



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**GİGANTOMASTİ NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARIN SERUM VE
PATOLOJİ ÖRNEKLERİNDE VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

AHMET AŞÇIOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Osman Enver AYDIN

AYDIN-2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRUKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**GİGANTOMASTİ NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARIN SERUM VE
PATOLOJİ ÖRNEKLERİNDE VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

AHMET AŞÇIOĞLU

DANIŞMAN

Doç. Dr. Osman Enver AYDIN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından TPF-19044 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve uzmanlık eğitimimde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağım kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Osman Enver AYDIN'a, uzmanlık eğitimimin en başından beri gerek akademik, gerek sosyal hayatta her türlü desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Nazan ŞAHİN SİVRİOĞLU'na, cerrahi beceri ve ön görüşü sayesinde bana katkılarından dolayı Doç. Dr. Heval SELMAN ÖZKAN'a ve uzun yıllardır abi arkadaş ilişkisinde olduğum Dr. Öğrt. Üyesi Ender CEYLAN'a;

Ayrıca maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen, beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve bu hayattaki en büyük şansım olan aileme;

Hayat neşesi ile bana her zaman destek olan sevgili eşim Gizem AŞÇIOĞLU'na

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma;

Ve 'Hayatta en hakiki mürşit, ilimdir.' diyerek hiç bir ayet, hiçbir dogma, hiçbir donmuş ve kalıplaşmış kural olmadan ilim ve akıl ışığından ayrılmadan bilim yapıyor olmamızı sağlayan Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ahmet AŞÇIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Dokusunun Genel Özellikleri.....	3
2.2. İdeal Meme Pozisyonu	3
2.3. Meme Fizyolojisi	5
2.4. Meme Dokusunun Gelişimi.....	6
2.4.1. Prenatal Dönemde Meme Dokusu	8
2.4.2. Yenidoğan Döneminde Meme Dokusu	8
2.4.3. Pubertal Dönemde Meme Dokusu	9
2.5. Meme Gelişiminin Düzenlenmesi.....	10
2.6. Meme Parankimi	10
2.7. Memenin Vasküler ve Lenfatik Ağı.....	11
2.7.1. Arteriel Dolaşım.....	11
2.7.2. Venöz Dolaşım.....	12
2.7.3. Lenfatik Drenaj	13
2.8. Memenin İnnervasyonu.....	14
2.9. Gigantomasti.....	15
2.10. Meme Küçültme Ameliyatları Endikasyonları	16
2.11. Yağ Dokusu Hakkında Genel Bilgiler.....	17
2.12. Adipositokinler (Adipokinler)	18

2.13. Visfatin (PBEF).....	19
2.13.1. Visfatin Hakkında Genel Bilgiler.....	19
2.13.2. Visfatin'in Kimyasal Yapısı	20
2.13.3. Visfatin Metabolizması.....	20
2.13.4. Visfatin'in Fizyolojik ve Patolojik Etkileri	21
2.13.5. Visfatin'in Glukoz Metabolizmasına Olan Etkisi	21
2.13.6. Visfatin ve Kanser	22
2.13.7. Vasküler İnflamasyon ve Aterosklerozdaki Rolü	23
2.13.8. Visfatin ve Hipertansiyon	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. İstatistiksel Method	26
3.1.1. Metod.....	26
3.1.2. Sonuçlar	27
4. BULGULAR.....	29
4.1. Katılımcıların Kişisel Özellikleri.....	29
5. TARTIŞMA.....	32
5.1. Serum Visfatin Değerleri.....	33
5.2. Serum Visfatin Düzeyleri ve Bireylerin Beden Kitle İndeksi Arasındaki İlişki.....	33
5.3. Serum Visfatin Düzeyleri, Bireylerin Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki	34
5.4. Serum Visfatin Düzeyleri ve Bireylerin Meme Büyüklüğü Arasındaki İlişki	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
ÖZET	39
SUMMARY	41
KAYNAKLAR.....	43

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Visfatin Değerleri ve Patolojik Süreçler	23
Tablo II. Demografik veriler ve Visfatin değerleri.....	27
Tablo III. Serum visfatin düzeyleri ve BKİ için Pearson korelasyon verileri.....	27
Tablo IV. Gigantomasti Sınıflaması	36



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. İdeal Memenin Antropometrik Ölçümleri.....	4
Şekil 2. Meme Ptosis Sınıflaması.....	4
Şekil 3. Memenin Arteriel Sistemi	12
Şekil 4. Memenin Venöz Sistemi	13
Şekil 5. Memenin Lenfatik Sistemi	14
Şekil 6. Memenin İnnervasyonu.....	15
Şekil 7. BKİ ve Visfatin değeri dağılım grafiği	28
Şekil 8. Visfatin ve BKİ'nin çalışma ve kontrol gurubunda karşılaştırması	30

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BKİ	: Beden Kütle İndeksi
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-10	: İnterlökin-10
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
kDa	: Kilodalton
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NAK	: Meme Başı Areola Kompleksi
PBEF	: Pre B hücre koloni artırıcı faktör
SIRT-1	: sirtuin-1
TNF-α	: Tumor Nekroz Factor-alfa

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adipoz doku adipositokin olarak adlandırılan birçok biyoaktif hormon üretmekte ve salgılamaktadır. Biyoaktif hormonların beslenmenin düzenlenmesi, insülin duyarlılığı, inflamasyon, immün sistem regülasyonu ve homeostaz gibi lokal ve sistemik etkileri mevcuttur (1,2). Ayrıca yaşlanma, ateroskleroz, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite gibi birçok patolojik aşamada pro-inflamatuar, proliferatif, antiapoptotik, immünosupresif ve pro-anjiyogenik süreçlerle ilişkilidir (3).

Visfatin ilk kez 1994 yılında lenfositlerden salgılanan, sitokin benzeri moleküller aranırken keşfedilmiş ve Pre-B hücre koloni artırıcı faktör olarak isimlendirilmiştir (4). İlerleyen yıllarda başka hücrelerden de salgılandığı gözlenmiş ve etkileri derinlemesine araştırılmış. 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından visceral adipoz dokudan üretildiği için “visfatin” adı verilmiştir (5). Adipositokinlerin bir kısmı adipositlerden, bir kısmı ise preadiposit, makrofaj, lenfosit, fibroblast, endotel hücreleri, gibi adipoz dokunun stromalvasküler elemanları tarafından sentezlenmekte ve diğer endokrin ve parakrin etkili maddeler gibi adipokin/adipositokin sınıfında yer almaktadır. Visfatinin, aynı zamanda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamaktaki, nikotinamidden, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir (6,7,8).

Visfatin / NAMPT’ın, hücre içi (Intracellular NAMPT-iNAMPT) ve hücre dışı (Extracellular- NAMPT- eNAMPT) olarak iki formu bilinmektedir.

Ekstrasellüler formu, hem adipoz dokudan hem de pek çok farklı hücre tipi tarafından sentezlenerek ekstrasellüler alana salınır ve en önemli kaynağı hücre parçalanması sonucunda hücre dışı ortama salınan hücre içi formudur (9).

Visfatinin, diyabetes mellitus, yaşlanma, ateroskleroz, obezite kardiyak hipertrofi, otoimmün hastalıklar gibi pek çok patolojik süreçte, pro-inflamatuar, proliferatif, anti-apoptotik, immünosupresif, pro-anjiyogenik özellikleri ile etkin rol üstlendiği şimdiye kadar bir takım çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Visfatin, etkileri genelde hedef hücrelerde, bölünme, apoptozis baskılanması ve hipertrofi gibi organ büyümesine yöneliktir. Visfatin hedef hücrelerinin hemen hepsi

normal meme dokusunda da bulunduğu, adipogenezde rol alması ve metabolik olarak aktif olan visseral yağ kütlesi ile orantılı olarak miktarının artması nedeniyle çalışmamız için ilgi odağı olmuştur. Bu açıdan bakıldığında, günümüze kadar gigantomasti hastalarında serum visfatin düzeylerinin ve doku örneklerinde immünhistokimyasal incelemelerin karşılaştırmalı olarak incelendiği bir çalışma olmadığından ve visfatinin meme hipertrofisi etyopatogenezinde etkili olabileceği düşünülerek bu çalışma yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Kadınlarda meme büyüklüğü olarak adlandırılan gigantomasti etyolojisinde meme dokusunda östrojene verilen aşırı cevap, obezite ve genetik nedenlerin yer aldığı düşünülmektedir. Gigantomasti toplumda sık karşılaşılan ve önemli bir sağlık sorunu olup; hastalarda sırt, boyun ve omuz ağrıları, egzersiz intoleransı, postur bozuklukları, omuzlarda sutyen askı izi, meme altında dermatid, nefes darlığı, uyku problemleri ve psikolojik bozukluklar gibi birçok tıbbi soruna neden olmaktadır (11). Hastalar meme büyüklüğünden kaynaklı diğer medikal sorunlarının çözülmesinden memnun oldukları gibi, ayrıca memenin ameliyat sonrası estetik görünümünden de memnun kalırlar. Dolayısıyla pek çok kadın için meme küçültme ameliyatları hem olumsuz fonksiyonel özellikleri, hem de estetik kaygıları ortadan kaldıran etkili bir cerrahi işlemdir (12).

Bu güne kadar meme küçültme cerrahisi için birden çok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Wise tarafından 1956 yılında tanımlanan 'T Skar' tekniğinde periareolar, vertikal ve inframamarian alanlarda (IMF) kesiler yapılarak meme şekillendirilir (13). Lassus tarafından 1970 yıllarında tanımlanan 'Vertikal Skar' tekniği ise IMF hattaki ve lateral alanlardaki fleplerin kesişim noktasındaki doku ölümleri ve cilt nekrozunu azaltmayı planlamıştır (14,15,16). Pedikül bazlı meme küçültme prosedürlerinde hedeflenen ana amaç iyi bir projeksiyon ve güvenli bir pedikül olup Orlando ve Guthrie tarafından 1975 yılında tanımlanmış süperomedial pedikül bu amaçları yerine getirmede birçok tekniğe göre üstün olarak kabul edilmiştir (17,18)

2.1. Meme Dokusunun Genel Özellikleri

Meme parankimi, meme yağ ve gland dokuları ve meme cildi ideal memenin pozisyonu ve görünümünü için en önemli yapısal elemanlardır. Memenin yapısal elemanları dışında, memenin görünüm ve toraks duvarında yerleşimine etki eden diğer yapısal faktörler de kas-iskelet sistemidir.

2.2. İdeal Meme Pozisyonu

İdeal meme yapısı, kişinin vücut ölçülerine göre değişiklik gösterebilen kişiye özel bir konudur. Fakat memelerin simetrisi boyutları ve toraks ön duvarına yerleşim yeri için tanımlanmış kriterler mevcuttur. Bu kriterler; sternal çentik ile meme başı arasındaki

mesafenin klavikula orta hattı ile meme başı arasındaki mesafenin eşit olması ve 19 ila 21 santim sınırları arasında olmalıdır. Meme başı ile IMF arasındaki mesafe ise 5 ila 7 cm arasında olmalıdır. Kadınlarda her iki meme başı ile toraks orta hattı arasındaki mesafe ise eşit ve 9 ila 11 cm uzaklıkta olmalıdır (19,20) (Şekil-1).

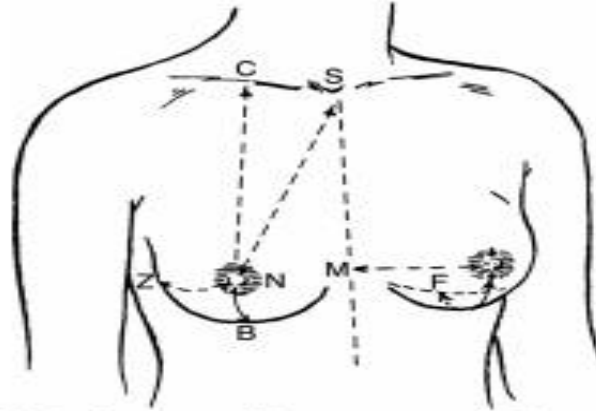
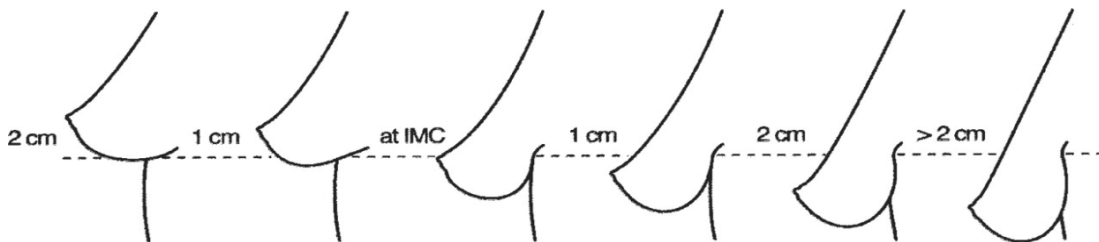


FIGURE 1. Anthropomorphic measurements. The standard anthropomorphic measurements of the breast are measured between these labeled landmarks: sternal notch (S), mid-clavicle (C), nipple (N), sternum (M), breast base (B), inframammary fold (F), and anterior axillary line (Z).

Şekil 1. İdeal Memenin Antropometrik Ölçümleri (19)

Doğal meme şekli ve boyutları anatomik ve irksal faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Doğal ve ideal erişkin kadın memesi 3 ila 5 cm yüksekliğinde koni şeklinde ve 10 ila 12 cm taban çapına sahip olup, ağırlığı 150 ila 200gr arasındadır. Ancak çeşitli nedenlere bağlı olarak ağırlığı daha fazla olabilir ve bunda en önemli sebep obesite olarak saptanmıştır (21,22). Memenin toraks duvarındaki izdüşümleri non-pitotik şekildayken, yukarıda 2-3. kosta ile altta 7-8. kosta, medialde parasternal bölge ile lateralde ön aksiller çizgi arasında ve ortalama 2. ve 6. kostalar arasında, pektoral kasın üzerinde yer alır (23,24). Memenin ideal anatomik şekli konveks veya konkav olmamalı ve memenin en tepe noktası meme başı hizasına denk gelmeli ve meme başı, IMF hizasında yer almalıdır (Şekil-2).



Şekil 2. Meme Ptosis Sınıflaması (25)

Ancak meme de, diğer organlarda olduğu gibi dinamik bir sũreç içinde değişim gũsterir ve buna bağlı olarak zaman içinde bũyũklũđũ, şekli ve yerleşimi, hamilelik, kilo değişimleri, iatrojenik veya fizyolojik hormonal değişiklikler, yaşlanma veya gebelik gibi çok çeşitli nedenlerin etkisine bağlı olarak değişime uğrayabilir.

2.3. Meme Fizyolojisi

Kadınların meme dokusu doğumdan itibaren değişime açıktır ve hayatları boyunca menstrũel dũnem, laktasyon, gebelik ve menapoz dũnemlerinde meme dokusunda değişiklikler meydana gelir. Meme dokusunda gerçekleşen değişikliklerin birçoğunda hormonal kontrol mekanizmaları gũrev alır. Meme dokusunda meydana gelen hormonal değişikliklere bağlı patolojik ve fizyolojik değişikliklerin ayırt edilmesi ũnemlidir. Meme gelişiminde çok sayıda hormon etkilidir. Progesteron, ũstrojen, adrenal kortikoidler, insũlin, prolaktin, tiroksin ve bũyũme hormonu meme gelişiminde etkili hormonlardır (26,27) . Meme gelişimi hipofiz bezinin endokrin sistem ũzerinden etkisi ile olur. Memenin farklı gelişimsel fazları vardır. Doğumdan puberteye kadar geçen zaman meme gelişiminin birinci aşaması olarak değerlendirilir ve bu zaman içerisinde glandũler doku ve stromada artış gerçekleşir. Menstrũel siklus dũneminde ise duktus epiteli, asinuslarda ve stromal dokuda değişiklikler gerçekleşir. Menapoz dũnemi ise temelde atrofi ile seyreden sũretir. Menstrũel siklusta meydana gelen morfolojik değişiklikler beş dũnemde tanımlanır (26) .

Birinci dũnem olan menstũrel siklusun ilk gũnlerinde yani proliferasyon fazında memedeki sũt kanallarındaki epitelyal proliferasyondan yũksek dũzeyde ũstrojen sorumludur. Bu proliferasyona bağlı lũmenin daralması gerçekleşir. Proliferasyon fazında stromal doku çoğalması, fibroblast ve plazma hũcreleri miktarı artışı ile karakterizedir (26).

İkinci dũnem olan menstũrel siklusun follikũler fazında, meme dokusunda morfolojik olarak birbirinden farklı ũ tip hũcre gũzlenir. Biu hũcre tiplerinden olan myoepitelyal hũcreler en fazla bazal tabakada bulunur. Diğer bir tip olan epitelyal hũcreler ise A hũcreleridir ve bunlar kolumnar yapıdadır. Lũmeni saran yoğun bazal nũkleuslu, bazofilik stoplazmalı, yũksek dansitede ribonũkleik asit ve ribozom içeriğine sahiptir. Folikũler faz proliferatif faza kıyasla enflamatuar sũreler daha az gũzlenir (26).

Üçüncü dönem olan ovulasyon ile birlikte progesteron artmasına bağlı luteal faz başlar. Myoepitelyal hücrelerdeki glukojen artmasına bağlı hücresel şişme ve vakualizasyon tipik olarak bu dönemde gözlenir ayrıca lobüllerin hacimlerinde ve terminal kanal yapılarındaki artış da bu dönemde gözlenir.

Dördüncü dönem sekretuar faz olarak adlandırılır ve östrojen, progesteron ve prolaktin kontrolü altındadır. Bu hormonlar sayesinde alveoler hücre yapısında yağ içeriğinin artması görülür ve yine bu aşama östrojen aktivitesine bağlı olarak histaminin mikrosirkülasyon üzerindeki etkisiyle stromal su tutulumuna bağlı meme hacmi yaklaşık 15-30 ml artar. Progesteron etkisi ise lümen içerisindeki epitel hücrelerinden apokrin karakterde salgı sekresyonuna neden olur. Bu fazda stromal proliferasyon ve değişikliği bağlı olarak sıvı dolu alanlar ve venöz konjesyona bağlı ödemli doku oluşur.

Beşinci ve son dönem olan menstrüel siklusun 28. günden sonraki zaman ötrojen ve progesteronun geri çekilmesiyle bağlantılıdır. Apokrin tomurcuklanma biter ve stroma önceki yoğun haline geri döner.

Gebelikte meme epitelyal hücre farklılaşması ve çoğalması başlar. Lobuloalveolar yapılarda belirgin artma olur. Epitelyal büyümeye bağlı olarak stromal vaskülarizasyonun artması ve yağ hücreler tüketimi gelişir bunun için östrojen progesteron ve prolaktin dışında büyüme hormonu, adrenal kortikosteroidler ve insülin de gereklidir (26). Prolaktin sekresyonu hamilelik dönemi boyunca artar, ancak plasental seks steroidlerinden olan progesteron tarafından meme epiteli üzerine olan sekretuar etkisi antagonize edilir. (3,4) . Menopozla birlikte östrojende ve progesteronda azalma ve erkeklik seks hormonlarının göreceli olarak predominant hale gelmesi memenin glandüler, lobuler ve alveolar yapılarında atrofiye neden olur (26,27). Stromal vaskülarite ve hücreler sayısının azalmasına bağlı glandüler epitel regresyona uğrar. Postmenapozal dönemdeki memede dokusunda epitel ve stromanın yerini yağ dokusu alarak baskın hücre konumuna gelir.

2.4. Meme Dokusunun Gelişimi

Meme ön axiller hattan inguinal bölgeye uzanan çizgi boyunca, ventral ektodermin kalınlaşması sonucu gelişir. Ektoderm tabakasının kalınlaşması sonucu 4-5. interkostal aralık seviyesinde ve midklavikular hattın lateralinde yer alan nipple (meme

ucu) aynı zamanda midhumeral noktanın yaklaşık 2-3 cm inferioruna denk gelmektedir ve parankimal süt duktuslarının orifisleri meme ucuna açılır (26,27). Areola üzerinde apokrin ter bezleri, lanugo kılları, sebace glandlar ve Montgomery bezleri yer alır. Montgomery bezleri epidermis içindeki Morgani tüberküllerine drene olur ve bu bezler laktasyon sırasında emme işini kolaylaştırmak için areola ve meme başını nemli ve yağlı tutar (26). Areolanın kontraksiyonunu ve meme ucu tabanının sıkıştırılarak nipple ereksiyonu radial yönde uzanan düz kas fiberleri sayesinde olmaktadır (26). Areola dışındaki meme cildi ince az sayıda kıl folikülleri, erkin karakterde ter bezleri ve sebace glandlar içerir. Meme dokusu süperfisyal fasyanın her iki yaprağı arasında yer almaktadır, süperfisyal fasyanın yüzeyel ve derin yapıları aşağıda karın ön duvarındaki Cooper fasyası ile yukarıda ise servikal fasya ile devamlılık gösterir (26). Bu fasyanın derin tabakası daha gelişmiş ve kısmen pektoral kas fasyası üzerinde seyrederek altındaki pektoral kasın üzerini örter. Bu fasyasının pektoral adele üzerindeki kısmında derin tabakası ile göğüs duvarının pektoral kas fasyası arasında bir boşluk bulunur ve bu bursa sayesinde meme göğüs duvarı üzerinde sınırlı olarak hareket eder (28). Memenin Cooper ligamenti olarak adlandırılan asıcı ligamentler bağ dokunun fibröz kalınlaşmalarıdır ve süperfisyal fasyanın derin tabakasından meme üzerindeki cildin dermisine kadar uzanır. Bu asıcı bağlar memenin şeklini korunması için önemlidir ve meme dokusunu, pektoral kas fasyasına ve memeyi örten deriye sabitleyerek memenin göğüs ön duvarındaki şeklinin korunmasına destek olur (27,28). Memede adipoz doku ile birlikte nörovasküler, glandüler ve bağ dokusu da bulunmaktadır. Adipoz dokunun miktarı hastanın genetiği, yaşı, hormonal durumu, kilosuna bağlı olarak değişebilir. (28) .

Histolojik olarak memenin iki ana yapısı olup bunlardan biri parankim adı verilen ve salgılama sistemini oluşturan yapı diğeri ise stromal doku olarak adlandırılan ve parankim gelişimi için uygun çevreyi sağlayan yağ dokusudur. (29,30). Parankimal ve stromal sistemlerin gelişimi morfogenez ile başlar ancak pubertede hormonal uyarıların etkisi başlayana kadar durağandır, hormonal siklus başlayınca ise ilkel yapıların farklılaşması başlar (31,32).

2.4.1. Prenatal Dönemde Meme Dokusu

Prenatal dönemde meme gelişimi iki farklı gelişim aşaması gösterir; primer meme tomurcuğunun oluşması ve ilkel meme bezlerinin gelişimi (33). Prenatal dönemde memenin stromal ve parankimal gelişimi cinsiyetten bağımsız gerçekleşir.

İlk trimesterin sonunda, primitif meme tomurcukları, mezenkim tarafından salgılanan regülatör faktörlerin etkisinde mezenkime doğru büyümeye başlar (34) Primitif meme tomurcuğu büyüyerek dorsalden ventrale doğru yer değiştirir (33). Bu hücrel aşamada, primitif meme tomurcuğu stroma içinde genişlemeye devam ve kollajenöz mezenkim içirisinde fibroblast benzeri hücrel yapılarla sarılı hale gelir. Gebelikteki ilk trimesterin sonuna doğru dermise uzanan ve çevre dokulardan ayırt edilebilen meme tomurcuğu gözlenir (30).

İkinci trimester ile meme dokusunun parankimal ve stromal temel yapısı belirlenir. Bu dönemde yoğun fibrokonnektif dokulu stroma içinde iyi tanımlanabilen bir kanal yapısı belirir (31).

Termde ise meme çukurundan nipple yüzeyine açılan glandüler dokuda, laktifer bir kanal ve çevresinde yaklaşık 15 ila 20 adet glandüler bez oluşmuştur.

2.4.2. Yenidoğan Döneminde Meme Dokusu

İnfantın ilk yıllarındaki glandüler bezler 2 yaşından ergenliğe kadar olan dönemde sessiz kalır (35,36) Yenidoğandaki meme dokusu genellikle değişken volümlerde olmak üzere palpe edilebilir cinsiyetten bağımsızdır (37). İntrauterin hayatta yüksek olan maternal östrojen düzeyleri doğum ile birlikte düşer ve sonuç olarak yenidoğanda hipofiz bezini prolaktin üretmeye yönelik uyarır bu durum ise yenidoğanda fizyolojik olarak kabul edilen tek veya iki taraflı meme büyümesi veya süt salgılanmasına neden olur (38). Doğumdan kısa zaman sonra, nipple areola kompleksi (NAK), alttaki mezodermin çoğalmasıyla evert olur ve areola pigmentasyonunda artma görülür. NAK'de erektil dokuların gelişimi, meme ucunun uyarılara olan tepkisini artırır (39).

2.4.3. Pubertal Dönemde Meme Dokusu

Memenin cinseyete bağılı olarak farklı yapıda gelişimi puberte ile başlar. Puberte dönemindeki değişiklikler başta östrojenin etkisi olmak üzere diğere seks hormonlarının da etkisi altındadır (40). Puberte dönemindeki meme gelişim basamaklarınının gelişimi için en yaygın ve kabul gören sınıflama Tanner tarafından yapılmıştır. (41). Tanner sınıflamasındaki değişiklikler 5 farklı evrede sınıflandırılır.

Evre 1'de preadolesan dönem olarak kabul edilir, stromal veya parankimal gelişim olmaksızın sadece papillaların elevasyonu olur. Pubertal östrojenin meme gelişimine etkisi, hipofizdeki büyüme hormonu varlığına ve büyüme hormonunun, meme glandlarındaki insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) tetiklemesine bağılıdır (42).

Evre 2'de meme tomurcuğunun belirginleşmesi, meme ucunun olan nipple yükselmesi ve meme dokusu ve areola çapının genişleyerek büyümesi olur (41). Bu gelişmeler etnik köken, bireylerin yaşadığı coğrafya, hormonal siklusların başlangıcı ve buna bağılı olarak ergenliğin başlangıcı gibi faktörlere bağılı olarak değişiklik gösterir (43).

Evre 3 'de meme dokusunun ve areolananın giderek büyümesini kapsar ve yaklaşık kadın bireylerde 12-13 yaşlarında görülür (41,43).

Evre 4'de özellikle meme ucu areola kompleksinde olan genişleme ve meme konturunda belirginleşme ile karakteristiktir ve kadın bireylerde 13-14 yaşlarında görülür (41,43).

Evre 5 meme kontüründe en belirgin farkın görüldüğü evredir ve bu aşama yaklaşık 15 yaşındaki kadın bireylerde görülür (41). Nipple areola kompleksindeki (NAK) en belirgin çap ve meme volümündeki en belirgin artış, Tanner evre 3 ve 5 arasındaki dönemde görülür (44).

Pubertal gelişim sırasında östrojenin uyarıcı etkisi altında stromal ve parankimal değişiklikler olur önce stromanın yağ ve fibröz bağ dokusundaki artış olur bunu takiben duktal sistem (45). Duktal luminal hücreler ve süt salgı kanalları bu dönemdeki dış hücre katmanı olan myoepitelyal hücreler ve iç hücre katmanı olan luminal hücrelerden oluşur (29). Duktal uzamayla birlikte meme dokusunda yeni kan damarları, fibroblastlar ve

immün sistem hücreleri ile birlikte yağ dokusu ile dolar ve tüm bu yapı stromal komponent olarak adlandırılır (46). Bu duktal sistemin gelişim uzaması ise östrojen ve progesteronun etkisi ile olmaktadır (45).

Lobüller gelişimde 4 farklı lobül tipi vardır (39). Tip 1 lobül, salgı fonksiyonu olan alveol hücreler kümesinde sonlanan kısa bir terminal kanaldan meydana gelir. Tip2, tip3 ve tip4 lobül artan miktarda alveol ve farklı dallanma paterni gösteren terminal kanallar içerir (39). Doğum yapmamış kadın bireylerin meme dokusunda baskın olan tip 1 lobül iken tip 4 lobül yalnızca gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlarda gözlenir (47,48).

2.5. Meme Gelişiminin Düzenlenmesi

Memedeki epitelyal yapılar mezenkimal ve stromal hücreler pubertal dönemde dahil olmak üzere meme gelişiminden sorumludur (47,49). Mezenkimal yapıların hücre göçünü ve epitelyal hücre adhezyonunu stimüle edici özellikleri olduğu gösterilmiştir. Mezenkim ve parankimin etkileşimi meme dokusu gelişiminin her aşamasında gözlenir. Süt duktuslarının gelişimi fetal dolaşımdaki plasental hormonlar ile indüklenir. Progesteron, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-1), büyüme hormonu, östrojen, prolaktin, adrenal hormonların etkisi tam olarak açıklanamazda prenatal ve pubertal meme gelişiminde yer alırlar (50,51). Bu hormonların hepsinin meme dokusunda reseptörleri vardır ve etkilerini bu reseptörler üzerinden gösterir, ayrıca Erb-B2 gibi bazı regülatör reseptörler de hem duktal yapıları hem de duktal dallanmayı etkilediği gibi bcl-2 reseptörünün de prenatal ve infant meme dokusunda apoptozu inhibe ederek etki ettiği gösterilmiştir (52, 53, 54).

2.6. Meme Parankimi

Memede gland dokusu, yağ dokusu ile iç içedir, parankimal yapılardan olan glandlar çok sayıda lobülün meydana getirdiği ve yaklaşık 20-25 adet lobdan oluşur. Loblar arasındaki duktuslar birleşerek sütün depolandığı glanddan duktal sistem ile bağlantılı olan ve 20 adet primer laktifer duktusu oluşturarak nipple ucuna açılır. Parankimal yapılardan olan gland dokusunun esas görevi postpartum dönemde süt üretimidir. Parankimal yapıların bir diğeri olan yağ dokusu meme hacminin yaklaşık %50 ile %70'ini oluşturur. Yaşlanma ile parankimal yapılardan esas olarak gland dokusunda

gerileme olur ve yağ doksu göreceli olarak artar. Buna bağlı olarak yaşlı bireylerdeki memelere daha pitotik ve daha yumuşaktır.

Parankimal dokular yüzeysel ve derin olarak iki fasya yaprağı tarafından desteklenmektedir. Yüzeysel fasya yaprağı cildin dermal tabakasını da tutan Scarpa fasyasının devamıdır. Derin fasya yaprağı ise, infra mamarian folda (İMF) olan 6. kosta seviyesinde ayrılır. Memede derin fasya yaprağı ile birlikte paralel olarak 5.kosta seviyesinde üçüncü bir fasyal septum vardır. Bu septum memeyi üst ve alt olmak üzere ikiye ayırır. Bu septum yaprağı pektoral fasyadan orjin alır ve NAK'e kadar uzanır. Bu septumun süperiorundan torakoakromial ve lateral torasik arterin perfore dallarından beslenen vasküler bir ağ vardır. İinferiorunda ise interkostal arterlerden gelen perforatörler vardır. Cooper bağı, derin ve yüzeysel faysal yapraklar arasında uzanan asıcı fibröz kalınlaşmalar olup meme dokusunu göğüs ön duvarına sabitleyerek meme şeklinin korunmasını sağlar (27,28). Meme dokusundaki pitozisin nedeni ise fibröz kalınlaşmalardaki bu destek yapıda oluşan zayıflamaya bağlıdır. Meme dinamikleri kilo, yaş, hamilelik gibi faktörlerin etkisi sonucu değişir ve fibrö yapının desteği azalması sonucu benzer şekilde aşırı kilo alımı sonucu meme cildi ve özellikle NAK memenin hacmini destekleyemez ve kaçınılmaz sonuç olarak memede şekil kaybı ve pitozis gelişir.

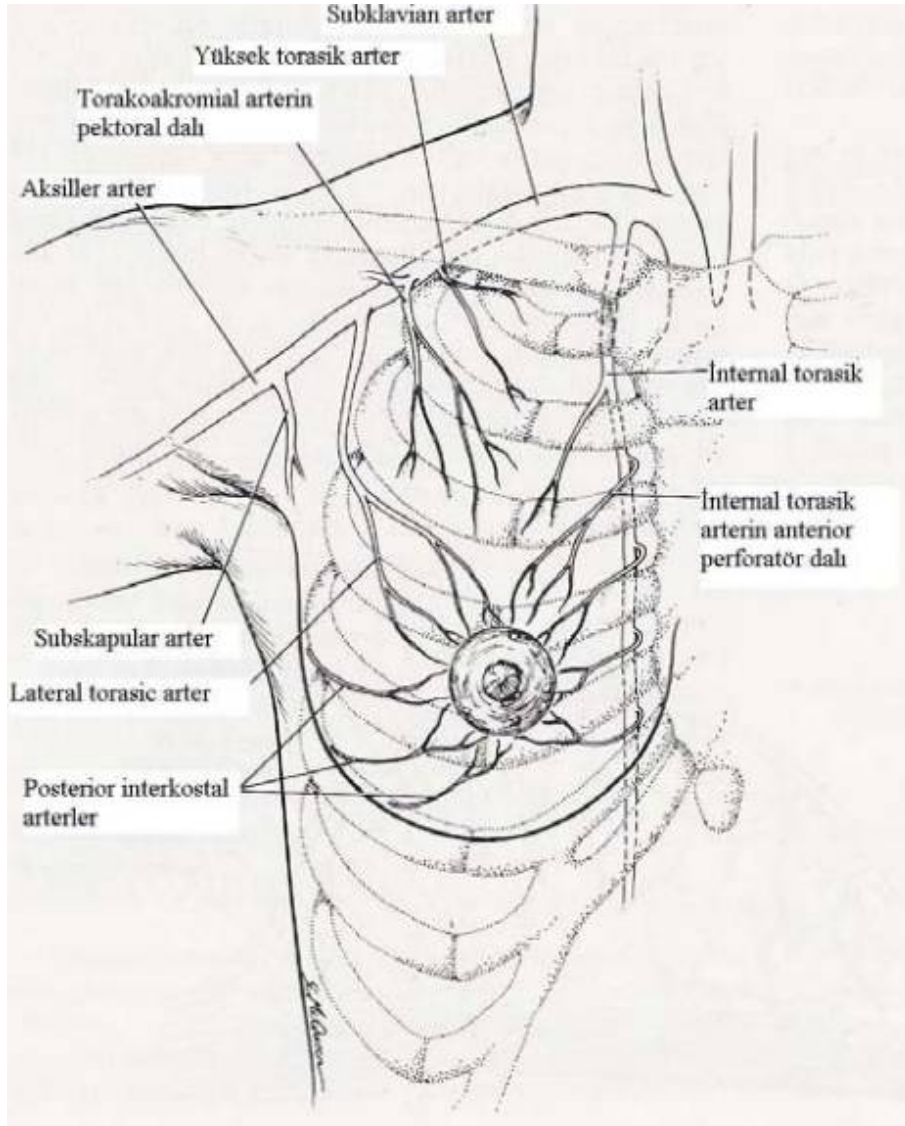
2.7. Memenin Vasküler ve Lenfatik Ağı

Meme dokusunu besleyen ana arter olan internal mammarian arter dışında interkostal arterler ve lateral torasik arter sistemi de vardır (55,56). Venöz drenaj sistemi arteriel anatomik dağılım paternine benzer şekilde dağılarak yüzeysel ve derin venöz sistem şeklinde ikiye ayrılır. Lenfatik drenaj ise aksiller, internaltorasik, posterior interkostal ve kutanöz olmak üzere dört ana lenfatik yol ile olur.

2.7.1. Arteriel Dolaşım

Meme dokusu göğüs duvarını besleyen arterlerin perforatörlerinden beslenir ve ana arteri internal mamariyel arter ve perforatörleridir. Diğer arterler ise 5. ila 6. interkostal aralıktan çıkan anterolateral interkostal perforatörleri, lateral torasik arter perforatörleri, serratus anterior kasını besleyen damar perforatörleri ve torakoakromiyal arterin perforatörleridir (55,56). Meme dokusunun laterali 3. İla 6. interkostallerden gelen arterler

aracılığıyla beslenirken inferioru ve meme başının beslenmesi medial interkostal perforatörler aracılığıyla olur (56).

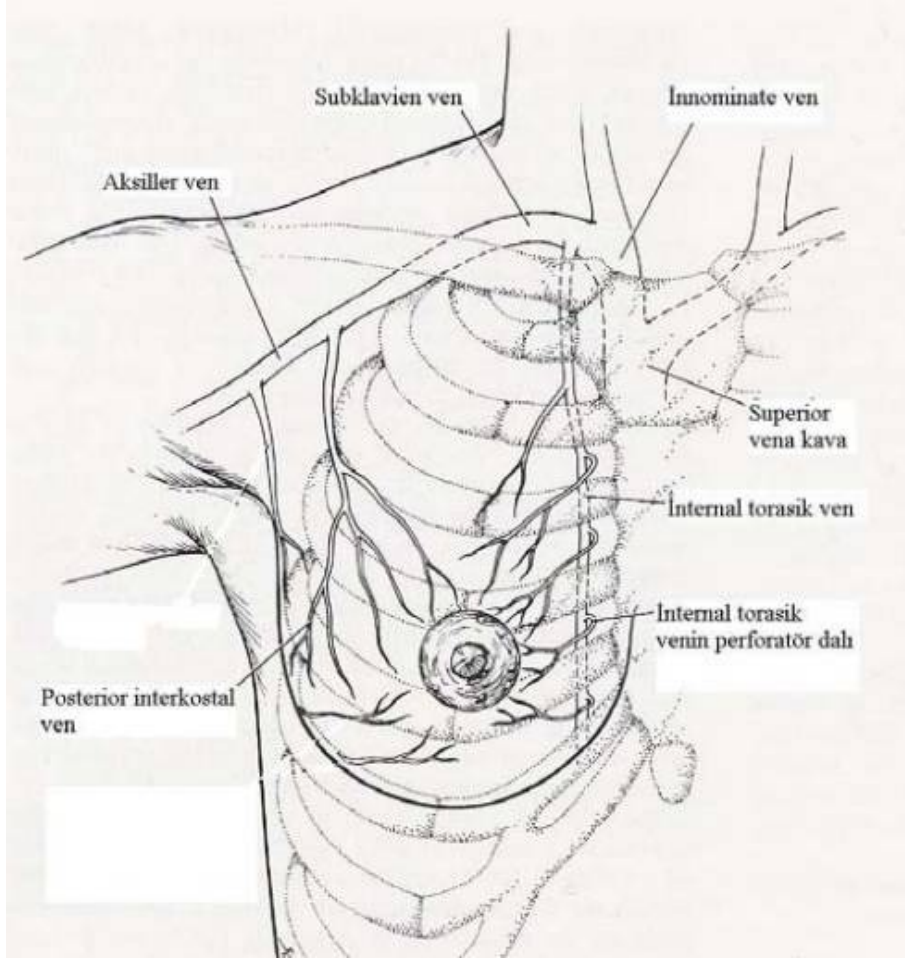


Şekil 3. Memenin Arteriel Sistemi (26)

2.7.2. Venöz Dolaşım

Memenin venöz dolaşımı derin ve yüzeysel sistem olarak birbiriyle bağlantılı şekilde gerçekleşir. Yüzeysel venöz drenaj en yüzeysel Scarpa fasyasının üst yaprağının da süperiorunda dağılır. Cerrahi girişimler sırasında bu süperfisial venöz sistemin korunması postoperatif venöz drenajın devamlılığına katkısı olur. Derinde yer alan venöz pleksus sistemi aynı seviyede yer alan arterler ile benzer dağılım paterni gösterir ve

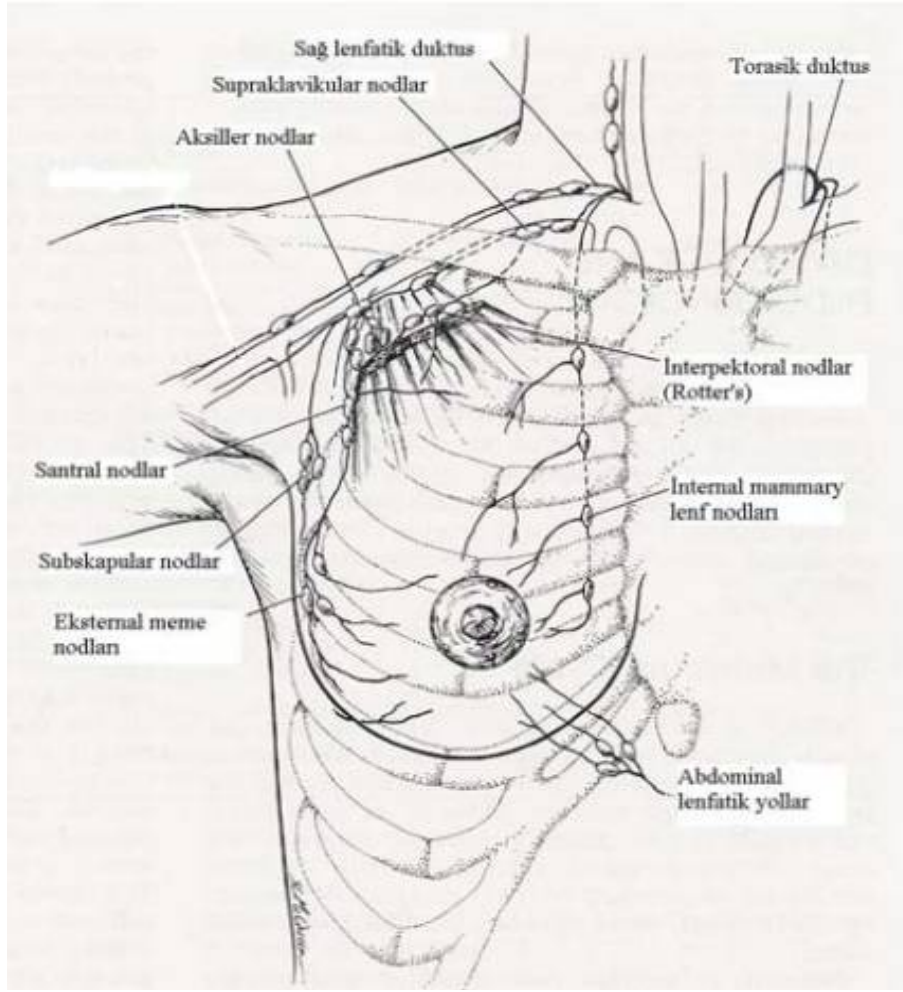
perforatör arterleri takip eden venler yine arter ile aynı isimli vene drene olurlar. Bu ven pleksusu son olarak innominate vene dökülür. (56).



Şekil 4. Memenin Venöz Sistemi (26)

2.7.3. Lenfatik Drenaj

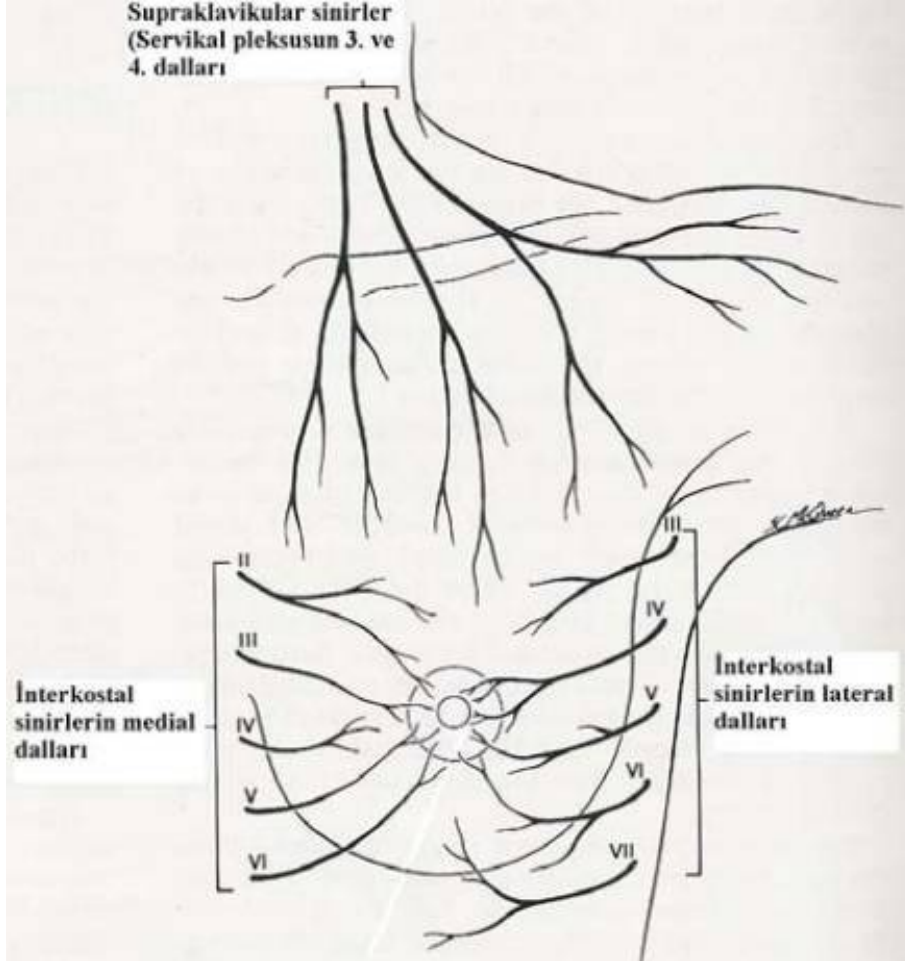
Meme dokusunun lenfatik drenajı başta aksiler lenf nodlarına dren olan ana lenfatik ağ ve bunun dışında kutanöz, internal torasik ve posterior interkostal olarak 4 bölgeye drene olur. Lenfatik drenajının çok büyük bir kısmı aksiller bölgedeki lenf nodlarına olur. Aksiller bölgedeki lenf nodları pektoral adale altında eksternal mammarial lenf nodu ve interpektoral lenf nodları, aksiler ven çevresindeki lenf nodları, skapular lenf nodları, santral aksiler lenf nodları ve subklaviküler şeklinde gruplara ayrılır. (57)



Şekil 5. Memenin Lenfatik Sistemi (26)

2.8. Memenin İnnervasyonu

Meme dokusunun innervasyonu esas olarak 2. ve 6. interkostal sinirlerin ön ve yan kutanöz dallarından çıkan çok sinirli supraklaviküler sinirden çıkan dallar ile gerçekleşir. Süperomedial meme bölgesinin duyusu ise servikal pleksusun dalları ile gerçekleşir. Ayrıca Ruffini ve Krause cisimcikleri olarak bilinen, sıcaklık ve dokunma reseptörlerini içeren ve dermiste olan duyu reseptörleride NAK'da yaygın olarak bulunur. Bunlar NAK ereksiyonu ve stimülasyonuna katkı sağlar (58,59).



Şekil 6. Memenin İnnervasyonu (26)

2.9. Gigantomasti

Kadın bireylerde normal meme dokusunun ağırlığı yaklaşık olarak 150-225gr arasındadır. Gigantomasti ise memenin stromal ve parankimal dokularının hipertrofisi olup meme başına ağırlığın 1500 gr'ın üzerinde olan memeler için kullanılır.

Meme dokusunun hipertrofisi kadın ve erkek bireylerde farklılık göstermekle birlikte birçok kaynakta ana etyoloji olarak hormonlar ve genetik geçiş neden olarak gösterilmekte olsada bu durum hala net olarak tanımlanamamıştır (28,60). Hormona duyarlı meme dokusunun ve memenin glandüler komponentinin hipertrofisi sonucu makromasti görülür (60). Meme küçültme operasyonlarından sonra patolojije gönderilen meme dokusu preparatlarının rutin incelemesinde genel olarak herhangi bir proliferatif değişikliğe rastlanmaz veya sadece meme kanseri gelişimi için yüksek risk faktörü olarak kabul edilmeyen orta düzeyde hiperplastik lezyonlara rastlanır (28). Meme küçültme

operasyonlarından sonra çıkarılan dokulardan gelen patoloji raporlarında en sık tanılar meme hiperplazisi, fibrokistik hastalık, adenozis, yağ metaplazisi, meme displazisi ve normal meme dokusudur (28). Daha nadir olarak ise etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalık olan ve prepubertal yaşlardaki kızlarda gigantomasti ile seyreden jüvenil meme hipertrofisidir. Bireylerin birçoğunda endokrin parametreler normal sınırlarda çıkmış ve gigantomasti nedeni östrojene bölgesel aşırı duyarlılık gösterilmiş (28). Jüvenil meme hipertrofisi genelde çift taraflı olup nadir vakalarda tek taraflıda olduğu görülmüş (61). Meme hipertrofisine parankimal değişimin eşlik etmesi ve nipple-areola kompleksinin normal anatomik yerine göre aşağı doğru yer değiştirmesi birçok faktöre bağlı olarak gerçekleşir ve bunlar kilo alıp verme, yer çekimi, genetik özellikler, laktasyon dönemi ve sonrası, endokrinolojik hastalıklar, konjenital malformasyonlar, gland yapılarındaki hipertrofi veya atrofi, meme cildinin biomekanik özelliklerindeki değişiklikler, parankim ve kas arasındaki adezyonun gevşemesi veya azalması, meme suspansör ligamentlerin tonus kaybı ve sütyen kullanmayı red etme gibi birçok faktör tarafından belirlenir (62).

2.10. Meme Küçültme Ameliyatları Endikasyonları

Meme küçültme ameliyatları meme dokusunun ağırlığını ve hacimini azaltma amacıyla yapılırsa da son yıllarda estetik sonuçların geliştirilmesi ve fonksiyonel olarak duyu ve fizyolojik işlevlerin korunmasına da önem verilmeye başlandı. Kadın bireyler konforlu bir hayat sürme isteğinin yanı sıra psikolojik nedenlerden dolayı da meme küçültme ameliyatına yönelmektedir. En sık görülen şikayetler sırt ve boyun ağrıları, meme ağırlığına bağlı omuzlarda sütyen askı izleri, boyun ve torakal vertebraya yansıyan ağırlığa bağlı olarak zayıf ve kifotik vücut postürü, meme altında terlemeye bağlı dermatit, nefes darlığı ve uyku problemleridir (11). Bahsi geçen bu nedenlere bağlı olarak meme küçültme ameliyatları oldukça popüler hale gelmiştir. Ayrıca meme küçültme ameliyatı ailesinde meme kanseri öyküsü olan veya meme kanseri için risk faktörlerini taşıyan hastalar içinde koruyucu niteliktedir. Meme küçültme ameliyatları bireylerde meme gelişimini tamamlanmasını takiben yapılması gerektiği önerilmekte olup genç bireylerde özellikle büyük memeye bağlı utanma duygusu olanlarda psikolojik açıdan daha olumlu etkileyeceği düşünülür ise, meme gelişimi tamamlanmasını beklemeden de bireylere operasyon kararı alınabilir (22). Sonuç olarak meme küçültme ameliyatları gigantomastisi

olan bütün hastalar için rahatsızlıkların etkili bir biçimde büyük oranda ortadan kalkmasını sağlamaktadır (63).

2.11. Yağ Dokusu Hakkında Genel Bilgiler

Yağ dokusu adiposit öncüleri, fibroblastlar, immun sistem hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerini içeren, bağ dokusudur ve adipositlerden meydana gelir (64). Yağ dokusu normal vücut ağırlığında olan erkek bireylerde vücut ağırlığının yaklaşık %15-20'sini, kadın bireylerde ise vücut ağırlığının yaklaşık %20-25'ini oluşturmaktadır. Adipositler, yağ metabolizması ile ilgili olan lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleştirebilme potansiyeline sahiptir. Adipoz dokunun otokrin parakrin ve endokrin etkileri mevcut olup, enerji ve yağda eriyen vitaminlerin depolanması, fiziksel koruma ve termogenez (ısı üretimi) fonksiyonları vardır (65,66). Adipoz dokunun enerji kaynağı olması dışında çok sayıda sitokin ve yağ doku kaynaklı peptidleri salgılaması, metabolik süreçlerdeki belirteçlerin varlığını yağ dokusunda da araştırmak için fikir oluşturmuştur (67). Obezite ve obeziteye bağlı çeşitli metabolik ve endokrinolojik bozuklukların prevalansının her geçen gün artması, adipoz dokuya olan ilginin daha da artmasına neden olmuştur. Adipoz doku, bireylerin enerji tüketimi ve ihtiyacına bağlı olarak hayat boyu bireylerde hacimsel olarak değişkenlik gösterir (68). Adipoz doku ile ilgili çalışmalar arttıkça bu dokunun enerji depolanmasının yanında aktif bir endokrin organ olduğu anlaşılmıştır. Adipoz doku, endokrin, parakrin ve otokrin yolla olan etkileşimlerini ekstraselüler ortama salgıladığı hormon, sitokin ve peptid yapılı bileşenler ile gösterir. Adipoz doku, hücrelerin içeriğindeki lipid damlacıklarına göre multiloküler (kahverengi yağ dokusu) ve uniloküler (beyaz yağ dokusu) olmak üzere ikiye ayrılır. Bu yağ dokularının fonksiyonları vücuttaki anatomik dağılımları ve morfolojik yapıları farklılık gösterir. Kahverengi yağ dokusu, adipositlerin küçük lipid damlacıkları şeklinde yan yana gelmesinden oluşur ve hücreleri mikroskop altında genel olarak küresel olmakla birlikte oval ya da ipliksi formları da vardır, sıkı dizilim gösteren mitokondrileri sık damarlanması ve sitokromları nedeniyle kahverengi renkte görülür. Beyaz yağ dokusu ise adipositleri çekirdek kenarına itilmiş ve çekirdekteki organelleri içeren ince sitoplazmik bölü vardır. Bu hücrelerde hücre içi organel olmayıp, tek ve büyük bir lipid damlacığı içermesinden dolayı 'taşlı yüzük' şeklinde görünüm oluşturur. Trigliseridler hem kahverengi ve hem beyaz adipoz doku tarafından depolanmasına rağmen organizmanın ihtiyacına göre beyaz

adipoz doku enerji eldesi için, kahverengi adipoz doku ise genel olarak ısı eldesi için kullanır. Çoğu memelide kahverengi adipoz doku gebelik döneminde ve perinatal dönemde gelişir. Genellikle hayati organların ve arteriyel damarların çevresinde bulunur. Adipoz doku içerisinde en fazla bulunan beyaz adipoz doku olup daha az damar ve sinir dokusu içerip obezite gibi vücut ağırlığının arttığı durumlarda vücut ağırlığının yarısından fazlasını oluşturabilir. Beyaz adipoz doku, viseral (iç organlar etrafındaki) ve subkutan (deri altındaki) yağ olmak üzere iki farklı ana lokalizasyonda toplanır. Viseral adipoz doku bireylerde toplam vücut yağının yaklaşık %10'unu meydana getirir ve yaşlanma ile bu oran %20'lere yaklaşır (69). Viseral ve subkutan adipoz doku arasında hücre boyutları, yağ asitlerinin kana salgılanması, lipid depolanması ve membran reseptörleri açısından farklılıklar vardır.

Yağ hücre kökenli hormonların ve adipoz dokunun endokrin fonksiyonu keşfedildikten sonra adipoz dokuda ekspresyonu ve salgılanması bulunan 100'ün üzerinde faktör (leptin, adiponektin, resistin, PAI-1, -alfa, adiposin, visfatin vb.) olduğu gösterilmiş olup bu faktörlerin tamamı adipositokin veya adipokin olarak isimlendirilmiştir (70).

2.12. Adipositokinler (Adipokinler)

Friedman ve arkadaşları obezite geni olarak leptin'i keşfettikten sonra "adipositokinler (adipokinler)" olarak tarifleyecekleri adipoz doku kaynaklı hormonal faktörleri tanımlamışlardır (71). Adipoz dokuda sentezlenip salınan moleküllere adipositokin ya da adipokin adı verilmiştir. Var olan moleküllerin adipoz dokudan da salındığının görülmesi ve yeni moleküllerin keşfi ile her geçen gün adipokinler sınıfındaki molekül sayısı artmaktadır. Adipokinlerin büyük çoğunluğu hormon benzeri özellikler gösteren (bir kısmı sitokin olarak da bilinen) protein ya da peptid yapıda fizyolojik olarak aktif olan moleküllerdir.

Adipositokinler, adipoz doku içinde lokal etki gösterebildikleri gibi sistemik dolaşıma katılarak vücutta farklı organlara da ulaşarak etki gösterebilir. Bu şekilde gıda alımını düzenleyerek açlık-tokluk metabolizması ve vücut ağırlığının düzenlenmesi, dokuların insüline olan duyarlılığı, inflamasyon, immunité, üreme ve homeostaz üzerinde etkileri vardır (1,2). Dengesiz adipositokin üretiminin insülin direncine neden olarak

obezite, tip2 DM, inflamasyonu ve buna bağı kronik sistemik inflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluklarına neden olduğu ileri sürülmüştür (72).

2.13. Visfatin (PBEF)

2.13.1. Visfatin Hakkında Genel Bilgiler

2005 yılında Fukuhara ve arkadaşlarının birlikte yaptığı çalışmalar sonucunda tanımlanan Visfatin molekülü yeni bir adipositokindir. Temel üretim yeri olan viseral adipoz doku olmasından ötürü visfatin ismi verilmiştir (5). Pre B hücre koloni artırıcı faktör (PBEF) olarak ta adlandırılan visfatin, lenfositlerden tarafından sekrete edilen yeni moleküllerin araştırılması sırasında keşfedilmiştir. Yeni bulunan visfatin bileşiminin PBEF olarak adlandırılması, B hücre farklılaştırıcı sitokin olarak rol almasından ve B hücre maturasyonunda interlökin 7 (IL7) ve kök hücre faktörünün etkilerini artırmasından kaynaklanmıştır (4). Visfatin'in etkileri arasında B hücre maturasyon induksiyonu dışında, nötrofillerde apoptozun baskılanması, lökosit aktivasyonu ve bazı adezyon moleküllerinin dışında TNF- α , IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini artırma yer almaktadır (73). Visfatin'in etkilediği reseptörler halen net bilinmemekte ancak nikotinamid'den NAD sentezinde görev alan enzim ile yapısal benzerlik gösterdiği için visfatin molekülü aynı zamanda "Nampt" olarak da adlandırılmaktadır (74). Bu adlandırma, nikotinamidden NAD sentezi sırasında; nikotinamid mononükleotide (NMN) bağımlı olmayan (V-faktör bağımsız bakteriler) *Haemophilus ducreyi*'den "nadV" olarak isimlendirilen bir genin klonlanması ve bu gen ürününün Nampt enzimatik aktivitesi ile memelilerdeki PBEF'nin yapısal bir benzerlik göstermesi sonrasında, 2002'de Rongvaux ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PBEF'nin NAD biyosentezinde rol oynayan Nampt olarak tanımlanmasını sağlamıştır (6,8).

Berndt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, visfatin molekülü plazma düzeyinin visseral adipoz doku visfatin mRNA ekspresyonu, beden kitle indeksi ve total vücut yağ oranı (DEXA ile ölçülen) arasında pozitif oran olduğu ancak subkutan yağ doku visfatin mRNA ekspresyonu ile negatif oran olduğunu saptamışlardır (75).

Haider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, insanlardaki kan glukoz düzeylerine, insülin konsantrasyonlarına ve visfatin düzeylerine bakmışlar; bunların

dışında insan adiposit kültürlerinde in vitro olarak da visfatin mRNA ekspresyonunu ve salınımını incelemişler. Çalışmalarını, 9 genç sağlıklı erkek üzerinde yapmışlar ve intravenöz verilen glukoz ile çeşitli plazma glukoz değerlerinde visfatin düzeylerine bakmışlar, ayrıca endojen insulin sekresyonunun baskılanması amacıyla somatostatin infuzyonu kullanarak plasebo etkileri karşılaştırılmışlar. Glukoz değerlerindeki artmaya eşlik eden visfatin düzeylerindeki yükselmenin eksojen verilen insulin veya somatostatin infuzyonu ile baskılandığını görmüşler (76).

2.13.2. Visfatin'in Kimyasal Yapısı

Visfatin geni ilk olarak insan lenfositlerinden izole edilmiş ve insan yedinci kromozomunun uzun kolundaki 11 ekzon ve 10 introndan oluşan gen tarafından kodlandığı bulunmuş. Visfatin, 52 ağırlığında olup 491 aminoasidden oluşmuş polipeptittir. Homodimer yapısında olan visfatin'in her monomeri 13- α heliks ve 19- β tabakadan oluşmakta ve üç domain (A,B,C) içermektedir (77). 219. konumdaki aspartik asid, NAMPT'ın nikotinamide olan substrat spesifikliğınden sorumlu olan bölümüdür (7). Bu ilişki, aspartik asid ile nikotinamidin amid grubu arasındaki hidrojen bağı sayesinde sağlanır. Visfatin'in iki farklı formu bulunmuştur; hücre içi formu (iNampt) NAD bağımlı enzim aktivitesi devamında, beslenme açlık ve tokluk metabolizmasında ve hücrel metabolizma olaylarının düzenlenmesinde görev alır. Hücre dışı formu (eNampt) ise adipoz doku ve diğer pek çok farklı hücre tarafından sentezlenip hücre dışı alana salınmakta ve parakrin veya endokrin etkilerini gösterebilmektedir. Hücre dışı visfatin'nin molekül ağırlığı daha yüksek olduğu ve bu formunda posttranslasyonel modifikasyonlar olabileceğı gösterilmiştir (78).

2.13.3. Visfatin Metabolizması

Visfatin metabolizmasındaki sentez ve salgılanma basamakları halen tam olarak çözülememiştir. Visfatin üretimi farklı dokularda farklı mekanik ve humoral faktörlerle bölgesel olarak kontrol altında olduğu düşünülmekte. Visfatin sekresyonu endoplazmik retikulum (ER), golgi aparatı ve mikroveziküllerden bağımsız bir yol ile salgılanabildi gösterilmiş (79). Brefaldin A gibi endoplazmik retikulum ve golgi bağımlı protein sekresyonunu baskılayan moleküller visfatin sekresyonuna etki etmediğinin görülmesi sonucunda visfatin'in farklı bir yoldan sekrete edildiğini düşündürmüştür (80). Visfatin

sentezi adipositler dışında monosit, makrofaj, nötrofil, lenfosit, hepatosit ve iskelet kası gibi diğer doku ve hücrelerde de sentezlenmektedir (73). Yapılan çalışmalarda visfatin ana kaynağı lökositler, özellikle de granülositler olarak gösterilmiştir (81). Viseral adipoz dokudaki makrofajlardan salınan visfatin düzeylerinin vücut kitle indeksi ile korele olduğu gösterilmiş. Sağlıklı bireylerdeki plazma visfatin düzeylerinin 15-50 ng/ml arasında olduğu, metabolik sendrom, obezite, tip 2 DM, ateroskleroz ve bunun gibi kronik hastalıklarda yükseldiği görülmüştür (82).

2.13.4. Visfatin'in Fizyolojik ve Patolojik Etkileri

Visfatin, fizyolojik etkisini enzimatik ve nonenzimatik (sitokin benzeri) olarak gösterir. Visfatin'in nonenzimatik (sitokin benzeri) etkilerindeki mekanizmalar ise halen tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda visfatin'in insülin reseptörüne bağlanarak etki gösterebileceği söylenmesine karşın, başka çalışmalarda interferon ile indüklenen transmembran protein 3'ün visfatin molekülü için hücre membran reseptörü görevi olabileceği söylenmiş (7). Bunlara rağmen henüz visfatin için gerçek bir reseptör bulunamamıştır. Visfatin'in fizyolojik etkilerini ana etki mekanizması ise enzimatik yollar aracılığı ile gösterilmiştir.

2.13.5. Visfatin'in Glukoz Metabolizmasına Olan Etkisi

Visfatin'in insülin benzeri etkilerini insülin reseptörüne farklı bir noktadan bağlanarak ve insülin sinyal ileti yolunu aktive ederek glukoz kullanımı üzerinde oldukça aktif olduğu Fukuhara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda ise plazma visfatin düzeylerindeki azalma, plazma glukoz düzeylerinde artışa neden olduğu görülmüş. Bu veriler ışığında visfatin'in, plazma glukoz düzeylerine fizyolojik düzeyde etkisi olduğu kanıtlanmış. Ayrıca hücre kültüründeki çalışmalarda da visfatin'in adiposit ve miyositlerde glukozun hücre içine alınmasını arttırdığı ve hepatositlerden kana glukoz çıkışının baskıladığı gösterilmiş. Hiperglisemiye paralel olarak da dolaşımdaki visfatin düzeylerinin arttığı gösterilmiş. Visfatin molekülünün intravenöz yol ile uygulanması plazma glukoz değerlerinde düşüş sağladığı fakat insülin düzeylerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmış. Dolayısıyla visfatinin insülin sekresyonuna direkt olarak etki etmeden doğrudan kan glukoz düzeylerini düşürücü etkisinin olduğunu saptanmış. Dolayısıyla tüm bu etkiler göz önünde

tutulduğunda visfatin, bu etkileriyle insüline benzerlik göstermektedir. Son yapılan çalışmalar ışığında visfatin'in pankreatik beta hücre fonksiyonunda önemli olabileceği ve pankreatik beta hücre serilerinde ERK1/2 ve PI3K/Akt aracılı yollar ile apoptozu baskıladığı diğer yandan beta hücre proliferasyonunu uyardığı gösterilmiş (83,84).

2.13.6. Visfatin ve Kanser

Visfatin sekresyonunun bazı kanser çeşitlerinde yüksek olduğu gösterilmiş, özellikle hücre içi formu olan iNampt kolorektal kanserlerde arttığı görülmüş. Pankreatik adenokarsinomda ise hücre kültüründe yapılan çalışmalarda IL-1 ile visfatin ekspresyonunun sitümüle edildiği görülmüş. Kanser patogenezinde yer alan anjiogenez, solid tümörlerin merkezi bölgesinde oluşan hipoksi ile tetiklendiğinden yola çıkarak meme kanser hücre kültürlerinde, hipoksi varlığıyla visfatin mRNA ve protein sentezinin arttığı ve visfatin geninin, Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α) ile indüklendiği görülmüş (85,86,87). Prostat kanser hücrelerinde Visfatin ekspresyonunun sirtuin-1 (SIRT1) ile beraber yükseldiği, visfatin inhibe edilince bu hücrelerde hücre büyümesinin yavaşladığı, invazyon kapasitesinin azaldığı ve koloni oluşumunun baskılandığı görülmüş (88). SIRT1 deasetilasyonu sonucu oluşan aktivasyon ile birlikte visfatin ekspresyonundaki artış, anitokogenlerden olan p53'ün aktivitesini baskılayarak tümör hücrelerini apoptozdan koruduğu görülmüş aynı zamanda MMP-2 ve MMP-9 ile vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) visfatin ile ekspresyonunu sonucu meme ve prostat kanser hücrelerinde görülen tümör metastazı ve anjiogenezde artma tespit edilmiş (89,90). Sonuç olarak visfatin ekspresyonundaki artışın tümör patogenezinde rol alarak tümör progresyona destekleyici etkisi olduğu görülmüş. Yukarıda belirtilen diğer patolojik durumlar da göz önüne alındığında visfatin plama düzeyi tabloda verilmiştir

Tablo I. Visfatin Değerleri ve Patolojik Süreçler

Patolojik Durumlar	Plazma Visfatin Düzeyi
İnsülin direnci	Değişken değerler
Metabolik sendrom	Artar
Obesite ve Kilo alımı	Artar
Karaciğer yağlanması	Artar
Tümöral oluşumlar	Artar
Böbrek yetmezliği	Artar
Karaciğer yağlanması	Artar
Endotel disfonksiyonu	Artar
Atheroskleroz	Artar

2.13.7. Vasküler İnflamasyon ve Aterosklerozdaki Rolü

Visfatin'in B hücre maturasyonunu stimüle ettiği ve nötrofil apoptozunu baskıladığı görülmüş ve yapılan çalışmalarda farklı hücre tipleri ve dokularda proinflamatuvar etkileri olduğu saptanmış. Buradan çıkarılan sonuç doğrultusunda visfatinin inflamasyon göstergesi olabileceği düşünülmüş. İnsan monositleri üzerinde yapılan çalışmada visfatin molekülünün doz bağımlı olarak TNF- α , IL-1 β ve IL-6 sentezini arttırdığı, yüksek konsantrasyonlarda da antiinflamatuvar sitokinler olan IL-1Ra (interlökin-1 reseptör antagonisti) ve interlökin-10 (IL-10) ekspresyonunu artırdığı ayrıca monositlerde, T hücrelerinin aktivasyonunda ko-stimulan özelliği olan hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), CD40 ve CD80in yüzey ekspresyonunu da yükselttiği görülmüş (91).

İnflamatuvar yanıtın lipopolisakkarit ile oluşturulduğu nötrofillerde visfatin sentezi ve salınımı arttığı ve nötrofil apoptozunun inhibe edildiği gösterilmiş. Yoğun bakımdaki sepsisli hasta nötrofillerinde de benzer şekilde visfatin sentez ve salınımının arttığı ve nötrofil apoptozunda gecikme saptanmış (92). Dolaşımdaki C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi inflamatuvar belirteçlerinin serum visfatin düzeyleri ile korele olduğu, sepsis ve akut akciğer hasarının yanı sıra kronik inflamatuvar hastalıklardan olan inflamatuvar barsak hastalığı, crohn hastalığı, osteoartrit, sedef hastalığı gibi durumlarda da yükseldiği görülmüş (74,91)

2.13.8. Visfatin ve Hipertansiyon

Hipertansiyon etyolojisinde obezitenin, endotel ve renal fonksiyonları da etkileyerek yer aldığı düşünölmekte. Visfatin düzeylerinin obezitede arttığı daha önce yapılan çalışmalarda bilindiğı için, metabolik bozukluklara sahip obez ve hipertansif sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, plazma visfatin düzeylerinin kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğı ayrıca visfatin düzeylerinin vücut ağırlığı ile birlikte yağ dokusunun ağırlığı ve plazmadaki lipid düzeyleriyle de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş (93,94).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda Adnan Menderes Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 07.03.2019 tarihli ve 20/2019/22no'lu kararının alınmasını takiben başlandı. Çalışma 2019 yılında bilateral meme büyüklüğü veya juvenil meme hipertrofisi tanısı konarak opere edilmiş, BKİ 20 kg/m² ve üzeri olan 31 adet gönüllü hasta (grup 1) / (çalışma grubu) ve meme büyüklüğü olmayan, gigantomasti tanısı konmamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş BKİ 20kg/m² ve üzeri olan 7 adet gönüllü hasta (grup 2) / (kontrol grubu) dahil edilerek yapıldı. Her hastaya çalışmanın içeriği ve yapılacak işlem önce sözel olarak anlatıldı ardından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutuldu ve hastaların yazılı onamları alındı. Daha sonra hastaların preoperatif hazırlık süreci için alınan biyokimya kan örneklerinin bir kısmı, visfatin düzeyi ölçümü için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında EDTA'lı tüpte santrifüj edilerek serum olarak ayrılıp, örnekler -80° C derecede Visfatin ELİSA kiti ile çalışma zamanına kadar saklandı. Aynı çalışma içinde planlanan patoloji örneklerinde visfatin düzeylerinin immünohistokimyasal incelemeleri, kontrol grubundaki hastaların meme cerrahisi geçiren hasta grubu olmaması ve aynı veya dokular elde edilememesi ve yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle uygun görülmeyip, çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm vakalar ve toplanan serum örnekleri, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Plastik Cerrahi ekibi tarafından yapılmıştır.

Çalışmada primer olarak, erişkin ve adölesan yaşta gigantomasti nedeniyle opere edilen hastaların serum visfatin düzeyleri, genç yaşta meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almadan başka nedenlerle opere edilmiş hastalardaki serum visfatin düzeyleri ile karşılaştırılarak, visfatinin meme hipertrofisine etkisi olabileceği düşünülerek gigantomasti etyopatogenezine ışık tutmak amaçlanmıştır. Meme büyüklüğü şikayeti ve meme küçültme operasyonu isteğiyle Adnan Menderes Üniversitesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi polikliniğine başvuran hastalardan; 18-45 yaş aralığında olan, geçirilmiş veya devam eden herhangi bir kanser tedavisi olmayan, kendisinde benign meme kitlesi (fibroadenom vb) olmayan, anne, teyze veya kardeşlerinde meme, uterus, over kanserlerinden biri olmayan ve BKİ 20 kg/m² ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu doğrultuda 01.11.2018 ve 01.11.2019 tarihleri arasında meme küçültme

operasyonu yapılmış 31 hastanın kanları çalışma grubu olarak ve aynı tarihler içinde genç yaşta meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almadan başka nedenlerle opere edilmiş 7 hastanın kanları da kontrol grubu olarak incelendi. Her bir gruptaki hastanın tek tek yaş, kilo, boy ve vücut kilo kitle indeksleri ölçülerek not edildi. Preoperatif süreçte 12-14 saatlik açlık sonrası anestezi hazırlığı için alınan biyokimya kan örnekleri içinden yaklaşık 2cc venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen vakumlu tüplere alındı. 20-60 dakikalık bir bekleme süresinden sonra 1000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar mikrosantrifüj tüplerine transfer edildi ve çalışma gününe kadar -80 C0 'de saklandı. Serum visfatin düzeyleri ticari ELISA kiti ile belirlendi.

Serum visfatin düzeylerinin ölçümü için ticari Bioassay Technology Laboratory ELISA kiti (Katolog No: E0025Hu, Bioassay Technology Laboratory , Shanghai, PRC) kullanıldı.

Test sonuçları ELISA plak okuyucu cihaz ile (ELX800, BioTek Instruments, Inc. Winooski, Vermont, USA) 450 nm'de ölçüldü. Firma verilerine göre saptama sınırı 0,23 ng/ml, deney içi ve deneyler arası varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla (%8 ve %10), okuma aralığı 0,5-100 ng/ml idi. Prosedür, üretici firmanın talimatları doğrultusunda hiçbir değişiklik yapılmadan uygulandı.

Çalışma grubundaki hastaların operasyon sonrası takiplerinde standart uygulamadaki postop hemogram, dren dolumu, yara yeri pansumanı gibi rutin takipleri dışında ek bir takip veya girişim yapılmadı. Çalışma ve kontrol grubundaki 38 hastada geçirdikleri operasyona ait herhangi bir erken dönem komplikasyon gözlenmedi. Hastaların yeterli takip süresi dolması takiben gerekli işlemleri tamamlandıktan sonra taburculukları yapıldı. Çalışmaya katılan tüm hastalar, çalışmaya ait ek bir risk taşımadığından dolayı özel veya ek takip yapılmadan 1. hafta, 2. hafta, 1. ay ve 6 ay kontrolleri şeklinde rutin poliklinik takipleri yapıldı.

3.1. İstatistiksel Method

3.1.1. Metod

Sayısal veriler Microsoft Excel tablosunda kataloglanmış ardından veriler karşılaştırma için PASW 18 yazılımı ile incelenmiştir. Bağımsız değişkenlerin istatistiksel

karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Demografik veriler ve merkezi dağılım ölçütleri hesaplanmıştır. (Tablo- II) İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

Tablo II. Demografik veriler ve Visfatin değerleri

	Visfatin	VKİ	Ağırlık	Boy	Yaş
JÜVENİL GİGANTOMASTİ	21,46± 3,58	26,59± 0,87	69,97± 2,29	162,29± 0,77	30,81± 1,52
Kontrol	6,28± 1,44	24,38 ± 2,10	63,71± 5,09	161,86± 1,77	31,57± 1,30

Serum visfatin düzeyleri ve BKİ arasındaki olası ilişkinin incelenmesi için Pearson korelasyon testi uygulandı. Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre; Pearson korelasyon analizinde, serum visfatin değerleri ile BKİ arasında anlamlı ilişki görülmemiştir, $r = -0,212$, $p = 0.2$. (Tablo-III)

Tablo III. Serum visfatin düzeyleri ve BKİ için Pearson korelasyon verileri

		Visfatin	BKİ
Visfatin	Pearson Correlation	1	-,212
	Sig. (2-tailed)		,200
	N	38	38
BKİ	Pearson Correlation	-,212	1
	Sig. (2-tailed)	,200	
	N	38	38

3.1.2. Sonuçlar

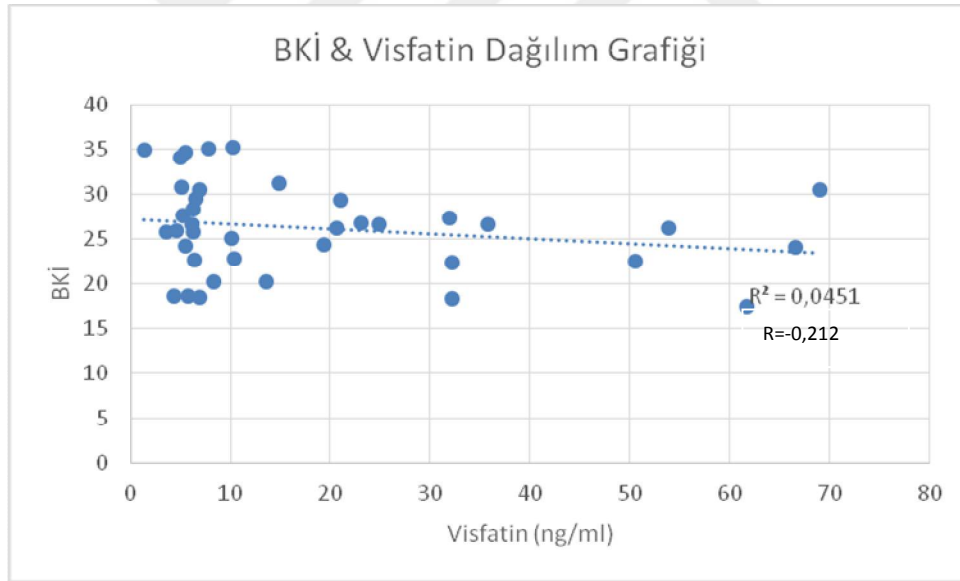
Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının serum visfatin düzeyleri (Median= 10,38) , kontrol grubu serum visfatin

düzeylerinden (Median= 5,53) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($U=42,00$, $p=0,011$).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının beden kitle indeksi (Median= 26,62) , kontrol grubu beden kitle indeksi (Median= 24,17) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. ($U=77,50$, $p= 0,249$).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının yaşları (Median= 29) , kontrol grubu yaşları (Median= 30) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. ($U=77,00$, $p= 0,438$).

Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre; serum visfatin değerleri ile BKİ arasında anlamlı ilişki görülmemiştir, $r=-0,212$, $p= 0.2$. Bununla beraber, serum visfatin ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki ters yönde bir orantıdır. Dağılım grafiği sonuçları özetlemektedir. (Şekil.7)



Şekil 7. BKİ ve Visfatin değeri dağılım grafiği

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Kişisel Özellikleri

Çalışmaya 2019 yılında bilateral meme büyüklüğü veya juvenil meme hipertrofisi tanısı konarak opere edilmiş 31 adet gönüllü hasta (grup 1) / (çalışma grubu) ve meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı konmamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş 7 adet gönüllü hasta (grup 2) / (kontrol grubu) dahil edilerek yapıldı.

Bu amaçla yaşları 20-45 arasında değişen, bilinen herhangi bir metabolik hastalık tanısı almamış, BKİ değerleri 20 kg/m² ve üzeri olan 38 kadın araştırmaya dahil edildi.

Çalışma grubunda serum visfatinin minimum değeri 3,60 ng/mL ve maksimum değeri 68,96 ng/mL, ortalaması ise 21,46 (21,46± 3,58) ng/mL çıkarken kontrol grubunda ise serum visfatinin minimum değeri 1,35 ng/mL ve maksimum değeri 13,54 ng/mL, ortalaması ise 6,27 (6,28± 1,44) ng/mL olarak çıkmıştır (Tablo- II).

Çalışmada, BKİ ile visfatin arasında anlamlı ilişki görülmemiştir, $r=-0,212$, 38, $p=0.2$. (Tablo-III) Bununla beraber, serum visfatin ve beden kitle endeksi arasındaki ilişki ters yönde bir orantıdır. (Şekil 7)

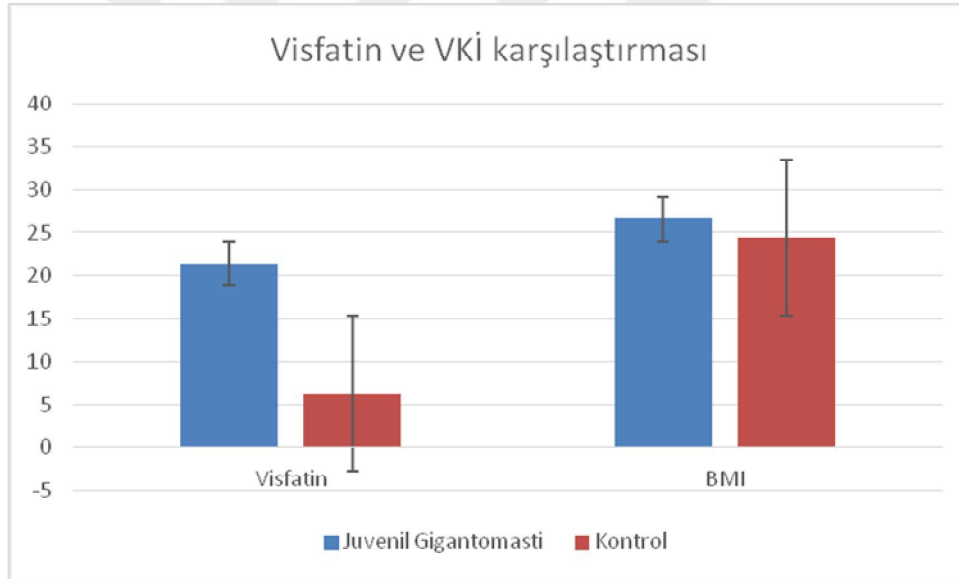
Tablo III. Serum visfatin düzeyleri ve BKİ için Pearson korelasyon verileri

		Visfatin	BKİ
Visfatin	Pearson Correlation	1	-,212
	Sig. (2-tailed)		,200
	N	38	38
BKİ	Pearson Correlation	-,212	1
	Sig. (2-tailed)	,200	
	N	38	38

BKİ 20kg/m² üzerinde olan ve juvenil meme hipertrofisi tanısı alarak opere edilmiş 31 adet gönüllü hastanın (grup 1) / (çalışma grubu) serum visfatin ortalama değeri 21,46 (21,46± 3,58) ng/mL'dir. Meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş ve BKİ 20kg/m² üzerinde olan 7 adet gönüllü hastanın (grup 2) / (kontrol grubu) serum visfatin değeri 6,27 (6,28± 1,44) ng/mL olarak sonuçlanmıştır (Tablo II).

Tablo II. Demografik veriler ve Visfatin değerleri

	Visfatin	VKİ	Ağırlık	Boy	Yaş
JÜVENİL GİGANTOMASTİ	21,46± 3,58	26,59± 0,87	69,97± 2,29	162,29± 0,77	30,81± 1,52
Kontrol	6,28± 1,44	24,38 ± 2,10	63,71± 5,09	161,86± 1,77	31,57± 1,30



Şekil 8. Visfatin ve BKİ'nin çalışma ve kontrol gurubunda karşılaştırması

Sayısal veriler Microsoft Excel tablosunda kataloglanmış ardından veriler karşılaştırma için PASW 18 yazılımı ile incelenmiştir. Bağımsız değişkenlerin istatistiksel karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Demografik veriler ve merkezi dağılım ölçütleri hesaplanmıştır. (Tablo- II) İstatistiksel anlamlılık p<0.05 düzeyinde kabul edilmiştir.

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının serum visfatin düzeyleri (Median= 10,38) , kontrol grubu serum visfatin düzeylerinden (Median= 5,53) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (U=42,00, p= 0,011).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının beden kitle indeksi (Median= 26,62) , kontrol grubu beden kitle indeksi (Median= 24,17) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (U=77,50 , p= 0,249).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının yaşları (Median= 29) , kontrol grubu yaşları (Median= 30) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (U=77,00 , p= 0,438).



5. TARTIŞMA

Adipoz doku adipositokin olarak adlandırılan birçok biyoaktif hormon üretip salgılamaktadır, bu biyoaktif hormonların beslenme, insülin duyarlılığı, inflamasyon, immün sistem regülasyonu ve homeostaz gibi lokal ve sistemik etkileri mevcut olup, ayrıca yaşlanma, ateroskleroz, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite gibi birçok patolojik aşamada pro-inflamatuar, proliferatif, anti-apoptotik, immünosupresif ve pro-anjiyogenik süreçlerle ilgisi vardır (1,2,3). Visfatin ise, diyabetes mellitus, yaşlanma, ateroskleroz, obezite, kardiyak hipertrofi, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi pek çok patolojik süreçte, immünosupresif, pro-inflamatuar, proliferatif, anti-apoptotik ve pro-anjiyogenik etkileri sayesinde rol aldığı gösterilmiştir (10).

Visfatin, etkileri genelde hedef hücrelerde, bölünme, apoptozis baskılanması ve hipertrofi gibi organ büyümesine yönelik olup visfatin hedef hücrelerinin hemen hepsi normal meme dokusunda da bulunduğu, adipogenezde rol alması ve metabolik olarak aktif olan visseral yağ kütlesi ile orantılı olarak miktarının artması nedeniyle çalışmanın ilgi odağı olmuştur.

Yaptığımız çalışmaya BKİ'si benzer (BKİ 20 kg/m² ve üzeri olan) olan bireylerdeki, bilateral meme büyüklüğü veya juvenil meme hipertrofisi tanısı olarak opere edilmiş 31 adet gönüllü hasta (grup 1) / (çalışma grubu) ve meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş 7 adet gönüllü hasta (grup 2) / (kontrol grubu) dahil ederek serum visfatinin meme büyüklüğü ile olan ilişkisi araştırıldı.

Bu amaçla yaşları 20-45 arasında değişen, bilinen herhangi bir metabolik hastalık tanısı almamış, BKİ değerleri 20 kg/m² üzeri olan 38 kadın araştırmaya dahil edilmiştir.

Serum visfatin düzeyleri; bireylerin meme büyüklüğü, yaş, kilo, boy ve BKİ gibi bazı antropometrik özelliklerine göre sınıflandırılarak, bu gruplar arasındaki ilişkileri incelenmiştir.

5.1. Serum Visfatin Değerleri

Visfatin ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda plazma visfatinin normal değerleri 14-50 ng/mL arasında bulunmuştur (96, 97, 98).

Fakat Takebayashi ve ark. asya kökenli hasta ve sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı çalışmada plazma visfatin seviyeleri 1.52-2.9ng/mL arasında bulmuştur (99).

Bizim yaptığımız çalışmada çalışma grubunda serum visfatinin minimum değeri 3,60 ng/mL ve maksimum değeri 68,96 ng/mL, ortalaması ise $21,46 \pm 3,58$ ng/mL, kontrol grubunda ise serum visfatinin minimum değeri 1,35 ng/mL ve maksimum değeri 13,54 ng/mL, ortalaması ise $6,28 \pm 1,44$ ng/mL olarak çıkmıştır.

Hua ve ark Obez bireylerde cinsiyetten ve BKİ'den bağımsız olarak yaptıkları çalışmada serum visfatin değerlerinin bireylerin yaşı ile negatif ilişkiye sahip olduğu göstermişlerdir(100). Visfatinin metabolik etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmaların büyük bir kısmında bireylerin cinsiyetlerinin, visfatin değerleri üzerine belirleyici bir etkiye sahip olmadığı ve her iki cinsiyette benzer visfatin değerlerinin elde edildiği görülmüş (96).

Visfatin değerlerinin bireylerin cinsiyet farklılığından bağımsız olmasının nedeni olarak visfatin mRNA üretiminin visseral adipoz dokudaki adipositler dışında, makrofajlar gibi başka hücreler aracılığıyla da yapılıyor olması söz konusudur (101).

5.2. Serum Visfatin Düzeyleri, Bireylerin Beden Kitle İndeksi Arasındaki İlişki

Yaptığımız çalışmada, BKİ ile serum visfatin değerleri arasında Pearson korelasyon analizinde, anlamlı ilişki görülmemiştir, $r=-0,212$, 38, $p= 0.2$. Bununla beraber, serum visfatin ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki ters yönde bir orantı vardır. Ancak visfatin değerleri için, obezite ve obeziteye bağlı insülin hormon direncine yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Birçok çalışmaya göre obez bireylerde serum visfatin değerlerinin daha yüksek olduğu saptanırken, bazı çalışmalarda da obez bireylerde serum visfatin değerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmış (102,104).

Haider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez hastalarda, normal kiloda olan bireylere göre serum visfatin değerleri anlamlı ölçüde yüksek çıkarken (103).

Pagano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Haider ve arkadaşlarının bulduğu değerlerin tam tersi sonuçlanmış ve obez bireylerde serum visfatin değerleri daha düşük saptanmış(102).

BKİ ile serum visfatin değerleri arasındaki negatif ilişkiyi tespit eden literatürde başka çalışmalarda bulunmakta olup Ching-Chu ve arkadaşlarının, erkek bireylerde yaptığı çalışmada BKİ ile serum visfatin değerleri arasındaki negatif ilişkiyi saptamış ve diğer antropometrik parametreler ile serum visfatin değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişler (104).

Ayrıca Haider ve arkadaşları yaptıkları çalışmada morbid düzeyde obez bireylerin obezite cerrahisi sonrası (gastrik band ligasyonu gibi) serum visfatin değerlerinin anlamlı olarak düşük çıktığını saptamışlar (103).

Fukuhara ve arkadaşları 101 birey üzerinde yaptığı çalışmada serum visfatin değerlerinin tomografi ile hesaplanan visseral adipoz doku ile ilişkili olduğu ve obez bireylerde visfatin değerlerinin yüksek çıktığını saptamışlar (105).

Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda obez ve normal kilolu bireylerde adipoz doku kompartmanları değerlendirildiğinde, visseral visfatin mRNA ekspresyonunun obezlerde anlamlı düzeyde daha yüksek çıktığı tespit edilmiş (75).

5.3. Serum Visfatin Düzeyleri, Bireylerin Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri Arasındaki İlişki

Chen ve arkadaşlarının diyabetik ve nondiyabetik bireylerde yaptığı çalışmada diyabetiklerin plazma visfatin değerlerinin kontrol grubundaki hasta değerlerine göre anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmış (96).

Benzer bir çalışmada Doğru ve arkadaşları tarafından yapılmış. Tip-2 DM tanılı ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerdeki çalışmalarında, DM ve glukoz toleransı bozulmuş bireylerin serum visfatin değerleri, kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek saptanmış (106).

Chan ve arkadaşları polikistik over sendromlu bireyler üzerinde yaptığı çalışmada serum visfatin değerlerinin sadece BKİ ile korele olduğunu saptamışlar (107). Bizim yaptığımız çalışmada bireylerin polikistik over, menstural siklus dönemi ve düzeni gibi parametreler değerlendirmeye dahil edilmediği için bu parametrelere bağlı serum visfatin düzeylerindeki değişiklikler çalışmaya değer görülmemiştir.

Ingelsson ve arkadaşlarının diyabetik, obez ve lipid profil bozukluğu olan bireylerde yaptıkları çalışmada serum visfatin değerlerinin bu metabolik hastalıklara sahip bireylerde anlamlı derecede farklı değerler çıkmadığını bu nedenle serum visfatin değerinin klinik bir belirteç olamayacağını belirtmiş (108). Benzer şekilde Zhang ve arkadaşları da serum visfatin değerleri ile obezite, bel çevresi, BKİ, açlık kan glukozu ve kan insülin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını Tip-2 DM etyolojisindeki rolünün şüpheli olduğunu ancak fibrinojen ve CRP değerleri ile korele olamsı nedeniyle düşük dereceli kronik inflamasyon ile muhtemel ilgisi olabileceğini saptamışlar (109). Bizim yaptığımız çalışmada ise kontrol ve çalışma gurubundaki bireylerin klinik olarak akut veya kronik enfeksiyon durumları olmamasından dolayı serum visfatin ve inflamasyon düzeyleri arasındaki ilişki çalışmaya dahil edilmemiştir.

Serum visfatin değerlerinin kan lipid profili ile ilişkisine bakan literatür çalışmalarından çıkan sonuçlarda Krzyzanowska ve arkadaşları visfatin değerlerinin total kolesterol ve LDL düzeyi ile korele olduğu ancak HDL değerleri ile negatif ilişkide olduğunu saptamışlar (110).

Bizim yaptığımız çalışmada ise kontrol ve çalışma gurubundaki bireylerin lipid profilleri preoperatif dönemde bakılmadığı için serum visfatin ve lipid profil değerleri arasındaki ilişki çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.4. Serum Visfatin Düzeyleri ve Bireylerin Meme Büyüklüğü Arasındaki İlişki

Dancey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada BKİ, puberte dönemi, gebelik dönemi ve farmakolojik tedavi altındaki meme büyüklüğü baz alınarak bireylerin makromasti sınıflaması yapılmış (95)

Tablo IV. Gigantomasti Sınıflaması

Grup		Karakteristik Özellikler
Grup I	Ia	İdiopatik, BKİ > 30 ve aşırı meme büyüklüğü olan hastalar
	Grup Ib	İdiopatik, BKİ < 30 ve aşırı meme büyüklüğü olan hastalar
Grup II	Grup IIa	Pubertal dönem, dengesiz endojen hormon salınımına bağlı aşırı meme büyüklüğü olan hastalar
	Grup IIb	Gebelik dönemi, dengesiz endojen hormon salınımına bağlı aşırı meme büyüklüğü olan hastalar
Grup III		Farmakolojik ajan ve hormon tedavisinin indüklediği aşırı meme büyüklüğü olan hastalar büyümesi

Bu çalışmaya göre BKİ ve obezitenin de makromasti nedenlerinden biri olduğundan yola çıkarak yaptığımız çalışmada,

BKİ 20 kg/m² üzerinde olan 31 kişi juvenil meme hipertrofisi veya makromasti tanısı olarak opere edildi. Bu grup çalışma grubu olarak sınıflandırıldı ve bireylerin BKİ 26,59± 0,87 kg/m² olarak sonuçlandı. BKİ 20 kg/m² üzerinde olup, farklı nedenlerle opere edilen bireyler ise kontrol grubuna dahil edildi ve bireylerin BKİ 24,38± 2,10 kg/m² olarak sonuçlandı. Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiş olup makromastide BKİ ve obezitenin önemli olduğu saptanmıştır.

Ayrıca BKİ 20 kg/m² ve üzerinde olan ve juvenil meme hipertrofisi tanısı olarak opere edilmiş 31 adet gönüllü hastanın (grup 1) / (çalışma grubu) serum visfatin ortalama değeri 21,46± 3,58 ng/mL'dir. Meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş ve BKİ 20 kg/m² ve üzerinde olan 7 adet gönüllü hastanın (grup 2) / (kontrol grubu) serum visfatin değeri 6,28± 1,44 ng/mL olarak sonuçlanmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda visfatin değerlerine bakıldığında meme büyüklüğü nedeniyle opere edilen çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla visfatin değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Makromasti ve gigantomasti nedeniyle opere edilen kadın bireylerde kitleye yönelik semptom olmasa dahi benign veya malign meme kitleleri, çıkarılan meme dokusunun patolojik incelemeleride raporlanmıştır. Meme küçültme ameliyatı yapılan kadın bireylerde invaziv meme kanseri ihtimali farklı araştırmacılar tarafından %0,06 ile %2 arasında tespit edilmiş (60)

Blansfield ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise meme küçültme operasyonunu takiben çıkarılan meme dokusunun patolojik incelemelerinde meme karsinomu insidansı %0.16 olarak tespit edilmiş (111).

Yapılan klinik ve patolojik çalışmalar doğrultusunda büyük memeye sahip olguların genetik özellikleri, çevresel etkenlerin ve patolojik spesmenlerin sonucuna göre meme kanseri gelişmesi riskli grupların meme küçültme ameliyatlarından sonra mevcut meme dokusunun azalması ve olası kitlelerin ve potansiyel kanser odaklarının çıkarılması sonucunda kanser riskini azaltıcı etkisi olduğu saptanmış (111).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma literatürdeki bazı çalışmaların sonuçlarına benzer olarak boy, kilo ve BKİ ile serum visfatin değerleri arasında anlamlı değerler görülmesinde ilişki ters yönde olduğunu söyleyebiliriz. BKİ arttıkça serum visfatin düzeyinin azaldığı BKİ azaldıkça serum visfatin değerinin arttığı şeklinde sonuçlanmıştır. Meme büyüklüğü ile serum visfatin değerleri arasında ise Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, JÜVENİL GİGANTOMASTİ hastalarının serum visfatin düzeyleri (Median= 10,38) , kontrol grubu serum visfatin düzeylerinden (Median= 5,53) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (U=42,00, p= 0,011).

Yaptığımız çalışmanın uzun dönem değerlendirmeleri, patolojik açıdan incelemeleri ve hasta takipleri henüz elde edilmiş olmadığından dolayı serum visfatin değerleri ve meme kanseri ilişkisini öngörmek şu aşamada mümkün olmasada ileride yapılacak çalışmalara veri olması açısından kayıt altına alınmıştır.

Sonuç olarak meme hipertrofisine sahip olan bireylerde kontrol grubuna göre serum visfatin değerlerinin yüksek saptanması, BKİ ile visfatin arasında; bizim serimizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, negatif yönlü ilişkiden yola çıkarak, obeziteden bağımsız olarak, visfatinin meme hipertrofisine muhtemel katkısına işaret etmektedir. Visfatinin meme hipertrofisinde ve insülinomimetik etki ile endokrin patolojilerde etkisine ilişkin katkısının ne ölçüde olduğuna dair kanıtlara ulaşmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Çalışmamızın önemli kısıtlamaları ise belirli bir hasta grubunda ilk kez bakılan bir hormon için uluslararası düzeyde standart bir değerin kesinlik kazanmış olmaması, serum visfatin değerlerinin kanser, hormonal parametreler ve kronik inflamasyon gibi süreçlerden etkilenmesi, kontrol ve çalışma grubundaki hastaların menstürel sikluslarının farklı döneminde olması, subklinik enfeksiyon veya tanı almamış kanser olguları ekarte edilememesi gibi durumlardır. Bu durumların ekarte edilerek patolojik süreçlerin ve hormonal siklusların etkisini minimize indirecek yeni kontrollü çalışmalar gerekmektedir

ÖZET

GİGANTOMASTİ NEDENİYLE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARIN SERUM VE PATOLOJİ ÖRNEKLERİNDE VISFATİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Amaç: Çalışmada erişkin ve adölesan yaşta gigantomasti nedeniyle opere edilen hastaların serum visfatin düzeyleri, genç yaşta meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı almadan başka nedenlerle opere edilmiş hastalardaki serum visfatin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Visfatinin meme hipertrofisine etkisi olabileceği düşünülerek gigantomasti etyopatogenezine ışık tutması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2019 yılında BKİ 20 kg/m² ve üzerinde bilateral meme büyüklüğü veya juvenil meme hipertrofisi tanısı konarak opere edilmiş 31 adet gönüllü hasta (grup 1) / (çalışma grubu) ve meme büyüklüğü olmayan veya gigantomasti tanısı konmamış ancak başka nedenlerle opere edilmiş BKİ 20 kg/m² ve üzerinde olan 7 adet gönüllü hasta (grup 2) / (kontrol grubu) dahil edilerek yapıldı. Hastaların preoperatif hazırlık süreci için alınan biyokimya kan örneklerinin bir kısmı, visfatin düzeyi ölçümü için EDTA'lı tüpte santrifüj edilerek, serum olarak ayrılıp, -80° C derecede saklandı.

Bulgular: Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, juvenil gigantomasti hastalarının serum visfatin düzeyleri (Median= 10,38), kontrol grubu serum visfatin düzeylerinden (Median= 5,53) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (U=42,00, p= 0,011).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, juvenil gigantomasti hastalarının beden kitle indeksi (Median= 26,62) ile kontrol grubu beden kitle indeksi (Median= 24,17) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (U=77,50 , p= 0,249).

Mann Whitney U testi sonuçlarına göre, juvenil gigantomasti hastalarının yaşları (Median= 29) , kontrol grubu yaşları (Median= 30) arasında anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (U=77,00 , p= 0,438).

Pearson korelasyon analizinde, serum visfatin değerleri ile beden kitle indeksi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (r=-0,212, 38, p= 0.2). Bununla beraber, serum visfatin değerleri ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki ters yönde bir orantıdır.

Sonuç: Yüksek serum visfatin düzeylerinin meme hipertrofisi etyopatogenezinde yer alıyor olabilir. Ancak visfatin; visseral adipoz doku gibi farklı alanlardan da sekrete edilebildiğinden ötürü, serum visfatin düzeylerinin, meme büyüklüğü veya visfatin ilişkili endokrinolojik patolojilerin tanı ve tedavisine katkısının nasıl olacağını tespiti için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca serum visfatin değerlerinin kanser, hormonal parametreler ve kronik inflamasyon gibi süreçlerden etkilenmesi nedeniyle; hastaların menstürel sikluslarını, subklinik enfeksiyonlarını veya tanı almamış kanser olgularını ekarte ederek yapılacak olan yeni kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Visfatin, gigantomasti, juvenil meme hipertrofisi



SUMMARY

INVESTIGATION OF VISFATIN LEVELS IN SERUM AND PATHOLOGY SAMPLES OF SURGICAL PATIENTS WITH GIGANTOMASTIA RETROSPECTIVE STUDY

Purpose: In this study, serum visfatin levels of adult and adolescent gigantomastia patients were compared with serum visfatin levels in patients who had regular breast size or operated for other reasons without a diagnosis of gigantomasti. The aim of this study is to shed light on the etiopathogenesis of gigantomastia by considering the effect of visfatin on breast hypertrophy.

Materials and Methods: The study was conducted in 2019 and included 31 volunteer patients who were diagnosed with bilateral gigantomastia or juvenile breast hypertrophy whose BMI 20 kg / m² or above (Group-1/study group) and 7 volunteers with BMI 20 kg / m² or above (Group-2/control group) who had regular breast size or were not diagnosed with gigantomastia.

The blood samples taken for the preoperative preparation from the patients were centrifuged in EDTA tube for visfatin level measurement and separated as serum and stored at -80° C.

Results: According to Mann Whitney U test results, serum visfatin levels (Median = 10.38) of juvenile gigantomastia patients were significantly higher than control visfatin levels (Median = 5.53) (U = 42.00, p = 0.011).

According to Mann Whitney U test results, no significant difference was found between body mass index (Median = 26,62) of juvenile gigantomastia patients and control group body mass index (Median = 24,17) (U = 77.50, p = 0.249).

According to Mann Whitney U test results, there was no significant difference between the ages of the juvenile gigantomastia patients (Median = 29) and the control group (Median = 30) (U = 77.00, p = 0.438).

Pearson correlation analysis showed no significant correlation between serum visfatin values and body mass index ($r = -0.212$, 38 , $p = 0.2$). However, the relationship between serum visfatin values and body mass index is inversely proportional.

Conclusion: High serum visfatin levels may be involved in the etiopathogenesis of breast hypertrophy. However, visfatin can be secreted from different areas such as visceral adipose tissue; additional studies are needed to determine the contribution of serum visfatin levels for diagnosis and treatment of gigantomastia or visfatin related endocrinological pathologies.

In addition, serum visfatin values are affected by processes such as cancer, hormonal parameters and chronic inflammation; so that new controlled studies are needed to rule out patients menstrual cycles, subclinical infections or undiagnosed cancer cases.

Key Words: Visfatin, gigantomastia, juvenile breast hypertrophy

KAYNAKLAR

1. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 288:H2031 -2041.
2. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R: Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006, 57:505-528.
3. Karastergiou K, Mohamed-Ali V: The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 318:69-78.
4. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I: Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994, 14:1431 -1437.
5. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, et al: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307:426-430.
6. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F: Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is upregulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 2002, 32:3225-3234
7. Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardiocerebro-vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(1): 1-9.
8. Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J Bacteriol* 2001; 183(4): 1168-74.
9. Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol* 2010; 1:1-7.
10. Gülbahar Uzun Sebahat Özdem et al. Visfatin ve Etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013; 11(3): 119-130

11. Makboul M, Abdelhamid MS, Al-Attar GS (2016) Long-term follow-up and patient satisfaction after reduction mammoplasty: superomedial versus inferior pedicle. *Indian J Plast Surg* 49:214–2193.
12. Guyuron B. *Indications, Operations and Outcomes*. St. Louis: Mosby; 2000. *Plastic Surgery*; p.2709
13. Lassus C. A technique for breast reduction. *Int Surg*. 1970;53:69–72.
14. Lassus C. Breast reduction: Evolution of a technique – a single vertical scar. *Aesthetic Plast Surg*. 1987;11:107–12.
15. Lassus C. A 30-year experience with vertical mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1996;97:373–80.
16. Lejour M. Vertical mammoplasty and liposuction of the breast. *Plast Reconstr Surg*. 1994;94:10014.
17. The superomedial dermal pedicle for nipple transposition. Orlando JC, Guthrie RH *J Br J Plast Surg*. 1975 Jan; 28(1):42-5.
18. Experience and refinements with the supero-medial dermal pedicle for nipple-areola transposition in reduction mammoplasty. Hauben DJ *Aesthetic Plast Surg*. 1984; 8(3):189-94.
19. Liu YJ, Thomson JÜVENİL GİGANTOMASTİ. Ideal anthropomorphic values of the female breast: correlation of pluralistic aesthetic evaluations with objective measurements. *Ann Plast Surg*. 2011;67(1):7-11
20. Tepper OM, Unger JÜVENİL GİGANTOMASTİ, Small KH, et al. Mammometrics: the standardization of aesthetic and reconstructive breast surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(1):393-400
21. Smith Jr DJ, Palin Jr WE, Katch VL, et al. Breast volume and anthropomorphic measurements: normal values. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(3):331-335
22. Spear SL, Little JW. Reduction mammoplasty and mastopexy. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, Eds. *Plastic Surgery*. 5th ed, New York: Lippincot-Raven, 1997: 725-752

23. Georgiades NG, Georgiades Riefkohl R. Aesthetic Breast Surgery. In: McCarthy JÜVENİL GİGANTOMASTİ, Ed. Plastic Surgery 9th ed. New York: Saunders Co, 1990.
24. Dere F. Anatomi 2. baskı. Balcalı; 1988.
25. Laurence Kirwan. A Classification and Algorithm for Treatment of Breast Ptosis. *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 22, Issue 4, July 2002, Pages 355–363,
26. McCarthy K, Carpenter SA, Georgiade GS. The breast: embryology, anatomy, and physiology. In: Georgiade NG, Georgiade GS, Riefkohl R, Eds. *Aesthetic Surgery of the Breast*. New York: Saunders Co, 1990: 3-17.
27. Georgiade NG, Georgiade GS, Riefkohl R. Aesthetic Breast Surgery. In : McCarthy JÜVENİL GİGANTOMASTİ, Ed. *Plastic Surgery*. 9th ed, New York: Saunders Co., 1990: 3839-3896
28. White DJ, Maxwell GP. Breast reduction. In: Achauer BM, Eriksson E, Guyuron B, ColemanJJ, Russell RC, VanDer Kolk CA, Eds. *Plastic Surgery*. New York: Mosby Co, 2000: 2705-2741
29. The mammary gland. Forsyth IA *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1991 Dec; 5(4):809-32
30. Ultrastructure of the human mammary gland. I. Development of the fetal gland throughout gestation. Tobon H, Salazar H *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Sep; 39(3):443-56.
31. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. Sternlicht MD *Breast Cancer Res*. 2006; 8(1):201
32. From milk to malignancy: the role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. Tiede B, Kang Y *Cell Res*. 2011 Feb; 21(2):245-57.
33. The Development of the Mammary Gland: Arris and Gale Lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. Hughes ES *Ann R Coll Surg Engl*. 1950 Feb; 6(2):99-119.
34. Intrauterine breast development and the mammary myoepithelial lineage. Jolicoeur F *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005 Jul; 10(3):199-210.
35. Sakakura T. New York: Plenum Press; 1987. Mammary embryogenesis; pp. 37–66.

36. Intrauterine breast development and the mammary myoepithelial lineage. Jolicoeur F J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005 Jul; 10(3):199-210.
37. Establishment of normative data for the amount of breast tissue present in healthy children up to two years of age. Jayasinghe Y, Cha R, Horn-Ommen J, O'Brien P, Simmons PS J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010 Oct; 23(5):305-11.
38. Breast development in the newborn. McKiernan JF, Hull D Arch Dis Child. 1981 Jul; 56(7):525-9.
39. Human breast development. Howard BA, Gusterson BA J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000 Apr; 5(2):119-37.
40. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer. Stingl J Horm Cancer. 2011 Apr; 2(2):85-90.
41. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Marshall WA, Tanner JM Arch Dis Child. 1969 Jun; 44(235):291-303.
42. IGF-I, GH, and sex steroid effects in normal mammary gland development. Kleinberg DL, Ruan WJ Mammary Gland Biol Neoplasia. 2008 Dec; 13(4):353-60.
43. Susman E J, Houts R M, Steinberg L. et al. Longitudinal development of secondary sexual characteristics in girls and boys between ages 9 1/2 and 15 1/2 years. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;16:166-173.
44. Nipple (papilla) development in puberty: longitudinal observations in girls. Rohn RD Pediatrics. 1987 May; 79(5):745-7.
45. A paracrine role for the epithelial progesterone receptor in mammary gland development. Brisken C, Park S, Vass T, Lydon JP, O'Malley BW, Weinberg RA Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Apr 28; 95(9):5076-81.
46. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. Wiseman BS, Werb Z Science. 2002 May 10; 296(5570):1046-9.
47. Peripubertal human breast development. Monaghan P, Perusinghe NP, Cowen P, Gusterson BA Anat Rec. 1990 Apr; 226(4):501-8.
48. Development of the human breast. Russo J, Russo IH Maturitas. 2004 Sep 24; 49(1):2-

49. Cunha G RYP, Young P, Christov K. et al. Mammary phenotypic expression induced in epidermal cells by embryonic mammary mesenchyme. *Acta Anat (Basel)* 1995;152(3):195–204.
50. Ceriani R L. Fetal mammary gland differentiation in vitro in response to hormones II. Biochemical findings. *Dev Biol.* 1970;21(4):530–546.
51. 66. Flint D JTE, Tonner E, Beattie J, Allan G J. Role of insulin-like growth factor binding proteins in mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2008;13(4):443–453.
52. Sternlicht M D, Sunnarborg S W, Kouros-Mehr H, Yu Y, Lee D C, Werb Z. Mammary ductal morphogenesis requires paracrine activation of stromal EGFR via ADAM17-dependent shedding of epithelial amphiregulin. *Development.* 2005;132(17):3923–3933.
53. Jackson-Fisher A JBG, Bellinger G, Ramabhadran R, Morris J K, Lee K F, Stern D F. ErbB2 is required for ductal morphogenesis of the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(49):17138–17143.
54. Bio-morphological events in the development of the human female mammary gland from fetal age to puberty. NAKcarato AG, Viacava P, Vignati S, Fanelli G, Bonadio AG, Montruccoli G, Bevilacqua G *Virchows Arch.* 2000 May; 436(5):431-8.
55. Maliniac JW. Arterial blood supply of the breast. *Arch Surg.* 1943;47(3):329–343.
56. Palmer JH, Taylor GI. The vascular territories of the anterior chest wall. *Br J Plast Surg.* 1986;39(3):287–299.
57. Lamarque JL. *An Atlas and Text of The Breast Clinical Radiodiagnosis* 1st ed, Paris: Wolfe Medical Publications LTD, 1981; 17-29.
58. McCarthy K, Carpenter SA, Georgiade GS. The breast: embryology, anatomy, and physiology. In: Georgiade NG, Georgiade GS, Riefkohl R, Eds. *Aesthetic Surgery of the Breast.* New York: Saunders Co, 1990: 3-17.
59. Hall-Findlay E, Evans G. *Aesthetic and reconstructive surgery of the breast.* 2010. 1-678p

60. Ayhan S, Başterzi Y, Yavuzer R, Latifoğlu O, enetodđlu S, Atabay K, elebi MC. Histologic profiles of breast reduction specimens. *Aesth Plast Surg*, 2002; 26: 203-205
61. Ünal G. Memenin embriyolojisi, konjenital anomaliler ve gelişim bozuklukları. Ünal G, Ünal H, Ed. *Meme Hastalıkları*. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 3-10
62. Gulyas G. Marking the position of the nipple-areola complex for mastopexy and breast reduction surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2004; 113 (7): 2085-2090.
63. Glatt BS, Sarwer DB, O'Hara DE, Hamori C, Bucky LP, LaRossa D. A retrospective study of changes in physical symptoms and body image after reduction mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 1999; 103(1): 76-82.
64. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I: Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013, 2013:139239.
65. Gimble JM: Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* 2003, 3:705-713.
66. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC: Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008, 14:741-751.
67. Yamawaki H: Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull* 2011, 34:307-310.
68. Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M, Alemany M: Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs* 2002, 62:915-944.
69. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF α function. *Nature* 1997, 389:610-614.
70. Hauner, H. (2005). Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64, 163-169.
71. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372:425-432.

72. Matsuzawa Y: Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2006, 3:35-42.
73. Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K: Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011, 17:1397-1410.
74. Peiro C, Romacho T, Carraro R, Sanchez-Ferrer CF: isfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol* 2010, 1:135.
75. Berndt, J., Kloting, N., Kralisch, S., Kovacs, P., Fasshauer, M., Schon, M.R. ve diğeri. (2005). Plasma visfatin concentrations and fat depotspecific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 54, 2911- 16.
76. Haider, D.G., Schaller, G., Kapiotis, S., Maier, C., Luger, A., Wolzt, M. (2006). The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia*, 49, 1909- 14.
77. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M: Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008, 115:13-23.
78. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Townsend RR, et al: Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell metabolism* 2007, 6:363-375.
79. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A: Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr* 2012, 6:120-124.
80. Schilling E, Hauschildt S: Extracellular ATP induces P2X7- dependent nicotinamide phosphoribosyltransferase release in LPS-activated human monocytes. *Innate Immun* 2012, 18:738-744.
81. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, PetzoldQuinque S, Bluher S, Reinehr T, Stumvoll M, et al: Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 2011, 54:1200-1211.

82. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, Dabrowski P, Skorupa A: Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007, 56:1131 -1134.
83. Brown JE, Onyango DJ, Ramanjaneya M, Conner AC, Patel ST, Dunmore SJ, et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and Mrna xpression of diabetes-related genes in Mouse pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 2010; 44(3): 171-8.
84. Cheng Q, Dong W, Qian L, Wu J, Peng Y. Visfatin inhibits apoptosis of pancreatic b-cell line, MIN6, via the mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathway. *J Mol Endocrinol* 2011; 47 (1): 13-21.
85. Bi TQ, Che XM: Nampt/PBEF/visfatin and cancer. *Cancer Biol Ther* 2010, 10:119-125
86. Bauer L, Venz S, Junker H, Brandt R, Radons J: Nicotinamide phosphoribosyltransferase and prostaglandin H2 synthase 2 are up-regulated in human pancreatic adenocarcinoma cells after stimulation with interleukin-1. *Int J Oncol* 2009, 35:97-107
87. Bae SK, Kim SR, Kim JÜVENİL GİGANTOMASTİ, Kim JY, Koo TH, Jang HO, Yun I, Yoo MA, Bae MK: Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. *FEBS letters* 2006, 580:4105-4113
88. Wang B, Hasan MK, Alvarado E, Yuan H, Wu H, Chen WY: NAMPT overexpression in prostate cancer and its contribution to tumor cell survival and stress response. *Oncogene* 2011, 30:907-921.
89. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA: hSIR2(SIRT1) functions as an NADdependent p53 deacetylase. *Cell* 2001, 107:149-159
90. Adya R, Tan BK, Punn A, Chen J, Randeve HS: Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatininduced angiogenesis. *Cardiovascular research* 2008, 78:356-365
91. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H: Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007, 178:1748-1758.

92. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC: Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004, 113:1318-1327.
93. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL: Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005, 45:9-14. 112.
94. Wang P, Bai C, Xu QY, Xu TY, Su DF, Sassard J, Miao CY: Visfatin is associated with lipid metabolic abnormalities in Lyon hypertensive rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2010, 37:894-899.
95. Anne Dancey, M. Khan, J. Dawson, F. Peart Gigantomastia – a classification and review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, Volume 61, Issue 5, May 2008, Pages 493-502
96. Chen, M.P., Chung, F.M., Chang, D.M. ve diğerleri. (2006). Elevated plasma level of visfatin/ pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 295-99.
97. Doğru, T., Sonmez, A., Tasci, I. ve diğerleri. (2007). Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76 (1), 24-33.
98. Hammarstedt, A., Pihlajamaki, J. ve diğerleri. (2006). Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 1181-84.
99. Takebayashi, K., Suetsugu, M. ve diğerleri. (2007). Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 56, 451-8.
100. Hua, J., Boren, J., Jinfeng, T., Wenli, L., Wei, W., Libin, Z. ve diğerleri. (2008). Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79, 412-18.
101. Curat, C.A., Wegner, V., Sengenès, C., Miranville, A., Tonus, C., Buse, R. (2006). Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*, 49, 744-747.

102. Pagano, C., Pilon, C., Olivieri, M. ve diğerleri. (2006). Reduced plasma visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 3165– 70.
103. Haider, D.G., Schindler, K., Schaller, G., Prager, G., Wolzt, M., Ludvik, B. (2006). Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 1578- 81
104. Ching-Chu, C., Tsai-Chung, L., Chia-Ing, L., Chiu-Shong, L., Wen-Yuan, L., Ming-Tsang, W. ve diğerleri. (2007). The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism Clinical and Experimental*, 56, 1216- 20
105. Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M. ve diğerleri. (2005). Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, 426- 30.
106. Doğru T, Sönmez A, Taflç› I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 (Epub ahead of print)
107. Chan, T.F., Chen, Y.L., Chen, H.H., Lee, C.H., Jong, S.B., Tsai, E.M. (2007). Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 88, 401-405.
108. Ingelsson, E., Larson, M.G., Fox, C.S., Yin, X., Wang, T.J., Lipinska, I., ve diğerleri. (2007). Clinical correlates of circulating visfatin levels in a communitybased sample. *Diabetes Care*, 30 (5), 1278-80.
109. Zhang, Y.Y., Gottardo, L., Thompson, R., Powers, C., Nolan, D., Duffy, J. ve diğerleri. (2006). A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 14 (12), 2119-26.
110. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahma R, Haider D, Shnawa N. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci* 2006;1:605–9.

111. Blansfield JA, Kukora JS, Goldhahn RT, Buinewicz BR. Suspicious findings in reduction mammoplasty specimens: review of 182 consecutive patients. *Ann Plast Surg*, 2004; 52 (2): 126-130.

