn@gmail.com	Tel	555 596 66 29

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Abant İzzet Baysal Üniversitesi	2016
Lise	Recep Güngör Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Biyolog	ATQ Biyoteknoloji	2018-
2.	Biyolog	Genova	2018
3.	Biyolog	BioDPC	2017-2018

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		77

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Keman

