

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA SERUM β -KAROTEN
DÜZEYLERİNİN YÜKSEK BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ
(HPLC) İLE ÖLÇÜLMESİ

79492

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyolog Afitap SARIOĞLU

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Meral TORUN

79492

ANKARA - 1998



Sevgili Aras ve Ahmet'e

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. MEME KANSERİ	3
II.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
II.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular	11
II.1.3. Tanı ve Tedavi	14
II.1.4. Meme Kanseri Türleri	17
II.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	20
II.2. KARETENÖİD VE RETİNOİDLER	38
II.2.1. Tarihi Perspektif	38
II.2.2. β -Karoten	39
II.2.3. Doğadaki Temel Kaynaklar	41
II.2.4. β -Karotenin A Vitaminine Dönüşümü	43
II.2.5. Absorbsiyon	44
II.2.6. Karaciğer Tarafından Alımı ve Depo Edilmesi	45
II.2.7. Plazmada Transportu	46
II.2.8. β -Karotenin İnsanlardaki Biyokimyasal Fonksiyonları	46
II.2.9. β -Karotenin Diğer Fonksiyonları	48
II.2.10. β -Karotenin Antioksidan Etkisi	49
II.2.11. β -Karoten ve Kanser	50
II.2.12. Karotenoidler, Retinoidler ve Kanser	51
II.2.13. β -Karoten ve Hastalık Safhaları	55

II.3. MEME KANSERİNDE SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ .	58
II.3.1. Kanser ve Serbest Radikal İlişkisi	58
II.4. SERBEST RADİKALLER	61
II.4.1. Lipid Peroksidasyonu	66
II.4.2. Antioksidanlar	68
II.4.3. Enzimatik Savunma Sistemleri	69
III. MATERYAL VE YÖNTEM	74
III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	74
III.2. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	74
III.3. KULLANILAN CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ	75
III.4. KULLANILAN HASTA VE KONTROL GRUPLARINA AİT ÖZELLİKLER	75
III.4.1. Hasta Grubu	75
III.4.2. Kontrol Grubu	75
III.4.3. Örnek Hazırlanışı	75
III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER	77
III.5.1. Serum β -Karoten Tayini	77
III.5.2. Kolesterol Miktar Tayini	80
III.5.3. Trigliserit Miktar Tayini	80
IV. BULGULAR	82
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	88
VI. ÖZET	98
VII. ABSTRACT	100
VIII. KAYNAKLAR	102
ÖZGEÇMİŞ	118

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemi süresince gerek tez konumu belirlemesi, gerek çalışmalarımı yönlendirmesi gerekse tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan her konuda desteğini ve yardımlarını gördüğüm çok sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Meral TORUN'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında her konuda bana destek veren yardım ve ilgilerini esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Bolkan ŞİMŞEK'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Ankara Hastanesi biokimya Laboratuvarında çalıştığım dönemlerden bu güne gelene kadar beni mesleğimle ilgili konularda bilinçlendiren bilgilendiren her konuda desteğini ve yardımlarını gördüğüm SSK Hastanesi Biyokimya Şefi Sayın Dr. Şebnem Kösebalaban'a içtenliğimle teşekkür ederim.

Hasta serumlarının toplanmasında bana yardımcı olan Demetevler Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji servisinden Dr. Necati Alkış'a, çalışılması, kontrol serumlarının toplanmasında değerli yardımlarını gördüğüm değerli arkadaşım Dr. Biyolog Üçler Kısa'ya ve G.A.T.A. Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez dönemimde, benimle her türlü konuda bilgi ve becerilerini paylaşan destek ve ilgisini esirgemeyen çalışmalarımnda çok önemli katkısı olan Araştırma Görevlisi Sevgili Yeşim Özkan'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırladığım dönemde anlayışlarıyla ve yardımlarıyla desteklerini esirgemeyen Araştırma Görevlisi Aysun Bozkır'a ve Sevgi Yardım'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans dönemimde bana manevi olarak güç veren ilgi ve desteklerini esirgemeyen her zaman varlıklarıyla gurur duyduğum sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Tez dönemim süresince yardımlarını esirgemeyen diğer arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez yazımı süresince yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Ve-ga ailesine candan teşekkür ederim.

Afitap SARIOĞLU

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, normal dokuların gelişmesini aşan normal dokulara uyum göstermeyen ve kendisini meydana getiren uyarının yok olması durumunda bile aşırı seyrinde devam eden bir doku kitlesi olarak tanımlanmaktadır.⁽¹⁻²⁾

Tıp, her konuda olduğu gibi çeşitli kanser hastalıklarının tedavisinde de büyük aşamalar göstermesine rağmen özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde ve pek çok batılılaşmış toplumlarda kanser ölümlerin ilk nedenini oluşturmaktadır.^(3,4,5)

Kanser tipleri arasında meme kanseri gerek insidans gerekse mortalite yönünden 40 yaş üstü ve özellikle post menapoz dönemindeki kadınlarda en sık görülen malign hastalıktır.^(3,6,7) Meme kanseri gelişme süresi çok uzun olup hastalık ilerleyene kadarda kilo kaybının görülmemesi dikkat çekmektedir.⁽⁸⁾

Bir çok vakada ilk malign hücrenin ortaya çıkmasından 1 cm çapında bir hacme ulaşmasına kadar 7-8 senelik bir zamanın ve 30 bölünmenin gerekli olduğu hesaplanmıştır.⁽⁹⁾

Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte meme kanserinin meydana gelmesinde; genetik hormonal, çevre, sosyobiyojik ve fizyolojik faktörlerin yanısıra birinci derecede kan akrabalarında (anne, kızkardeş) meme kanseri hikâyesi, bilateral meme kanseri ve premenopozal dönemde kanser saptanması sorumlu tutulabilir.^(3,10,11)

Serbest Radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı olup oldukça reaktif moleküllerdir. Hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitleri ile veya DNA'daki nükleotidler ve proteinlerdeki sülfhidril bağları ile reaksiyona girerek doku hasarına neden olabilmektedirler. Doku hasarının dereceside serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır.⁽¹²⁾

Birkaç yıl önce çoğu bilim adamı ve doktor β karoteni kansere, kalp hastalıklarına, makular dejenerasyona ve yaşlanmaya karşı koruyucu bir antioksidan olarak tanımladı. Özellikle de β karotenin kuvvetli bir singlet O_2 bastırıcı bir antioksidan olduğu vurgulandı.

Yeni teknikler; plâzma doku ve dietteki beta-karoten konsantrasyonunun doğru bir şekilde ölçülebilmesini sağlamıştır. Yeni hayvan modelleri stabil izotop teknikleri, insanda azaltma ve tekrar geri verme deneyleri (depletion ve repletion) beta-karotenin insan sağlığı üzerindeki etkilerine ve insanlardaki kullanımı hakkındaki bilgilerde patlamaya yol açmıştır. Karotenoid ve retinoidlerin görmedeki klâsik fonksiyonlarının yanısıra kanser gelişmesi ve önlenmesindeki rolleride ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilerek insan sağlığı üzerindeki önemi vurgulanmıştır.^(13,14)

Biz de bu çalışmada meme kanserli hastalarda serum β -karoten düzeyini tayin ederek ne şekilde bir değişiklik göstereceğini belirlemek suretiyle bu parametrenin teşhisteki göstergelik geçerliliğini teyit etmeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. MEME KANSERİ

Meme kanseri, kadınlarda görülen tüm kanserlerin % 22'sini teşkil eden ve 18 kadında bir (% 5,5) görülen bir kanser türüdür.⁽¹⁶⁾ Kadınlarda en çok mortaliteye neden olan kanserlerin başında meme kanseri gelir. Yakın zamana kadar mortaliteye ilk neden olarak meme kanseri gösterilmekteydi, ancak kadınlarda akciğer kanseri sıklığındaki artış meme kanseri mortalitesini birinci sıradan düşürmüştür.⁽¹⁵⁾

Özellikle meme kanseri konusunda tedavi olanaklarının ve koruyucu çalışmalarının yüksek düzeyde olmasına rağmen yıllık mortalite oranları sabit kalmaya devam etmektedir. Bu durum kadınların ortalama yaşam sürelerinin artmasına bağlı olarak riskinde artması şeklinde yorumlanmaktadır.^(1,2,15)

Meme kanseri oluşumunda her ne kadar pek çok risk faktörü olsada meme kanserinin oluşmasını önleyecek önlemlerde mevcuttur.⁽¹²⁾

1. İKİNCİL ÖNLEME YOLU

Hastalığın erken teşhis edilmesidir. Bu da mamografi ve klinik muayenedir. Son 20 yıl içinde 50 yaş üstü kadınların mamografiyle kanserin tespiti sonucunda % 30 kadında ölüm oranının azaldığı görülmüştür.

2. BİRİNCİL ÖNLEME YOLU

a. Diyetle Önlem

Diyetle alınan yağ oranıyla göğüs kanseri oluşumu arasındaki ilişki kesin olup çeşitli hayvan modelleriyle de desteklenmektedir. Kırsal Çin popülasyonunda alınan kalorideki % 40 yağ oranının % 20'ye indirilmesiyle kanser oluşumunun azaldığı gözlenmiştir.

b. Kimyasal Önlem

Kimyasal tedavi neoplastik oluşumda İNSİTU KARSİNOMA döneminde müdahale anlamına gelmektedir.

Epitel neoplastik olgusu 3 fazdan oluşur.

1. Başlangıç dönemi
2. Geriye dönüşümlü erken yükselme dönemi
3. Tümör oluşma evresi

Bu üç dönemdeki değişiklikleri ayırtmak kemoterapide tümör formasyonuna göre etkili dozu vermek için önem teşkil eder.

c. Antioksidanlar

Çoğu araştırmalarda serbest radikal reaksiyonlarının ve peroksitlerin yaşa bağlı hastalıklarda, örneğin göğüs kanserinde olduğu gibi etkileri gözlenmiştir. Serbest radikal reaksiyonlarının pekçok biyolojik olaylarda yan

etki olarak ortaya çıktığı fakat aynı zamanda toksik lipid peroksidlerinin oluşumuna sebep olduğu da anlaşılmıştır.

Bunlarda genlere zarar verebilecek etkiye sahiptir. Antioksidanların bu reaksiyonları inhibe etme şeklide O_2 'ye bağlı radikalleri ortadan kaldırmasıyla olur. Vit. E, askorbik asit, β karoten ve enzime geçiş elementleri (Selenyum, Çinko) vücudun toksik lipid peroksidlerine karşı mücadelesinde önemli bir yer tutar. Bu yüzden kanser olma riski serbest radikal ve peroksid üretimi ve antioksidan mücadelesi arasındaki dengeyle de açıklanabilir.⁽¹²⁾

II.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri nedeniyle meydana gelen ölüm oranları dünyanın çeşitli ülkelerinde başka başka olup, gelişmiş ülkelerde az gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek bulunmaktadır. Gelir düzeyi yüksek olan kadınlar arasında 20 yaşından önce doğum yapanların çok az olduğu ve yine bu kadınlar arasında ikiden fazla çocuğa sahip olan birey sayısının çok düşük olduğuda bildirilmektedir.^(2,23,31)

Meme kanseri erkeklerde nadir olarak görülür, bu insidans kadınlardaki oranın % 1'i kadardır.⁽²¹⁾

Bütün kanserler gibi meme kanserinde etiyojisi günümüze kadar tam olarak aydınlatılamamıştır. Risk faktörü olarak genetik, hormonal, çevresel, sosyoekonomik ve fizyolojik faktörler sorumlu tutulmuştur.

Meme kanseri 20 yaşın altındaki kadınlarda çok seyrek görülür. 25 yaşından sonra artmaya başlar.^(15,17)

Son yapılan araştırmalarda yaş-kanser arasındaki ilişki grafiği menapoz döneminde değişiklik göstermektedir. 10-15 yıl önce başlayan hormon değişikliğine bağlı 40-50 yaş arası grafik çizgisi düzleşmekte daha sonra yaş ilerledikçe grafik çizgisi yukarı çıkmakta ve olgu artmaktadır. Son yıllarda hastalığın olgusu ve ölüm oranı büyük yaş gruplarında biraz artış göstermiştir son 35 yılda ise 15-44 yaş arası kadınlarda hastalık oranı biraz düşüş göstermiştir.⁽¹⁷⁾

Montpeller (Güney Fransa) ve Milan'da (İtalya) yapılan meme kanserinde risk faktörleriyle ilgili ortak olgu kontrollü bir çalışmada meme kanserli hastalarda kontrollere oranla plâzma vitamin E düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Aynı zamanda Montpeller çalışmasında plâzma malonaldehit düzeyinin daha düşük olduğu gösterildi.⁽¹⁸⁾

Yapılan çalışmalarda kontrol olgularıyla kanser olguları karşılaştırıldığında, kanser hastalıklarının erken safhalarında tümör dokusunda, serumda ve eritrositlerde antioksidanların ve antioksidan fonksiyonlarıyla ilgili enzim düzeylerinin artmış olduğu saptandı. Sayısız deneysel modelde, düşük lipid peroksidasyonunun mevcut olduğu tümör dokularında antioksidanların düzeylerinin artmış olduğu gösterildi. İlave olarak Vit. E'nin meme tümör hücre zincirine karşı poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) sitotoksitesini inhibe ettiği gösterildi. Bu bulgular düşük lipid peroksidasyonu ve antioksidanların yüksek düzeylerinin tümör hücrelerinin karakteristiği olduğunu ve proliferasyon için selektif ortam sağladığını düşündürmektedir.

Bulguların doğruluğunu ispat etmek için halen devam eden Fransa çalışmasında 50 hasta ve 50 kontrol olgusunu tamamlayıcı biyokimyasal tetkikler yapılmaktadır.

Bu Çalışmanın Yapılmasındaki Amaç

1. Vit E'nin hücre membranında var olan fizyolojik fonksiyonunu plâzma düzeyleri yeterli derecede yansıtmadığı için hücre membranlarında daha fazla arttığını teyid etmek,

2. Antioksidan fonksiyonu olan diğer faktörleri C vitamini, selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum bağımlı glutatyon-peroksidaz kofaktörleri ve süperoksit dismutazı değerlendirmektir.

Serum çinko ve bakırın lipid ve A vitamini metabolizmasında rol oynadığı ve yaş ve östrojen düzeyinden etkilendiği bilindiğinden yaş, oral kontraseptivler, trigliserid, HDL kolesterol, A vitamini ve β -karoten için ilave düzenlemeler düşünüldü. Bu değişkenlerin çok azının örneğindeki serum çinko ve bakır düzeyiyle anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Bununla birlikte, çinko konusunda HDL-kolesterol tutarlı pozitif eğilim saptarken yaş ve oral kontraseptivler için negatif eğilim tespit edilmiştir.

Bu değişkenler çinko düzeyleri test edilirken ilave düzenlemeler için seçilmiştir. Bakır ele alındığında yaş ve oral kontraseptivler için pozitif korelasyon saptanmıştır. Olgu ve kontroller arasındaki kan çinko düzeyindeki farklılık bu değişkenlerden çok fazla etkilenmezken bakır düzeyindeki farklılık istatistiksel önemini kaybetmiştir.

İlk objektif bulgu, plâzma düzeyleri hücre içeriğini yeterli derecede yansıtmadığı için E vitamininin hücrenel düzeyi teyid edilmiştir.

Aynı zamanda E vitamininin yüksek düzeyleri lökosit ve eritrositlerde de saptanabildiği için bunun bir problem olmadığını bu çalışma göstermiştir. E vitamininin hücre membranındaki antioksidan rolüyle ilgili C vitaminide afilisel düzeyde saptanmaktadır.

Sonuç olarak meme kanserli hastaların erken evrelerinde konrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek miktarda saptanan plazma E vitamini düzeyi hücre membranlarının bu besini almalarındaki defektin sonucu değildir.

Çünkü lökositlerde gösterildiği gibi E vitamininin hücrenel düzeyi olgularda kontrollere göre anlamlı şekilde yüksektir.

Bu çalışma serum Cu düzeyini meme kanseri ile ilgili bir miktar olarak kabul etmezken, yüksek (Zn) düzeyinin kuvvetle meme kanseri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sayısız otör tarafından meme kanserinde E vitamini ve iz elementlerinin arttığı gösterilmiştir.

Erken teşhis edilmiş meme kanserli olgularda eritrositlerdeki Se düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Meme kanserli hastaların tümör dokularında Se, Zn, Cu ve Se bağımlı glutatyon peroksidaz (GSHpx) artmış olarak saptanmıştır. Buda Slater ve ark. tarafından ortaya atılan hipotezi desteklemektedir. Bu hipoteze göre de tümör büyümesi toksik reaktif oksijen radikalleri tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışma yapılanaya kadar örnekler tümör gelişiminden sonra alınmaktaydı ve saptanan bulguların kanser başlangıcıyla değil tümör büyümesiyle ilgisi vardı. Bu ilişki belki de tümör büyümesinin metabolik önemini yansıtmaktadır. Tersine yukarıda bahsedilen yayınlara göre artmış antioksidanların kanser hücrelerinin büyümesini arttıran kendi kendine hizmet edici özelliği olduğu düşünülebilir. Daha sonraki çalışmalarla; birincisi tümör hücrelerinin antioksidan düzeylerinin doğal savunmaya veya kemoterapiye dirençleriyle karşılaştırılmalı incelenmesi, ikincisi antioksidanların tümör düzeyleriyle kan düzeylerinin tümör direnç kabiliyetinin en kolay tespiti için karşılaştırılmasını ilgi çekici kılacağını düşündürmektedir.⁽¹⁸⁾

Meme kanseri insidansı en yüksek olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerindeki kadınlarda, orta seviyede güney Avrupa ve Latin Amerika ülkelerinde en düşük olarak da Afrika ve Asya ülkelerinde belirtilmiştir.

Meme kanseri oluşumunda genetik faktör önemli bir rol oynamaktadır. Bununla ilgili olumlu aile anemnezine sıklıkla rastlanmaktadır. Bir meme kanserli kadının anne veya yakınlarından birinin veya bir kaçının meme kanseri geçirmiş olduğu tespit edilebilir. Ayrıca meme kanserine yakalanmış bir kadının kızlarında hastalığın ortaya çıkma olasılığı diğer kadınlara oranla beş kat daha fazladır.^(19,20)

Ve yine 50 yaşın altında olup kendisinde daha önceden meme kanser teşhisi konan bir kadında ikinci kez meme kanseri çıkma olasılığı her yıl

% 0,7 civarında artabilmektedir.⁽²⁾ Annelerinde menapozdan önce bilateral meme kanseri olan kadınlar en yüksek risk taşıyan grubu oluşturmaktadır ki bu kadınların % 50'si meme kanseri olma riski taşımaktadır.

Riskli grup menarş yaşı 12'den küçük olanlar ve menopoz yaşı 50'den büyük olanlardır.

Yaşamın cinsel olgunluk süresinde menarştan menopoza kadarki menstrasyon siklusu sırasındaki östrojen yükselmelerine aşırı maruziyetin, meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir.^(15,21,22) Bu sebepten dolaydırki ilk doğum yaşının geç olması, nulliparite, geç evlilik ve evlenmeme durumu da riski arttırıcı faktörlerden kabul edilmektedir^(15,24) ve nullipar kadınlarda multipar kadınlara göre risk daha fazladır.⁽²³⁾

Endometriyum veya over kanseri olanlarda meme kanseri oluşma olasılığı, meme kanseri olanlarda endometrium veya over kanseri oluşma olasılığından bir kat daha fazladır.^(20,24)

Adipoz dokudaki östrojen sentezini artırdığı düşünüldüğü içinde Obesite risk faktörü olarak ele alınmaktadır.⁽²⁵⁾

Risk faktörlerinden birisi de memede benign hastalıkların bulunuşudur. Genç kadın popülasyonuna göre kistik hastalığı mevcut kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı iki kat daha fazladır.

Bu nedenle daha önce tespiti yapılmış benign meme hastalığının (BMH) dikkate alınması gerekmektedir.^(26,27,28)

Diyetle alınan yağın miktarı ve cinsi meme kanseri riskini artırmaktadır.

Batı ülkelerine göre gelişmekte olan ülkelerde ve doğu ülkelerinde daha düşük meme kanseri oranlarının görülmesi, ülkede kişi başına düşen yağ tüketimi ve bu tüketimin yaş ile ilişkisine bağlanmaktadır.

Deney hayvanlarında meme kanseri ajanı olarak bir virus (MEME TÜMÖR virusu-MTV) saptanmakla birlikte bu virus etkisi genetik yatkınlık ve endoksin faktörlere bağlıdır. Kadınlarda da bu virus geçişi gösterilememiştir.^(16,21)

Radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini önemli ölçüde arttırabilmektedir.^(9,19,23)

II.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular

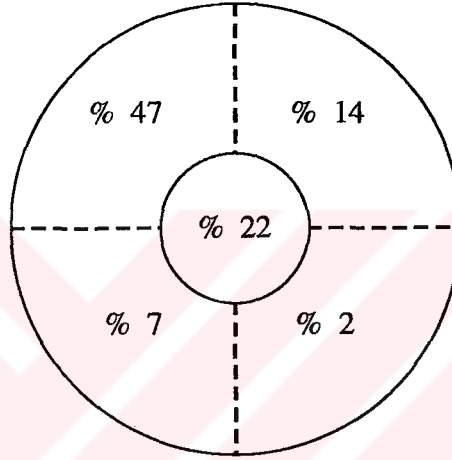
Diğer kanser türlerinde görülen sinsi başlangıç meme kanseri içinde geçerlidir. Hastaların % 80'inde ilk klinik bulgu kitledir. Bu kitle çoğu kez ağrısız ya da hafif ağrılı olup hasta tarafından rastlantı sonucu bulunur. Çapı 1 cm dolayındaki bu tümörü hasta kendi bulabilir.

Çapı 1 cm'den küçük olanlar ise daha nadir olarak mamografik taramalar sırasında ortaya çıkabilir.

Genellikle kenarları düzensiz, hareketi kısıtlı ve sert bir kitledir. Memede hissedilen ağrıdan başka, ciltteki bir değişiklik, meme başındaki bir akıntı, retraksiyon veya erozyonun varlığı tanı için önemli ipuçları olabilir.

Meme kanseri sağ memeye oranla sol memeyi daha sık tutar.

Meme kanserli hastaların % 4-10'unda iki taraflı tümör gelişir. Tümör, vakaların % 47'sinde üst-dış, % 14'ünde üst-iç, % 7'sinde alt-dış, % 2'sinde alt-iç kadranda, % 22'sinde de subareolar bölgede yer alır (Şekil 1).⁽¹⁶⁾



Şekil 1: Meme kanserinin kadrana göre dağılımı.

Hastaların % 80'inde ele gelen kitlenin kanser olabileceğini düşündüren tek ve en değerli bulgu deri retraksiyonudur. Retraksiyonu görebilmek için tümörlü bölge; iki parmak arasında gevşetilir ve deride bariz şekilde çöküntüler ortaya çıkar.

Bu çöküntüler tümör nedeniyle cooper ligemanlarının ksalmasından ileri gelmektedir.

Zamanla da tümör büyüyerek çevre dokulara yayılmaya başlar. Subareolar bölgede oluşan tümörlerde meme başı içeri çekilir. Cooper

ligamanlarındaki lenf damarlarında ilerleyen derinin yüzeyel lenf damarlarına ulaşan tümör hücreleri bu damarları tıkararak lenf ödem oluşmasına neden olurlar. Deride gözlenen ödem, kızarıklık, nodül veya ulserasyon, göğüs duvarına yapışıklık, belirgin aksillar ve supraklavik ülser lenf bezleri, hastalığın ilerlemiş olduğunu gösterir.^(1,21,24)

Meme kanseri, metastazlarını daha çok lenf yoluyla yaparlar. Yayılan kanser hücreleri için lenf bezleri bir süzgeç görevi yapar. Aksilla lenf bezlerinden kaçabilen tümör hücreleri supraklavikular lenf bezlerine geçerek venöz dolaşıma katılırlar.

Tümör hücreleri 2. ve 3. kosta aralığındaki iç meme lenf bezlerinde de yayılabilir. Hastalığın gidişi ile lenf bezi metastazının yakın bir ilişkisi vardır.

Eğer hastada aksilla lenf bezlerinde metastaz yoksa beş yıllık yaşam süresi % 80'in üzerindeyken metastazı olan hastalarda beş yıllık yaşam süresi % 40'a düşmektedir. Supraklaviküler lenf bezi metastazı olan hastalarda ise bu beş yıllık yaşam süresi % 10'u geçmemektedir.⁽⁹⁻¹⁶⁾

Hastalığın geç evrelerinde ise kanyolu ile metastazlar oluşur. Bu da tümör hücrelerinin genel kan dolaşımına katılarak ya direk kan damarları içine girmeleri ya da bölgesel ve uzak lenf grubunu aşarak duktus torasikusa dökülmeleri ile olur. Sıklıkla sırasıyla akciğer, kemikler (lomber vertebralar, pelvis kemikleri, femur, dorsal vertebralar, humerus), karaciğer, böbrek üstü bezleri, beyin ve overler gibi organları tutar (Tablo I).⁽²⁹⁾

Tablo I: Meme kanserinin metastaz yaptığı yerler ve metastaz sıklığı.

Metastaz yeri	%
Akciğer	41.2
Kemik	26.7
Karaciğer	16.8
Beyin	9.3
Abdominal	6.1

II.1.3. Tanı ve Tedavi

Meme başı ve deri retraksiyonu lenfödem gibi belirtiler gösteren meme kanserini tanımak kolaydır.

Hasta taraftaki meme başının önden bakıldığında daha yüksekte görülmesi (Forguc belirtisi), göğüs duvarına yapışan tümörün kol itilmeye çalışıldığında memenin oynamasına engel olması (Tillaux belirtisi) olarak tanımlanmaktadır. Ancak önemli olan, belirtiler ortaya çıkmadan kanseri teşhis etmektir. Çünkü tedavideki başarı erken teşhise bağlıdır.

Genel veya lokal anestezi altında alınan biyopsi ile de kesin tanı konulur. Biyopsi sonucuna göre de tedaviye başlanır. Bu arada klinik evresini belirlemek çok büyük bir önem taşır.⁽¹⁶⁾ Günümüzde en sık kullanılan klinik evreleme Enternasyonel Kanser Savaş Birliği'nin (I.U.A.C.) sistemidir.⁽¹⁹⁾

T – Primer Tümör

T₀ – Memede görülebilir bir tümör yoktur.

T₁ – Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den küçüktür. Deri sağlamdır.
Tümör Paget tipi ve lezyon sınırlıdır.

T₂ – Tümör 2 cm'den büyüktür. Deride çekilme yapmıştır veya meme başı retraksiyonu vardır. Pektoral kaslara veya göğüs duvarına infiltrasyon yoktur.

T₃ – Tümörün büyüklüğü ne olursa olsun, deri infiltrasyonu, ülserasyon, deride portakal kabuğuna benzer görünüm, deri ödemi, pektoral kaslara ve göğüs duvarına infiltrasyon olur.

N – Bölgesel lenf bezleri.

N₀ – Palpe edilebilen homolateral aksiller lenf bezi yoktur.

N₁ – Koltuk altı lenf bezlerinin palpe edilebilmesi ancak etrafa yapışık olmaması.

N₂ – Palpe edilebilen lenf bezlerinin birbirine ya da etrafındaki dokulara yapışık olması.

M – Uzak metastaz.

M₀ – Uzak metastazın olmaması.

M_1 - Klinik ve radyografik olarak uzak metastazların varlığı.

Meme kanseri dört evreden oluşur:

Evre I - $T_1 N_0 M_0 : T_2 N_0 M_0$

Evre II - $T_1 N_1 M_0 : T_2 N_1 M_0$

Evre III - $T_3 N_0 M_0 : T_3 N_1 M_0$

$T_3 N_2 M_0 : T_1 N_2 M_0$

$T_2 N_2 M_0$ ve T_2 veya T_3 ün N_2 ve M_0 ile olan bütün biçimleri.

Evre IV - M_1 'in bulunduğu bütün biçimler.

Tedavi yöntemi seçilirken, hastanın genel durumu, hastalığın yayılma derecesi ve ortaya çıkabilecek metastazlar göz önüne alınır. En etkili tedavi olan cerrahi müdahalede başarılı olmak için hastalığın, ameliyatla çıkarılması mümkün olan dokulardan daha ileriye yayılmamış olması gereklidir.

Radyoterapi tedavisi ise ameliyatı kabul etmeyen erken dönem meme kanserlilere ve cerrahi müdahale görmüş olan meme kanserlilere uygulanabilmektedir.

Diğer bir tedavi yöntemi ise hormonoterapidir. Genellikle cerrahi müdahale ve radyo terapiden sonra destekleyici bir öneme sahiptir. Bu da çeşitli endokrin bezlerin çalışmalarını ortadan kaldırmak veya dışarıdan ek hormon vermek suretiyle uygulanır. Uygulanacak hormon tedavisinde

hastanın premenapoz veya postmenapoz dönemde bulunmasının büyük önemi vardır. Menapoz girmemiş kadınlarda ilk adım overlerin çıkarılmasıdır.⁽²⁴⁾

Genel durumun cerrahi müdahaleye izin vermediği hastalar, her çeşit radikal yada palyatif tedavi aracının denenerek sonuç alınamayan hastalarda ise kemoterapi uygulanır.

Kemoterapi uygulanan hastalar:

- Hızlı büyüyen tümörlü hastalar,
- Lenfatik akciğer metastazları ve yaygın karaciğer tutulması olan hastalar.
- Tümörün primer ve sekonder olarak, hormonal tedaviye direnç gösterdiği hastalardır.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçların başlıcaları ise Metotraksat, 5-Florourasil, Nitrogen mustard ve Etilenenimin'dir.⁽³⁰⁾

II.1.4. Meme Kanseri Türleri

Meme kanserlerinin % 95'i ductal epitelden, % 5'i acinar epitelden çıkar.^(15,21) Meme kanserinde oluşan tümörlerin genel özelliklerindeki farklılıklar (yaptıkları bağ dokusu ve müsinin miktarı, hücre tipleri ve infiltrasyon yetenekleri) nedeniyle tümörün bütün özelliklerini içine alacak bir sınıflandırma yapmak imkân dışıdır.

Meme kanserlerinde hakim olan hücre tipine dayanarak histolojik yapısını kaynak alan çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Foote ve Stewart'ın yaptığı sınıflandırmaya göre meme kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırılır.⁽¹⁶⁾

A. Paget Hastalığı

İntraduktal bir kanser türü olup tümör derindedir. Meme başı epitelinde ülserasyon ve yüzeysel erozyon bulunur. Lezyonlu deriden alınan kesitlerde epidermiste berrak, hidropik, özgün "PAGET" hücreleri görülür. Meme başı, areola epidermisi ve etrafındaki deriye yavaş bir yayılım gösterir. Daha sonraki dönemde tümör hızla yayılarak genel bir meme kanseri oluşturur.^(19,21)

B. Meme Kanallarının Kanseri

1. İnfiltratif olmayanlar

Bu tümörler kanallar içerisinde büyüyerek bazal membranı aşamazlar.

İntraduktal papillomlar ve duktal epitel hiperplazilerinin habislenmesi ile oluşurlar.^(16,21)

2. İnfiltratif olanlar

a) **Papiller Kanser:** Kanallar içinde büyüyerek bütün bir meme segmentinin kanal sistemine yayılır. Daha sonra meme dokusunu işgal ederek, sınırları belirli olan bir veya daha çok sayıda kistik kitleler oluştururlar. İlk belirti meme başındaki kanamadır.^(16,24)

b) Komeda kanser: Bu tip klinik olarak palpe edilebilen bir kitle yada duktal bazal membranları ve alttaki meme dokusunu invaze etmeden btiylme eğilimi gösteren duktal epitelin proliferasyonun yol açtığı meme içerisindeki ip gibi kordonlar şeklinde kendini gösterir.⁽¹⁵⁾

c) Skirö kanser: Meme kanserlerinin % 78'ini oluşturur. Klinik olarak yalancı sınırlı çapı seyrek olarak 3-4 cm'nin üzerinde ve taş gibi serttir. Histolojik olarak lezyon, yoğun fibröz stroma ve bunun içinde yayılma gösteren yuvalar veya kordonlar oluşturmuş tümör hücrelerinden meydana gelmiştir.^(15,21)

d) Medüller kanser: Kapsüllü olup, meme dokusu içinde kolaylıkla hareket edip menozdan önce görülür. Lenf yollarını geç tutar ve vakaların % 40'ında koltuk altı lenf bezlerinde metastaz yapar.⁽²¹⁾

e) Kolloid kanser: Hücre içi ve dışı mukus yapımı ile karakterizedir. Bu lezyonlar oldukça büyük olup jelatin kıvamında, gri-mavi kitlelerdir. Medüller kanserlere, klinik görünümleri ve prognozları yönünden çok benzerler.⁽¹⁶⁻²¹⁾

C. Meme Lobullerinin Kanseri

1. İnfiltratif olmayanlar

Bunlar yavaş büyüyen kanserlerdir. Başlangıçta lobul içerisinde sınırlı kalır ve belirli bir kitle meydana getirmezler. Oluşma yerleri ise üst-dış kadran ve areolaya yakın kısımlardır.

2. İnfiltratif olanlar

Lastik silgi kıvamında ve kötü sınırlıdırlar. İki taraflı olma sıklığının fazla olmasından ötürü bu kanserler önemli kabul edilirler.

D. Seyrek Görülen Kanserler

1. İnfilamatuvar kanserler: Bazı vakalarda meme kanseriyle birlikte veya kanser oluşumundan bir süre sonra memede iltihap belirtileri ortaya çıkabilir. İltihap belirtilerine; lenfatiklerin kanser hücreleriyle tıkanması ve konjesyon neden olur. Kanser hücreleri lenfatik boşluklarda ve venalarda çoğalarak meme içine hızla yayılırlar. Prognozlar kötüdür.⁽²¹⁾

2. Epidermoid kanserler: Seyrek görülen bir kanser türüdür. Metaplazi ve skuamöz epitele dönüşen kanal epitelinden çıkar.⁽¹⁶⁾

3. Adenoid kistik kanserler: Son derece az görülürler ve metastaz özelliği yoktur.⁽¹⁶⁾

II.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri risk faktörleri kişiye ait ve çevresel orjinli olarak sınıflandırılabilir.^(31,32,33)

Kişiye ait risk faktörleri yaş, ırk, kuatelet indeksi, ilk doğum yaşı, bebek emzirme süresi, menarş yaşı, menopozal durum, menopoz yaşı, ailede meme kanseri anamnezinin bulunması, benign meme hastalığının varlığı, medeni durum, doğum yapma ve doğum sayısıdır. Çevresel risk faktörleri

ise diyet, sosyoekonomik düzey, meslek, yaşanılan bölge, yaşanılan kesimin köy ve şehir olması, alkol ve sigara kullanımı ile stres gibi faktörlerdir.

Meme kanseri için bu risk faktörleri Tablo II'de belirtilmiştir.

Tablo II. Meme kanseri risk faktörleri

Faktör	Yüksek Risk	Düşük Risk
Medeni durum	Bekar	Evli
Menarş yaşı	Erken	Geç
İlk tam gebelik yaşı	30 ve yukarısı	20 ve altı
Postmenopozal kadının vücut yapısı	Obez	Zayıf
İrk	Beyaz	Siyah
Menopoz yaşı	Geç	Erken
Ooforektomi	-	+
Premenopozal bilateral meme kanserinin aile anemnezi	+	-
Bir memede kanser anemnezi	+	-
Fibrokistik hastalık anemnezi	+	-
Over veya endometriyumda primer kanser anemnezi	+	-
Doğum yeri	Kuzey Amerika Kuzey Avrupa	Asya, Afrika
Yaşanılan kesim	Şehir	Köy
Sosyoekonomik düzey	Yüksek	Daha düşük
Göğüsün radyasyona maruziyeti	Önemli derecede	Çok az

1. Menarş (İlk Mensturasyon) Yaşı

Doğumdan pubertenin başlangıcına kadar inaktif durumda olan overler, pubertede endokrin etkinlik kazanırlar ve östrojen salgılanmasının siklik bir nitelik kazanmasıyla menstrüasyon başlar.

Menarş yaşının erken olması meme kanseri için relatif bir risk faktörü olarak görülmektedir.^(23,26,31,32) Menarş yaşı ile ilk tam gebelik arasındaki süre arttıkça, endojen östrojenlere maruziyet süresi arttığından dolayı da risk artmaktadır.^(15,22)

2. Menopozal Durum

Kadınlarda menopoz öncesinde ve gebelik dışında vücutta üç östrojen hormonu sentezlenir. Bunlardan ana östrojen hormonu östrodioldür. Bu madde kısmen östron'a dönüşür. Bunlardan oluşan üçüncü östrojenik hormon olan östriol'ün östrojenik etkinliği en az olup 3 östrojen hormonun büyük kısmı overlerde sentez edilir.

Postmenopozal kadınları da östrojenlerin ana kaynağı adrenal korteksinden salgılanan androstenediondan oluşan östron olurken premenopozal dönemde overlerde oluşan östron % 75'i bulur, % 25'i de over dışı kaynaklardan (plasenta, adrenal korteksi, testisler ve başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular) gelir.

Postmenopozal kadınlarda bazı seks hormonlarının plazma düzeyleri (ng/dl) premenopozal değerleri ile karşılaştırmalı olarak Tablo III'de gösterilmiştir.⁽³⁴⁾

Tablo III: Menopozal duruma göre kadınlardaki bazı seks hormonlarının plazma düzeyleri (ng/mL)

	Premenopozal*	Postmenopozal*
Ostrodiol	5 ± 0.5	1.3 ± 0.1
Östron	8 ± 1.0	2.9 ± 0.2
Progesteron	47 ± 3.0	17 ± 2.0
Testosteron	32 ± 2.0	25 ± 3.0
Androslenedio	150 ± 10.0	60 ± 1.0

* $\bar{X} \pm SH$

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi premenopozal durum ile postmenopozal durum karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir.^(9,23,26,31)

3. Menopoz Yaşı

Kadınlarda yaşlanmayla birlikte overlerdeki siklik hormon salgısının belirgin bir şekilde azalması ve menstrüel siklusun irreversibl şekilde durması menopoz olarak adlandırılmaktadır. Menopoz yaşı arttıkça meme kanseri riski artmaktadır.^(1,23,26,31,35)

50 yaşından önce menopoza giren kadınlarla 50 yaşından sonra menopoza giren kadınlar karşılaştırıldığında riskte % 30 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. 45 yaşından önce bilateral ooforektomi sonucu erken menopoza giren kadınlarda aynı koruyucu etkiden yararlanmaktadır.⁽³¹⁾

4. Yaş

Bütün faktörler göz önüne alındığında kişiye ait bu faktör en önemli olanıdır.^(9,17,31)

Menopozal süre içerisinde yaşa bağlı olarak meme kanseri insidansındaki eğim değişikliklerinin nedeni 10-15 yıl önce başlayan hormonal değişikliklerden dolayıdır ve 40-50 yaşları arasında sabit kalmaktadır. 50 ve 50 yaş üstü gruplarda da hastalığın olgusu ve ölüm oranında da artış gözlenmektedir. 20 yaşın altında ise meme kanseri çok seyrek görülen bir olgudur.^(9,16,17)

5. Kuatelet İndeksi (kg/m^2)

Obesite batı ülkelerinde çok yaygındır. 25-30 kuatelet indeksine sahip olan obez kadın, obesitenin hiperlipidemi, hipertansiyon ve Diabetes mellitus ile ilişkisinden dolayı % 10'dan daha fazla mortalite eğilimi gösterir. Meme kanserli obez kadınlarda metastaz daha fazla gözlenir ve obez olmayan kadınlara göre daha kısa ömürlüdürler.⁽²⁵⁾

Meme kanseri riski, sistolik kan basıncının her 10 mmHg artışı için % 3, boyun her 5 cm artışı ile % 10, vücudun her 10 kg artışı ile % 8 artış göstermektedir.⁽³⁶⁾ Premenopozal kadınlarda risk kuatelet indeksi arttıkça azalır. Halbuki postmenopozal kadınlarda kuatelet indeksi 30'un altında ise kuatelet indeksi arttıkça riskte artar. Bununla birlikte kuatelet indeksi 30 veya daha yüksek olduğunda veya kuatelet indeksi arttıkça riskin arttığını gösteren bir kanıtta yoktur.^(36,37)

6. İlk Doğum Yaşı ve Doğum Sayısı

30 yaş üzeri ilk doğum geçikmiş doğum sayılır ve meme kanseri için en önemli risk faktörlerinden biridir.⁽³²⁾ Nullipar kadınlarda risk doğum yapanlara göre daha fazladır.^(9,15,21)

İki çocuktan daha fazla doğum yapmış kadınlarda hiç doğum yapmamış kadınlara göre risk daha düşük bulunmuştur.^(19,26,35,38) Doğurgan kadınlarda meme kanseri riski, birden fazla gebelik over siklusunu keserek östrojen etkisinde kalma süresini azalttığı için düşüktür.⁽²¹⁾

7. Cinsiyet

Meme, erkeklerde nadir bir tümör yeri olmasına karşılık kadınlarda kanserin en sık geliştiği yerdir.

Kadınlarda 40-60 yaşları arasında görülmekle birlikte erkeklerde ortalama olarak 56 yaşları civarında rastlanır. Erkeklerde meme dokusunun çok az olması nedeniyle tümör üstteki deri ve alttaki torus duvarını hızla infiltre eder. Bu yüzden prognoz kadın memesinde olduğundan daha kötüdür.^(9,15,16,24)

8. Medeni Durum

Muhtemelen uzun bir üreme yaşamı boyunca dengelenmemiş bir östrojen aktivitesi, hiç evlenmeyenlerde, geç evlenenlerde veya evlenip çocuk sahibi olmayan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır.^(21,23,32)

Rahibelerde meme kanseri insidansı da en fazladır.⁽⁹⁾

9. Irk

Meme kanseri insidansı siyah ırka göre beyaz ırkta daha yüksek bulunmuştur.^(23,31) Sarı ırkta ise göze batacak derecede az bulunmasına rağmen bunun nedeni açıklanamamıştır.⁽¹⁶⁾

10. Ailede Meme Kanseri Anemnezinin Bulunması

Deneyisel ve klinik araştırmalar kadar epidemiyolojik araştırmalarda meme kanserinde özellikle aile anemnezinin önemli olduğu görölmektedir.

Riskin büyüklüğü, meme kanseri olan yakın akrabaların sayısı ve akrabalarda kanserin ortaya çıktığı yaş ile orantılıdır.^(1,19)

En yüksek risk annelerinde menopoz öncesi bilateral meme kanseri olan kadınlardadır, bu kadınlar ortalamanın dokuz kat üstünde bir riske sahiptirler.^(1,9,19) Bir memesi kanser nedeniyle tedavi edilmiş kadınların diğer memesinde yeni bir kanserin ortaya çıkma olasılığı, birinci kanser çıkma riskinden beş kat daha fazladır.^(9,19)

Anne ile aynı yapıya sahip bir kızda da aynı şartlarda hastalık daha kolay oluşur.

Ve yine anneye ait meme kanseri anamnezi bulunan kadınlarda hastalığın riski menopoz öncesinde % 84, menopoz sonrasında iki katı olmaktadır.⁽³²⁾

11. Benign Bir Hastalığın Varlığı

Memede benign lezyonların bulunuşu bir risk faktörü olarak kabul edilir. Klinikçilerin ve istatistikçilerin çalışmaları da kistik hastalığın kolonlaştırıcı bir faktör olduğunu göstermiştir.

Meme ile ilgili semptom ve belirtilerle başvuran hastaların ancak % 20'sinden biraz fazlasında kanser vardır. % 60'ında fibrolistik hastalığın bir çeşidi, % 10'unda fibroadenoma, kalan % 10'unda da diğer benign meme hastalıkları ve enfeksiyonları bulunur.⁽²⁷⁾

Benign meme hastalığına (BMH) sahip kadınlarda kanser olma riskinin genel kadın toplumuna göre iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Meme kanseri ve kistik hastalıkta orta hormonal bir etki olabileceği düşünülmesine rağmen kistik hastalığın kansere neden olarak kabul edilemeyeceği belirtilmiştir.⁽²⁸⁾

BMH'nun histolojik tiplerinin bir hasta-kontrol çalışmasıyla belirlenen kadınlardaki % değeri Tablo IV'de belirtilmiştir.

Tablo IV: Benign meme hastalığının histolojik tipleri ve % değerleri.

BMH tipi	% Hasta	% Kontrol
Apokrin metaplazi		
Papiller	38.8	33.3
Papiller olmayan	14.8	11.5
Kalsifikasyon	28.6	17.6
Kistler	69.3	62.8
Duktal ekstazi	68.4	64.4
Yağ nekrozları	2.5	0.4
Fibro adenoma	24.5	21.8
Hemoraji	4.2	2.3
Hiperplazi		
A tipi	29.3	26.4
A tipi olmayan	15.9	10.0
Preduktal mastit	34.9	29.9
Sklerozan adenozis	16.9	7.7

BMH, klinik olarak saptanabilen memedeki palpe edilebilir yumrudur ve Amerika'daki kadınların yaklaşık olarak yarısında bu olgunun varlığından bahsedilmektedir. Biyopsi sonucu BMH saptanan kadınlarda diğer BMH saptanmamış kadınlara göre daha yüksek meme kanseri riskine sahip oldukları gözlenmiştir.

BMH türleri artan şiddetine göre dört grupta toplanır:

1. Ara veya terminal kanalların hiç birinde hiperplazi veya a tipi olmayan BMH.

2. Hem ara hem de terminal kanallarda epitelyal hiperplazi bulunan çok az olan veya hiç olmayan a tipli BMH.

3. Ara ve terminal kanallarda hiperplazi ve belirgin a tipi bulunan BMH. Meme kanallarında hiperplazi ile az veya çok a tipi bulunan kadın meme kanseri için risk altında olmaktadır. Bu kadın için meme kanseri riski BMH'sız kadına göre 2.6 kat daha fazladır. 15 yıl veya daha uzun bir süre önce teşhis konulmuş BMH'nin varlığı bir risk faktörüdür.⁽²⁶⁾

12. Bebek Emzirme Süresi

İnsanda önemli bir fonksiyonu olan prolaktin hormonu, gebelik sırasında meme bezlerini laktasyon için hazırlar ve post partum dönemde laktasyonun sürdürülmesini sağlar. Doğum olayından sonra östrojen ve progesteron düzeyleri hızlı bir şekilde düşer; bu ise prolaktin salgılanmasında hızlı bir artışa neden olur. Prolaktinin aşırı salgılanması ön hipofizdeki gonadotropin hücrelerde FSH ve LH yapımını ve salgılanmasını inhibe eder. Hiperprolaktinemi sonucunda da kadınlarda amenore geliştiği gibi doğumdan sonra emzirme kontraseptif etki yapabilir.⁽³⁴⁾

Bazı çalışmalar total emzirme süresinin genç kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Neden olarak da emziren kadınlarda uzamış laktasyonel amenoreyi göstermişlerdir. Aynı sayıda doğum yapmış kadınlardan, çocuğunu yeterli süre emzirenlerde, meme kanseri insidansının daha düşük olduğu görülür.⁽¹⁶⁻³⁹⁾ Yine başka bir çalışma ise; bebek emzirmenin koruyucu etkisini desteklemekte ve bu etkinin

laktasyonun meme kanserini arttırıcı bir faktör olan östrojeni baskılaması sebebi ile olmadığı şeklindedir. Çünkü laktasyonel amenore meme kanseri ile ilişkili bulunamamıştır.⁽⁴⁰⁾ Laktasyonun meme kanseri riskini arttırdığı yolundada iddialar bulunmaktadır.^(19,41,42)

13. Over veya Endometriyumda Primer Kanser Anamnezinin Varlığı

Kanser riskini arttıran diğer bir faktördür.^(15,24)

14. Diyet

Meme kanserinin oluşmasında önemli yeri olan risk faktörlerinden biridir.^(51,52)

DeneySEL ve epidemiyolojik araştırmalar göstermiştir ki fazla yağlı diyet meme, kolon, pankreas gibi yerlerde kanser riskini arttırmaktadır.⁽⁴³⁾

Uluslararası yapılan çalışmalarda insanlarda diyet ile kanser arasındaki ilişki ülkeler arası önemi farklılıklar göstermektedir.

Örneğin meme ve kolon kanserleri Amerika'ya göre 1/50 oranında daha düşüktür.⁽⁴⁴⁾ Kadınlarda meme kanseri mortalitesinin ulusal değeri ile kişi başına düşen total yağ tüketimi arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde ve doğu ülkelerinde Amerika ve Kuzey Avrupa'ya göre daha düşük meme kanseri insidansı görülmektedir.

Ekonomik yönden gelişmiş bir kaç ülke dışındaki diğer ülkelerde düşük insidans gelişmemiş ekonomi ile ilişkilidir. Bu sebeple ekonomik

gelişme ile ilgili herhangi bir değişken meme kanseri insidansı ile de ilişkili olacaktır.

Yine yapılan bir çalışmada meme kanserlerinin başlatıcıları olan dimetilbenzantrasen (DMBA) ve nitrozometilüre (NMU) kimyasal maddeler kullanılarak tümör gelişimi indüklenmiş, diyet ile alınan aşırı yağlı diyet etkisiyle birlikte aşırı yağlı diyetin tümör büyümesini arttırdığı bulunmuştur.⁽⁴⁵⁾ N-nitrozometilüre ile indüklenen meme kanserli dişi sıçanların esansiyel yağ asitlerini içeren bazal diyetine diyet yağının tipini ve konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle deneysel yağ ilave edildiğinde diyetteki yağ artışının meme kanserini artırdığı görülmüştür. Kanserin artışı yoğun yağ tipi ile ilişkili bulunmuştur. Total meme tümörü insidansı ile total oleik ve linolik asit alımının pozitif ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.⁽⁴⁶⁾ Dimetilbenzantrasen ile indüklenen meme kanserli sıçanlara gittikçe artan konsantrasyonlarda linoleat verildiğinde kanserojenik etki artmıştır. Poliansatüre yağ asitleri satüre yağ asitlerine göre kanseri daha fazla artırıcı bir etkiye sahiptir.^(43,47,48)

Meme kanserli bir dokuyla, sağlıklı veya benign adipoz doku tümörü olan lipomalı meme dokusunun satüre yağ asidi içeriğinin azalmış olduğu ansatüre yağ asitlerinin özellikle arakidonik asidin belirgin olarak artmış olduğu bir çalışmada, kanserin başlamasında veya ilerlemesinde ansatüre yağ asitlerinin reaktif metabolitlerinin oluşumuna bağlı olarak meme kanseri gelişmesinde rol oynayabileceği fikri ortaya atılmıştır. Ayrıca hormonlar hem direkt olarak serumda hem de meme bezlerinden trigliseritleri hidroliz

eden lipoprotein lipazı aktivite etmek suretiyle tümör regülasyonu için yağ asitlerini temin edebilir.⁽⁵⁶⁾

Hücrelere farklı yağlar verildiği zaman kanser hücre membranlarının yağ asidi kompozisyonu önemli ölçüde değişebilmektedir. Böyle bir değişiklik çeşitli yağ asitlerinin eklenmesi durumunda veya doymamışlığın farklı derecelerinde aşırı yağlı diyetle beslenen hayvanlarda tümör büyümesi şeklinde olmaktadır.

İnsan meme kanseri hücrelerinin farelere subkütan olarak transplante edilip farelerin mısır yağı, tereyağ, sığır yağı ve balık yağı diyetiyle beslendiği bir çalışmada meme kanseri hacmindeki artış, en az balık yağıyla, orta derecede sığır yağı ve tereyağıyla, en fazla da mısır yağıyla beslenen farelerde olmuştur.

Bu kanserin gelişmesinde balık yağının inhibisyon etkisi dikkati çekmiştir. Bu inhibisyon ise lipit peroksidasyon ürünlerinin artmış birikimi nedeniyle olmaktadır. Tümörlü dokuda lipit peroksidasyon ürünlerinin birimi tam olarak bilinmemektedir. Peroksidasyon ürünleri ile hücre makromoleküller arasındaki biyokimyasal etkileşimlerin, hücre çoğalmasını azaltmamasına rağmen direkt olarak hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir.

18 Karbonlu ve 3 çifte bağı olan gama linoleik asit (C18:3 n-61 6,9,12-Cis-Oktadekatrienoik asit), normal hücrelerde az veya hiç advers etki göstermeyen konsantrasyonlarda kanser hücrelerine toksiktir. Hücre

ölümünün lipid peroksidasyonu ile olabileceği, yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir. Ancak kanser hücrelerine veya tüm hücrelere lipid peroksidasyon ürünlerinin toksik olup olmadığı aydınlatılamamıştır.⁽⁴⁹⁾

Bunun karşısında olan bir çalışma ise n-6 doymamış yağ asidi serilerinin (linolenik asit γ -linolenik asit, dihomogamalinolenik asit, arakidonik asit ve dokozapentaenoik asit) tümörün gelişmesini ve metastazı arttırabildikleri, buna rağmen n-3 doymamış yağ asidi serilerinin (α -linolenik asit, eikozatetraenolik asit) tümör gelişimini engelledikleri bildirilmiştir.⁽⁵⁰⁾ Diğer bir çalışma ile gamalinolenik asit, arakidonik asit ve eikozapentaenoik asidin invitro olarak tümör hücrelerini seçici bir şekilde öldürdüğü gösterilmiştir. Normal hücrelerle karşılaştırılan tümör hücrelerinin eter lipid fraksiyonu fazla bulunmuştur. Lipid peroksidasyonu için yağ asidinin kaynağı ve serbest radikal oluşumu, normal hücrelere göre tümör hücrelerinde fosfolipaz A₂ aktivitesinin artmasından dolayı eter lipid fraksiyonu olabilmektedir.⁽⁵¹⁾

Bazı araştırmacılar, diyetle alınan yağın azaltılmasını, meme kanseri yardımcı faktörlerinden plazmadaki östrojenlerin azaltılması olarak görmektedir.^(52,53) Halbuki yaşa göre farklılık gösteren ve bu nedenle kontrol edilemeyen östrojen uyarımının direkt olarak meme kanserine bağlanmaması gerekmektedir.⁽⁵⁴⁾

Yine başka bir çalışmada meme kanserli hastalar ikisi satüre (palmitik ve stearik asit), üçü ansatüre (oleik, linoleik ve arakidonik asit) beş yağ asidi ile özel bir diyetle tabi tutulmuş; kontrollerin eritrosit membranları

araştırıldığında da premenopozal kadınlarda linoleik asit düzeylerinde postmenopozal kadınlarda arakidonik asit düzeylerinde artışla meme kanseri riskinde azalma bulunmuştur.

Buradan diyetteki yüksek ansatüre yağ içeriğinin meme kanserine karşı koruyucu olabileceği sonucu çıkarılmaktadır. Ancak poliansatüre yağ asitlerinin meme kanseri hücrelerinde in vitro olarak sitotoksik etkisi olduğu da belirtilmektedir.⁽⁵⁵⁾

Vejeteryanların genellikle yağ bakımından az, lif bakımından yüksek diyetle beslenmeleri, mamografi yüksek riskini azalttığını ortaya çıkarmıştır. Diyet, hepatic sirkülasyondaki östrojenlere etki etmek suretiyle onların daha düşük düzeylerine neden olabilmektedir.⁽⁵⁶⁾

Araştırma tekniklerinin ilerlemesine rağmen kanserli insanlardaki bir çok ölüm metastaz nedeniyledir. Metastaz kompleks, çok basamaklı ve ilerleyicidir. Diyetin metastaz üzerine etkisini hedef alan bir çalışmada transplante olabilen fare meme tümör hücre dizisi kullanılmıştır. Farelerin meme yağ tabakasına meme tümör hücrelerinin enjeksiyonuyla % 12 linoleik asit içeren diyetin % 8'den daha az linoleik asit içeren diyete göre daha fazla metastatik akciğer nodülleri oluşturduğu gözlenmiştir.⁽⁵⁷⁾

15. Oral Kontraseptif Kullanımı

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile meme kanserinin etiyolojisinde oral kontraseptiflerin olası rolü araştırılmıştır.

Oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir hasta-kontrol çalışmasında yeni meme kanseri teşhisi konulmuş. 16-64 yaşları arasındaki hastalar ile kontrol kadınlar geçmişte oral kontraseptif kullanımı açısından incelendiğinde 45 yaşın altındaki kadınlarda ilk tam gebelik öncesinde oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça riskin arttığı, 45 yaş üstü kadınlarda ise böyle bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır.⁽²²⁾

Östrojen içeriği fazla olan preparatlar, östrojen içeriği daha az olan kombine preparatlar ve yalnızca progesteron içeren preparatlar karşılaştırıldığında fazla risk, yüksek dozda östrojen içeren preparatlarda bulunmuştur.

Progesteron ilaçlarının 12 aydan daha uzun süreli kullanılması halinde meme kanserine karşı koruyucu olabileceği görülmüş, düşük östrojenli kombine preparatlarda ise riskin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

16. Alkol Tüketimi

Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen alkol tüketiminin meme kanseri riski üzerindeki etkisi konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır.⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾

Alkollü içeceklerin kullanılmasının meme kanseri riski üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmaların⁽⁶⁰⁾ yanısıra orta derecede alkol kullananlarda hiç kullanmayanlara göre riskin daha yüksek olduğunu bildiren

çalışmalarda bulunmaktadır.⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾ Riskin fazla olduğu şarap içenlerde veya birden fazla alkol t¼r¼ kullananlarda y¼ksek olduğu bildirilmiştir.

17. Sigara

Sigara dumanı; nitrojen oksit, organik peroksit ve hidroperoksit gibi bazı reaktif oksidize ajanların yanısıra polisiklik aromatik hidrokarbonları içerir. Katran fazı ve gaz fazı olmak üzere iki farklı serbest radikal fazına sahiptir. Az miktarda oksijen ve karbon merkezli radikallerin bulunduğu gaz fazındaki radikaller, katran fazındaki radikallere g¼re daha reaktiftir.⁽⁶¹⁻⁶²⁾

Biri hastahane grubu diğerisi tarama grubu olmak üzere sigara ve meme kanseri arasındaki ilişki incelenmiş; tarama grubu çalışmasında sigara meme kanseri için risk fakt¼r¼ olarak g¼r¼lm¼řtir.

Lipid peroksidasyonunun önemli bir metaboliti olan MDA LDL'yi değiştirebilmektedir. Değişen LDL makrofajlar tarafından hızla tutulabilmektedir. Arteriosklerotik plakta bulunan LDL'nin MDA tarafından değiştirilen LDL'ye benzer bir yapıya sahip olduğu g¼sterilmiřtir. Sigara içenlerde g¼zlenen artmış serum MDA d¼zeyleri, sigara dumanı ile lipid peroksidasyonunun ind¼klendięini ve artmış MDA sonucu olarak iskemik kalp hastalığı oluştuğunu ileri s¼rmektedir.⁽⁵⁹⁾

18. Plazma Lipitleri

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, meme kanserinde, serumdaki kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları ile bu hastalık arasında bir ilişki bulunabileceğini d¼ř¼nd¼rmektedir.

Başlangıçta normal sınırlarda olan, serum, kolesterol ve trigliserit düzeyleri hastalık ilerledikçe değerlerin normal sınırlar dışında arttığı görülmüştür. Adipositlerde lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ettiği bilinen tümör nekroz faktörünün ilerlemiş kanserde serum lipoproteinlerindeki artışın nedeni olabileceği bildirilmektedir.⁽⁶³⁾

Displazili, kadınlarda HDL-kolesterol düzeylerinin daha yüksek, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Mamografik displazili premenopozal kadınlarla karşılaştırılan sağlıklı premenopozal kadınların kolesterol düzeyleri arasında ise önemli bir farklılık göze çarpmamıştır.⁽⁶⁴⁾

HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total lipit, fosfolipid, trigliserit, kolesterol ve esterleşmiş yağ asitlerini kapsayan serum komponentlerinin tayin edildiği bir çalışmada HDL-kolesterol, fosfolipit ve kolesterol düzeyleri kanser hastalarında belirgin olarak azalmıştır.⁽⁶⁵⁾

75 yaşın altındaki İsveçli kadınlarda, meme kanseri riski ile serum kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin araştırıldığı bir kohort çalışmasında 50 yaşından küçük bireylerin oluşturduğu grupta LDL-kolesterol düzeyindeki artışa bağlı olarak meme kanseri riskinde de artış gözlenmiştir. Total materyal bakımından serum kolesterol veya LDL-kolesterol ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gözlenememiştir.

51 yaşın altındaki meme kanserli kadınların kontrollere göre kolesterol düzeylerinin düşük bulunduğu bir çalışmada total kolesterol ölçümünde

önemli, bir komponent LDL-kolesterol'ün endojen östrojenler tarafından düşürülebildiği ve düşük kolesterol düzeylerinin over aktivitesine bağlanabileceği bildirilmiştir.

Kolesterolün diğer bir komponenti olan HDL kolesterolün ise endojen östrojenlerle artış gösterebildiği bulunmuştur.⁽⁶⁶⁾

II.2. KAROTENOİD VE RETİNOİDLER

II.2.1. Tarihi Perspektif

Karotenoid ve retinoidler uzun ve ilginç bir tarihe sahiptirler. Biologlar, organik kimyacılar ve biokimyacılar yüzyıl önce parlak renkli karotenoid pigmentleriyle büyülenmişlerdir. Bu pigmentler üzerindeki çalışmalar 19. yüzyılın başlarına kadar uzanmaktadır. Kristal sarı pigment karoten 1831'de ilk defa izole edilmiş ve 1837'de sonbahar yapraklarındaki sarı pigmente xantofil adı verilmiştir. 20. yüzyılın başlarında, isoprenoid deriveleri olan karotenoid ailesinin varlığı açıkça gösterilmiştir.⁽¹³⁾

1913'de McCollen ve Dawis bazı sebzelerde bulunan, sığırlarda büyümeyle solumüle eden yağda erir yararlı bir maddeyi yayınlamışlardır. Suda erir B diye adlandırılan suda erir besinlerden ayırmak amacıyla, bu maddeyi yağda erir A olarak isimlendirmişlerdir.

Daha sonraki yıllarda aralarında McCollum, Osboe, Mentel, Steep, Steenback, Moore gibi çok sayıdaki araştırmacıların çalışmalarıyla bu eriyebilir temel besin maddesinin varlığı ve özellikleri hakkında ileri bilgiler

edinilmiştir. Yağda erir A'nın sadece sıçanlarda büyümeyi sitümüle etmediği gece körlüğü ve xerophthalmio'yu önlediği gösterilmiştir. Daha sonra hayvanlardaki vitamin A ile bitkilerdeki karoten arasındaki etkileşim ortaya çıkarılmıştır. Özellikle bu Kerrer ve arkadaşlarının Köpek balığı ciğer yağından elde ettikleri ekstredeki yüksek saflıktaki vitamin A'yı kullanarak 1930'da beta karotenin, 1931'de retinolün kimyasal yapısını belirlemeleriyle olmuştur. Bu tip retinol ilaçları kullanılarak ilk yağlı retinol esteleri (örn: retinol asetat) hazırlanmıştır.

Beta karotenin yapısı, 1930'ların başlarında belirlenmiştir. Bu iki sonuç beta karotenin niçin vitamin A bileşiklerinin doğal prekürsörü olduğuna dair kimyasal görüş noktasından bakmaya imkân sağlamıştır. Bu ilişki çok sayıda hayvan deneyinde 1928-1930 yılları arasında keşfedilmiştir. Bu pigmentlerin vitamin A fonksiyonlarının açıklanmasının büyük bilimsel ve ekonomik önemi mevcuttur.⁽¹³⁾

II.2.2. β Karoten

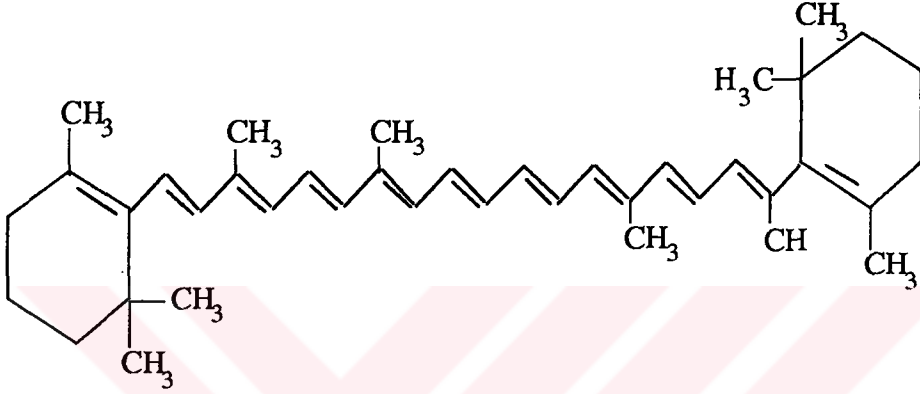
β karoten doğada varlığı bilinen 400'den fazla karotenoidden biri olup⁽⁶⁷⁾ besinleri renklendirmede, en yaygın ve ilk defa kullanılan sentetik⁽¹³⁾ karotenoid ve vitamin A'nın majör en aktif prekürsürüdür. Çoğu insan içinde A vitamininin ana kaynağıdır. Vitamin A da normal gelişim, büyüme ve görme için mutlaka gerekli bir vitamindir.⁽¹⁴⁾

Yüksek derecede doymamış izopren türevleri olup fazla miktarda konjüge çift bağ taşıdıklarından, kırmızı ve sarı renkli olurlar. Uzun

hidrokarbon zincirleri nedeniyle yağda eridiklerinden Lipokrom diye de ifade edilirler.

Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Strüktürel formül:



β karoten 40 karbonlu bir hidrokinona sahip olup yapısında oksijen bulunmaz. Ortada doymamış uzun bir zincir ve bunun ucunda 2 hidroaromatik β -iyonon halkasından meydana gelmiştir. Karotenoidler, çeşitli enzimlerin yardımıyla mevalonik asitten türerler.⁽⁶⁷⁾

Ampirik formül: $C_{40}H_{56}$ ⁽⁶⁹⁾

Molekül ağırlığı: 536.88

Eriyebilirlik: Suda, erimez yağda ve organik solventlerde eriyebilir.⁽⁶⁹⁾

Erime noktası: 170-182 °C⁽¹⁴⁾

İzomer sayısı: 272 (9 sterikal etkili çift bağ simetrik)⁽¹⁴⁾

Stabilite: Hava, ışık ve ısıya duyarlıdır.⁽⁶⁹⁾

II.2.3. Doğadaki Temel Kaynaklar

1. **Sebzeler:** Bitki yapraklarının, beta karoten, lutein, violaxanthin ve neoxanthin gibi benzer karotenoidleri içerdiği gözlenmiştir. Beta karotenin cis izomerleri nadir bulunur ve eğer doğal olarak oluşurlarsa izolasyon artefaktı olmaları muhtemeldir.⁽¹³⁾ Tee ve Lim⁽⁷³⁾ tarafından çalışılan 35 yeşil lifli ve lifli olmayan tropikal bitkilerde karotenoidlerin yapısı şaşırtıcı derecede benzerdir. Majör karotenoidler olarak lutein ve beta karoten hepsinde mevcuttur. β karoten bitkilerde toplam karotenoidlerin % 20 ile 80'ini kaplayacak kadar bulunmaktadır.

Benzer olarak bu bitkilerin toplam karotenoid içeriği de oldukça değişkendir, 0,2 mg/100 gr'dan 35 mg/100 gr'a kadar değişmektedir.⁽⁷³⁾

2. **Tohumlar:** İnsan beslenmesinde kullanılan olgun tahıl tohumlarında, karotenoid düzeyi 100 mg/100 gr'dır. Bunun % 10'unu beta karoten oluşturmaktadır.⁽¹⁰⁷⁾ β karoten genellikle mevcut olan tek karotendir. Ancak darıdaki majör pigmentin alfa karoten olduğu söylenmektedir.

Quackenbush ve ark. ⁽⁷³⁾ 125 mısır soyu üzerinde çalışmışlar ve 11 pigment varlığını yayınlamışlardır. Majör pigmentler phyton, lutein ve zaxanthindir. Diğerleri ise phytofluene, beta karoten, beta zaeorotene, alfa cryptoxanthin, beta criptoxanthin, zeaxanthin esterleri ve polihidroksi pigmentlerdir.

Yeşil soya fasülyesi, börülce, bezelye, Lima fasülyesi ve Fransız fasülyesinde 200-700 mg/100 gr karoten saptanmıştır.

3. **Meyveler:** Meyveler karotenoid içeriği bakımından büyük varyasyonlar gösterir. β karoten daima mevcuttur ancak oranı çok değişkendir (% 10-100). Meyvelerdeki vitamin A aktivitesi lifli sebzelere oranla çok daha azdır.⁽⁷³⁾

Karotenoid içeriği bakımından özel bir önemi olan meyve yağı hurmasıdır. İşlenmemiş hurma yağı en zengin doğal beta karoten kaynağı olarak bilinir.⁽⁶⁾ Ham hurma yağı, ham hurma oleini ve filtre edilmiş hurma yağında total karotenoid konsantrasyonu 70.000-80.000 mg/100 gr'dır ve bunun çoğunluğu beta karotendir. Chang⁽⁷³⁾ hurma yağının koroner kalp hastalığı ve kanser gelişimi üzerine etkileri de dahil olmak üzere yararlı özelliklerini gözden geçiren bir yazı yayınlamıştır.

4. **Kökler:** Kök karotenoidler konusundaki en önemli bitkiler havuç ve tatlı patatestir. α karoten beta karoten nisbi oranı % 5-10 ile % 51 arasında havuç soyuna göre değişmektedir. Havuç son yıllarda HPLC kullanılarak sayısız araştırmacı tarafından incelenmiştir. Simon ve Wolff⁽⁷⁵⁾ HPLC ve ince tabaka kromatografisi kombinasyonu kullanarak genetik olarak çeşitli havuç gruplarındaki karotenoid dağılımını ayrıntılı bir şekilde incelemiştir. Alfa, beta, gama, epsilon karoten, beta zeakaroten, lycopene adında 6 karoten saptanmıştır. Majör karotenoidler total karotenoidlerin % 90'ını oluşturan alfa ve beta karotendir.

Tatlı patatesteki beta karoten ise majör pigmenttir. Ksantofiller az miktarda yer almaktadır.⁽¹³⁾

II.2.4. Beta Karotenin A Vitaminine Dönüşümü

Beta karotenin A vitaminine dönüşümü kapsamlı olarak çalışılmıştır.^(14,76) Ama metabolizması hakkında halen birçok şüphe mevcuttur. Başlıca zorluk insanlarda beta karoten metabolizması ve değişimi için tipik bir mekanizmanın olmamasıdır. Çoğu hayvan beta karoteni insanlarda olandan daha değişik bir şekilde metabolize eder; beta karoteni bütünüyle absorbe etmezler ve düşük yoğunlukta lipoproteinlerin (LDL) beta karoten transportunda yeri yoktur.⁽¹⁴⁾

Bu farklılıklardan bazılarının öneminin bilinmemesine rağmen laboratuvar hayvanlarıyla yapılan metabolizma araştırmalarının uygun olamayacağı açıktır.

Karotenoid metabolizması ile ilgili çalışırken ikinci zorluk Karotenoid bölünmesi sırasında yer alan önemli enzim 15'-beta-karoten dioksijenazın unstabil olması ve saflaştırılmasının çok güç olmasıdır. Diğer enzimler non spesifiktir (Alkol dehidrogenaz).^(14,77) Bu nedenle de çoğu bilim adamı beta karotenin merkezi, eksentrik veya her iki mekanizma ile bölünüp bölünmediğine karar verememiştir. Ancak şüphesiz normal koşullarda beta karoten A vitaminine dönüşmektedir. Bir molekül beta karoten merkezden bölünerek iki molekül A vitamini oluşturur (Retinol formunda). Bir molekül beta karoten eksentrik bölünerek bir molekül retinol oluşturur. Bunun in vivo oluşmadığı sanılmaktadır. Vitamin A depoları eksik olan bireyler kolay hazmedilen beta karoten kapsülleriyle beslendiğinde yaklaşık 2 molekül beta karotenden 1 molekül vitamin A hasıl olduğu görülmektedir. Beta karoten

değişimi vücuttaki beta karoten depolarının miktarına bağlıdır. Fazlalık olan bireylerde eksiklik olan bireylere göre daha az beta karoten A vitaminine çevrilmektedir.^(13,14,78) Daha kötüsü, beta karotenin vitamin A ya dönüşümü gerekli olduğu koşullarda daha zayıflamaktadır. Dönüşüm için diette yağa ihtiyaç vardır. Dönüşüm enfeksiyonlar, ateş ve parazit enfeksiyonlarından etkilenmektedir. Yağ, meyve ve diğer takviye beta karotene göre yeşil lifli sebzelerden elde edilmesi güçtür. Yani, daha fazla ihtiyacı olan iyi beslenmemiş insanlarda dönüşüm daha zayıftır. Bu da yüksek serum düzeyleri ile daha yüksek β -karoten düzeylerinin görülmesi lipidlerin, β karotenin absorpsiyonu ve tansportundaki önemini açıklamaktadır.⁽¹⁴⁾ β karoten plazmada başlıca LDL içinde transport edilir, bu nedenle potansiyel olarak LDL oksidasyonunun limite indirgenmesinde koruyucu bir rol oynayabilir.⁽⁷⁹⁾

II.2.5. Absorbsiyon

Besinin yemmesinden sonra sebze ve diğer bitki kaynaklarındaki provitamin karotenoidler ile hayvansal dokulardaki preform vit A, midedeki pepsin ve barsaktaki kimotripsinin proteolitik aktivitesi sayesinde bağlı oldukları proteinden ayrılarak serbest kalırlar.

Serbest karotenoidler ve vit A, yağ küreciklerinde eriyerek duodenum lümenine geçerler. Burada yağ kürecikleri safra tuzları ve pankreatik enzimlerle karşılaştığında yağ hazmının çeşitli ürünleri serbest kalır. Bu safhada aynı zamanda vit A esterleri de hidrolize uğrar. Bu hazım ürünleri safra tuzları ve kollerosterolle etkileşime girerek karışık misel olarak

adlandırılan vit A ve karotenleri eriten köpüksü kümeler oluşturur. Bu miseller, hücre membranlarıyla karşı karşıya geldikleri mukoza hücrelerinin mikrovilli veya fırçamsı kenarını çevreleyen glukoprotein tabakaya nüfus edebilir. Safra tuzları dışında, miselin komponentleri mukoza hücre membranlarının lipid fazından tek tek penetre olarak stoplazmaya ulaşırlar.⁽¹³⁾

Absorbsiyondan sonra, karotenoid barsak mukoza hücrelerine retinaldehit formunda vitamin A oluşturmak üzere yapışır. Oluşan retin aldehit derhal retinole indirgenir. Barsak epitelinden geçişi sırasında, retinolün % 75'den fazlası, kaynağına bağlı olmaksızın uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşir. Başlıca palmitat formundaki bu esterler diğer lipidler ve apoproteinlerle birleşerek şilomikron tanecikleri halinde hücreden lenfe salgılanırlar. Bazı çevrilmiş karotenoidler direkt olarak absorbe edilirler ve kana geçerler, dokuların yağ ambarlarında, karaciğerde ve çeşitli organlarda depolanırlar.^(13,69,80)

II.2.6. Karaciğer Tarafından Alımı ve Depo Edilmesi

Barsak hücrelerini terkettikten sonra plazma düşük yoğunluklu lipoproteinlerdeki retinil esterleri karaciğer hücre zarındaki esterozlarla hidrolize uğrayabilirler. Hücre içinde, esterleşmemiş retinal spesifik hücresel retinol-bağlayıcı proteine bağlanarak (CRBP) endoplazmik retikuluma taşınır ve burada büyük oranda palmitata esterleşir. Bundan sonra değişik lipidler, polipeptid zincirlerin ve proteine kovalent bağlarla bağlı karbonhidratlarda oluşan eriyebilir kompleks bir moleküle taşınarak depo edilir.

Herhangi bir bireyde, deponun büyüklüğü sadece vitamin A ve provitaminlerin diyetle alımına bağlı değil vitamin absorpsiyon etkinliğine ve harcanma hızına da bağlıdır. Bu faktörler cins, büyüme hızı, sağlık durumu v.s. den etkilenir.⁽¹³⁾

II.2.7. Plazmada Transportu

Absorpsiyondan sonra kan akımına geçen vitamin A'yı hızla immobilize eder ve depolar. Eğer diyet vitaminden yoksunsa, tersine karaciğer vitamin A'yı kan dolaşımına serbest bırakır ve kanda sabit bir düzey oluşmasını sağlar.

Absorbe edilen diyet retinolünün karaciğere taşınması lipoproteinlerle kompleks ester formunda olmakla beraber hedef dokulara teslimi alkol formundadır. Bu depo kompleksinde bulunan retinil ester hidrolazın hidrolitik aktivitesiyle sağlanır. Hidroliz sonrasında retinol diğer dokulara transportu için retinol binding proteine (RBP) bağlanır. RBP plazmada retinol için primer taşıyıcıdır. Retinolle halo-RBP ie.; alil molar kompleks halinde, retinolden bağımsız aPO-RBP şeklinde bulunur.⁽¹³⁾

II.2.8. β Karotenin İnsanlardaki Biyokimyasal Fonksiyonları

1. Vit A Oluşumu⁽¹⁴⁻⁷⁶⁾

β karoten insanlar için A vitamininin ana kaynağıdır. Bu ilişkinin insan sağlığı için çok önemli olduğu ispat edilmiştir.

2. Lipooksijenaz⁽¹⁴⁾

Yağ asitleri ve karotenoidlerin Co-oksijenasyonu b-karoten tarafından inhibe edilen lipooksijenazlar arokidonik asit metabolizmasında yer almaktadır.

3. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril Coenzim A (HMG Co A) EC

Kolesterol ve diğer nonstroidal ispronoidlerin biosentezinde yer alan hız kısıtlayıcı enzim HMGCoA yı mevalonata çevirir β karoten ilaçla koruma etkinliğini HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek gösteriyor olabilir. İnsan sağlığı için önemi bilinmemektedir.

4. Connexin 43⁽⁸¹⁻⁸²⁾

β karoten connexin 43'ü stümüle ederek aralık bağlantı formasyonunu arttırır böylece hücreler arası ilişki artar. İnsan sağlığı için önemi bilinmemektedir.

5. Antioksidan (Praoksidan)⁽⁷¹⁻⁷²⁾

Bazı hayvan ve populasyonları için yararlı olduğu belirlenmişse, genel insan populasyonu için önemi bilinmemektedir.

6. İmmunolojik Yanıt^(83,84,85)

Hayvan sağlığı için kanıtlanmış yararları vardır. Bazı insan populasyonlarında yararlı olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak genel populasyon için önemi bilinmemektedir.

7. Hormon Regülasyonu ve Fertilite⁽¹⁴⁾

Az sayıda yaygın karotenoidlerin insanlarda menstrüel siklus ve tiroid hormonlarını etkilediğini söylemektedir. İnsan sağlığı için önemi tam bilinmemektedir.

II.2.9. β Karotenin Diğer Fonksiyonları

β -Karoten düşük parsiyel oksijen basınçlarında (150 tordan az) oksidasyon ürünlerini azaltan yaygın olmayan biyolojik bir redox miyarıdır. Bu düşük basınçlar çoğu fizyolojik dokuyla uyumludur. Beta karoten bir singlet oksijen baskılayıcı gibi hareket etme kabiliyetiyle fizyolojik bir modülatördür.⁽⁷⁰⁾ Bohm F. Haley J.'ye göre β -karoten reaksiyon koşullarına bağlı olarak antioksidan veya redüktan olarak fonksiyon gösterebilir. Böylece lipoprotein ve DNA oksidasyonunu azaltmaktadır. Teorik olarak bu oksidasyonlar insan sağlığına zararlıdır.^(14,71,72)

DNA ve lipoprotein oksidasyonunun kanser ve diğer dejeneratif hastalıklarla ilgili olduğu sanılmaktadır.⁽¹⁴⁻⁷³⁾ Küçük moleküllerin hücreler arasında geçişini sağlamak amacıyla birleştirici bir sınıtium oluşturmak için bir organizmadaki aralık birleşim yerleri hücreleri birbirine bağlamaktadır. β karoten ve A vitamini hücreler arasındaki aralık bağlantıların oluşumunu sınıtiumle etmektedirler.⁽⁸¹⁻⁸²⁾ Bu diğer karotenoidlerde de mevcuttur ancak beta karotenin A vitaminine diğer karotenoidlere dönüşümüyle aynı etki görülmemektedir. Bu sadece β karotenin bir fonksiyonudur. Bu mekanizma 43 transmembran proteini için gen kodudur. Bu transmembran

proteinlerinden altı tane su dolu nukleusu çevreleyerek hexamerik bir sıra oluşturur. Bu sıralardan ikisi bağlantı aralıklarının strüktürel birimini meydana getiren fizyolojik konsantrasyonlarda beta karoten bağlantı aralıklarını artırarak hücreler arası bağlantının artmasına olanak verir. β karoten transforme olmamış hücrelerle prekanseröz hücreleri besleyerek bunların transformasyonunu önler.

II.2.10. Beta Karotenin Antioksidan Etkisi

Son yıllarda beta karoten temel nokta kabul edilerek karotenoidlerin singlet oksijen, triplet fotosentzier ve serbest radikaller gibi reaktif kimyasal türleri deaktive etme yetenekleri geniş bir şekilde incelenmiştir. Beta karoten ve karotenoidlerin metillinoleatın serbest radikal oksidasyonu üzerindeki antioksidan aktiviteleri konusunda araştırmalar yapan Tarao⁽⁸⁶⁾ (Anthoxanthin ve Astaxanthinin daha etkin antioksidanlar olduğunu bildirmiştir. Bu iki karotenoiddeki 4 ve 4' pozisyonlarındaki oxo gruplarının antioksidan fonksiyonlarını artırdığı varsayılmaktadır.⁽¹³⁾ β -karoten serbest radikalleri temizler ve singlet O_2 yi baskılar. Laboratuvar deneyleri en çok sarı ve turuncu sebze ve meyveler ile yeşil sebzelerde bulunan β -karotenin en etkin O_2 baskılayıcı ajan olduğunu göstermiştir ki bu da kanserogeneizde en önemli basamak olan oksidatif hasardan vücudu koruduğunu göstermektedir. Ancak kanserle mücadelede diğer özellikleri de destek olmaktadır. β -karotenin immün savunmayı artırdığı, patolojik hücre değişikliklerinin ilerlemesini önlediği, tümör tarafından serbest bırakılan maddelerin yol açtığı interferon inhibisyonunun önlenmesi gibi özellikleri de saptanmıştır.^(13,14,78,80)

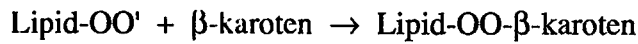
II.2.11. β -Karoten ve Kanser

Kanser denetimsiz hücre sel büyümenin olduğu sıklıkta zayıf differansiyel hücrelerle ilgili bir hastalıktır.⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾

Wolf ve Ark. 5004 kadının plazmasını alıp saklamışlardır. Meme kanseri gelişen 39 kadının serum retinol, beta karoten ve vitamin E düzeyleri hesaplanmış ve kanser gelişmeyen 78 kontrolle karşılaştırılmıştır. Ancak bu çalışmada plazma retinol düzeyinin meme kanser riskiyle ilişkisi saptanmamıştır. Kanseri gelişen kadınlarda kontrol olgularına göre beta-karoten düzeyleri nispeten düşüktür ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer taraftan düşük plazma E vitamini düzeyinin anlamlı olarak artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. β -karoten çoğu dokularda fizyolojik şartlar altında düşük kısmi oksijen basıncında özellikle etkili olmasından dolayı lipid fazda vitamin E'nin (yüksek kısmi oksijen basıncında etkilidir) zincir kırma özelliklerini tamamlayabilir.^(71,78,89)

Burton ve Ingold β -karotenin düşük kısmi oksijen basıncında mükemmel bir radikal tutucu antioksidan olduğunu rapor ettiler.⁽⁷¹⁾

Onlar lipid peroksidasyonu sırasında oluşan peroksil radikalinin rezonans stabilize olmuş bir karbon merkezli radikali meydana getirmek için β -karoten ile reaksiyona girebildiğini öne sürdüler. Aşağıda görüldüğü gibi^(71,78,89)



Dayanaksız

Dayanıklı

II.2.12. Karotenoidler, Retinoidler ve Kanser

Kanser denetimsiz hücrel büyümenin olduğu sıklıkla zayıf differansiyel hücrelerle ilgili bir hastalıktır. Sayısız nedeni vardır ve tüm dokulardaki hücreleri etkileyebilir.⁽⁸⁷⁾ Tümör gelişiminde 3 ayrı safha vardır. Birincisi, etkilenen dokuda karsinojenin bir kaç hücrede kalıcı değişiklikler oluşturduğu başlangıç safhasıdır.

Prenoplastik veya latent safhada etkilenen hücreler kademe kademe kanser hücrelerine dönüşürler.

Bu fazın karakteristik özelliği prenoplastik hücrelerin bazen transforme olmuş olarak kalmaları ama uzun süre çoğalmamalarıdır. Bu hücreler bazen normale dönebilir. En son olarak transforme hücrelerin hızla çoğalmasına izin verilir ve doku tümör halini alır.⁽¹³⁾ Günlük rutinde yediğimiz besinler tümör gelişimine iştirak etmektedir. Besin komponentleri başlatıcı (karsinojen) veya destekleyici (kokarsinojen) gibi hareket ederek bazı tümörlerin gelişim hız ve insidansını artırmaktadır.

Diğer taraftan yediğimiz bazı besinler antikarsinojen etki gösteren komponentler içermekte, immün sistemin transforme olan hücreleri seçme ve harap etme yeteneğini artırmakta ve sonuçta tümör gelişimini yavaşlatıp insidansını azaltmaktadır. Bu nedenlerle son yıllarda kanser gelişiminde dietin rolü üzerinde aktif bir şekilde çalışılmaktadır. Son 20 yılda tüm dikkatler karotenoidler ve preform vitamin A üzerinde odaklanmıştır. Retinoid ve karotenoidlerin kanser gelişiminde rol oynama olasılıkları insan

beslenmesinde bu bileşiklerle ilgili çalışmalara yeni, ilgi çekici bir boyut kazandırmıştır.

Karotenoidler, retinoidler ve kanser arasında önemli bir bağlantı olduğuna dair sayısız kanıt mevcuttur.^(8,90)

Kanser hücrel differansiyasyonun (farklılaşma) kaybolduğu bir durum olduğundan, retinoidler selüler differansiyasyonun başlatılması veya artırılmasıyla ilgili olduklarından retinoidlerin karsinogenezi durdurma veya geriye döndürme olasılıkları olması mantıklıdır ve bu araştırma yapmak için değerli bir konudur. 1970'lerin sonlarından beri retinoidlerin hücre differansiyasyonu ve çoğalması işlemini değiştirme yetenekleri hakkında sayısız çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda retinoidlerin kültürdeki hücreleri direkt olarak etkileyerek, kimyasal karsinogen radyasyon veya viral transforme edici faktörlerden biriyle oluşmuş malign değişimi baskıladıkları gösterilmiştir. Deneysel hayvanlarında da in vivo olarak karsinogenez işlemini baskılamışlardır. Şimdi retinoidlerin in vitro olarak malign fenotip gelişimini baskılama yeteneğine dair geniş bir literatür bulunmaktadır.

Retinoidlerle elde edilen ümit verici sonuçlarla ilginin bundan sonra karotenoidler üzerinde odaklanacağı beklenen bir durumdur. Ama retinoidlerle karşılaştırıldığında kanser riski üzerinde karoten veya diğer karotenoidlerin etkilerine dair çok az sayıda deneysel bilgi mevcuttur. Goodwin⁽¹³⁾ son yayında iki karotenoid, beta karoten ve canthaxantin tabiatında var olan yeteneğinden veya başka bir deyimle vit A prekürsörü olmasından bağımsız bir şekilde farelerde UV-A, UV-B, benzyprone (BP),

BP/UV-A ve gama-metoksipsoralen ile başlatılan tümör büyümesi geciktirilmesinde başarılı olduğuna dikkat çekmiştir. İlaveten beta-karotenin 9,10-dimetil-1,2-benzathracene (DMBA) tarafından başlatılan tümörlere karşı pozitif bir etki gösterdiği bulunmuştur. Bunda canthaxanthininin etkisiz olması nedeniyle, aktivite için A vitaminine çevrilmesi gerekebileceği düşünülmektedir. Phytoen DMBA/Croton yağı veya DMBA/UV-B ile başlatılan tümörlere karşı korumada diğer iki karotenoide göre daha az etkindir. Temple ve Bcsi 1,2-dimetil-hidrazine (DMH) ile oluşan fare kolon tümörlerinde beta karotenin kuvvetli inhibe edici etkisi olduğunu bildirmiştir.⁽¹³⁾ Çalışmada kullanılan karoten takviyesi insanların beslenmesinde kullanılanlarla benzer düzeydedir.

Diet faktörleri ve kanser insidansı hakkındaki gözlemsel çalışmaların çoğu ortalamanın üzerinde beta karoten alan insanlarda ortalamanın altında kanser insidansı olduğunu göstermesine rağmen aradaki ilişki muhtemelen daha kompleksdir. Gözlenen ters ilişkinin bir çok olası izahı mevcuttur.⁽⁸⁷⁾

1) Beta-karoten yenmesiyle bazı gerçekten koruyucu diet alışkanlıklarının ve komponentlerin birlikte alınması olabilir. 2) Beta karoten yenmesiyle bazı gerçekten zararlı diet alışkanlıkları ve komponentlerinden kaçınmanın ilgisi olabilir. 3) Beta karotenin kanser başlangıcına karşı gerçekten koruyucu etkisi olabilir. Eğer karotenlerin koruyucu etkinlikleri varsa, bu antikarsinojenik etkilerinin daha önce retinde çevrilmelerini gerektirmediği düşünülmektedir. Belkide başlıca koruyucu etkiden beta karotenden barsak içinde oluşan retinol ve retinaldehit değilde barsaktan değişmeden emilen beta-karotenin kendisi sorumludur.⁽¹³⁾

Peto ve ark. karotenoidlerin kanser riskini azaltabileceği çeşitli mekanizmaları tanımlamıştır. Bunlar 1) Hedef dokulardaki hücrel differansiasyonda bazı karotenoidlerin direkt retinoid benzeri etki göstermesi, 2) Hedef dokularda bazı karotenoidlerin retinoid benzer etkisi olan moleküllere dönmesi, 3) Hücrel differansiasyonun kontrolüyle ilgisi olmayan mekanizmalarla hedef dokuların karotenoidlerle korunması son gruptaki mekanizmalar içinde bazı immunolojik fonksiyonların arttırılması ve hayvan ve bitkilerde çoğu normal metabolik işlemin toksik ürünü olarak üretilen yüksek reaktif molekül türleri olan singlet oksijenin baskılanması sayılabilir. Bu yazarlara göre singlet oksijeni en etkin baskılayan yapı beta-karotendir. Bitkilerde karotenoidlerin başlıca fonksiyonu; fotosentezle oluşan singlet oksijenin baskılanmasıdır.

Meme kanseri ile ilgili bir hasta kontrol çalışması Buffalo'da yürütülmüştür. Çalışmaya katılan kişilere yiyecek kullanımı ile ilgili bir anket uygulanarak kanları alınmıştır. Meme kanseri olan 83 kadının diyet ve plazma karotenoid ve retinol konsantrasyonları 113 sağlıklı kadın kontrolüyle karşılaştırıldı. Diyetsel vit A alımı, plazma, α karoten ve lycopen düzeyleri bakımından hasta kontrol arasında farklılık bulunamamıştır. Ancak meme kanserli kişiler kontrollere kıyasla daha düşük plazma β -karoten düzeyine sahiplerdi ($p = 0,02$). Genel olarak plazma yoktu, ancak düşük β -karoten düzeylerine sahip alt gruplarda meme kanseri ile retinol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulundu.

Bu sonuçlar düşük β -karoten düzeylerinin, meme kanseri riskindeki artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Düşük protein konsantrasyonlarının hastalığın hafif bir etkisi mi yoksa meme kanseri ile nedensel bir bağlantısının olup olmadığını tayin etmek için yeni çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışmaya göre; meme kanserli kişiler kontrollere kıyasla, daha düşük plazma β -karoten düzeylerine sahiptirler.⁽⁹²⁾

II.2.13. β -Karoten ve Hastalık Safhaları Eritropoetik Protoporfiria

β -karoten EPP tedavisinde 25 yıldan beri kullanılmaktadır. Bu bir insan hastalığının beslenmeyle başarılı bir şekilde tedavi edildiği nadir bir durumdur. EPP oldukça yaygın genetik bir hastalıktır. İnsidansı bilinmemektedir. Etnik grup veya ırkla ilişkisi yoktur. Primer defekt hem biosentez yolunun son enzimi olan ferrochelatazın mutasyonudur. Hastalığın ana semptomu güneş ışığına aşırı duyarlılıktır.

EPP'nin başlıca tedavisi yüksek dozda beta karotendir. Çocukların tedavisi günde 60 mg ile başlar ve 180 mg'a kadar çıkar ve hatta 300 mg veya fazlası verilebilir. Güneş ışığından korunma kan konsantrasyonu en az 7,45 mmol/L'ye ulaştığı zaman olur (400 mg/dL). Çoğu olgu bu tedaviden faydalanmakta ve normal aktif yaşamlarını sürdürmektedir. Bazıları ise fayda görmemektedir. Cevabın derecesini etkileyen faktörler anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, serum beta karoten konsantrasyonu ve deri renklenme

derecesiyle ilgili değildir. Çoğu olguda ciddi bir yan etki saptanmamış ve akut toksisite gözlenmemiştir. EPP'li hastalarda beta karotenin genotoksisitesi ve uzun süreli toksisitesi hakkında da çok az şey bilinmektedir. Zorluk beta karoten ile tedavi edilmemiş kontrol grubu olmamasından kaynaklanmaktadır. β -karoten Gunther hastalığı, aktinik reticüloid, solar ürtiker, porfivarigata gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmış olup sonuçlar karışıktır.⁽¹⁴⁾

Kistik Fibrozis

Sayısız çalışma çocuklarda kronik akciğer enfeksiyonlarıyla karakterize genetik bir hastalık olan kistik fibroziste beta karoten konsantrasyonlarının belirgin şekilde azaldığını göstermiştir.

Kistik fibroziste oksidatif hasar anormal yüksektir. Bu azalma için birincisi kronik akciğer inflamasyonu artmış oksidatif strese neden olabilir. İkincisi, hastalıkla birlikte olan malabsorbsiyon diyeteki antioksidanların emilme kabiliyetlerini azaltmış olabilir. Kistik fibrozisli hastalarda yapılan iki küçük terapotik çalışmada normal kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında hastalarda serum beta karoten konsantrasyonlarında artma ve lipid peroksidasyonunda azalma gösterilmiştir.

Bu günde kg/vücut ağırlığı başına 0,5 mg beta karotenin 3 ay süreyle verilmesiyle veya iki ay boyunca günde 13,3 mg beta-karoten verilmesiyle gerçekleşmiştir.⁽¹⁴⁾

AIDS/HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu sırasında plazma beta karoten konsantrasyonu azalmaktadır. Bilim adamları kısa süreli beta karoten takviyesinin CD4 hücrelerini artırdığını bulmuşlardır. Günde 180 mg beta karoten kullanan olgularda beyaz kan hücreleri, lenfositler, β lenfositler, t-helper (CD4) hücreleri ve CD4/CD8 (t helper/supressör) oranı artmıştır.

Diğer bir çalışmada 11 HIV enfeksiyonlu hastaya 4 ay süreyle günde 60 mg beta karoten verilmesi bu parametrelerde hiç bir değişiklik oluşturmamış ama natural killer hücrelerde ve aktif lenfositlerde artma saptanmıştır.⁽⁹³⁾ Bunun mekanizması bilinmemektedir. Vitamin A oluşumuna bağlı olabilir. Çünkü vitamin A lenfosit ve makrofajları stimüle etmektedir. β -karotenin direkt etkisi de söz konusu olabilir. β karoten kemik iliğini beyaz kan hücreleri üretmek amacıyla stimüle ediyor olabilir veya CD4 veya diğer beyaz kan hücreleri blok destrüksiyonu veya Cytokin oluşumunu etkilemesi söz konusu olabilir.

Diğer taraftan beta karoten serbest radikalleri azaltarak T lenfosit cevabını artıran bir antioksidan olarak hareket ediyor olabilir. Ancak bu çalışmaların hepsi çok başlangıç safhadadır. Az sayıda insan yüksek doz beta karotenle kısa sürede beslenmiştir. Uzun süreli beta karoten etkisi varsa da bilinmemektedir.⁽¹⁴⁾

II.3. MEME KANSERİNDE SERBEST RADİKALERİN ROLÜ

II.3.1. Kanser ve Serbest Radikal İlişkisi

Moleküler oksijen, tek başına hiç bir canlıda toksik etkili değildir. Hücre içinde metabolize edilirken bazı toksik ara ürünlere dönüşür. Biyokimyasal reaksiyonların sonucunda oldukça reaktif oksijen içeren moleküler türler oluşmaktadır.

Serbest radikal dış orbitalinde 1 yada daha fazla çiftleşmemiş elektron taşıyabilen atom veya molekül olarak tanımlanabilir.⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾

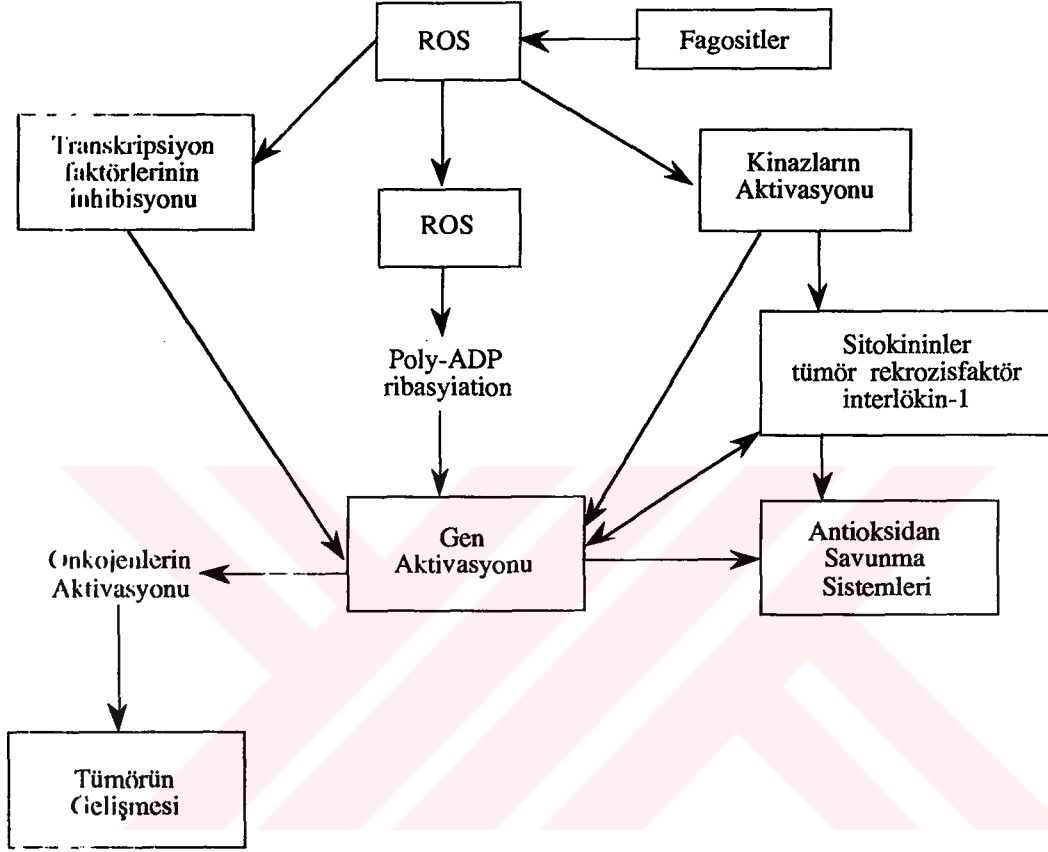
İn vivo çalışmalarla; serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin, hücre DNA'sıyla reaksiyona girerek DNA zincirinde kırıklıklara yol açarak daha ileri aşamalarda da hedef hücrenin harabiyetine neden olarak kanseri meydana getirdiği gösterilmiştir.⁽⁹⁶⁾

Serbest radikallerle, kanserin meydana gelmesi arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir.

Radyasyonla yapılan çalışmalarda bu iyonize edici ışınların (ionizing radiation) ihtive ettiği yüksek enerji ile doğrudan hücre DNA'sı üzerine etki yaparak DNA çift sarmalındaki zincir kırıklıkları oluşturarak kanserin meydana gelmesini tetiklediklerini ortaya çıkarmıştır.

Serbest radikallerin “özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS)” karsinogenesis'in metabolik yollarında yer alarak, DNA, RNA ve hücrenin

diğer biomolekülleri ile reaksiyona girerek yapısal zarar oluşturduklarını gösteren birçok deneysel çalışma vardır.



Şekil 2: Serbest radikaller - tümörün gelişmesi arasındaki ilişki.

a) Başlama (Initiation) Fazı

İlk kez Fidenwold ve Rous'un belirttikleri gibi çeşitli karsinojenik maddeler ile reaktif oksijen türleri hücrede "initiation" adı verilen bir başlangıç fazı oluşturarak irreversibl değişiklikler meydana getirmektedirler. Fakat bu hücreler çoğalarak bir tümör kitlesi oluşturacak güç kazanamamışlardır. Bu LATENT dönemidir.

b) Coğalma (Promotion) Fazı

Bu fazda promotör maddelerin yani karsinojenlerin etkilerini hızlandırıcı ve güçlendirici etkileriyle hedef hücrenin DNA'sı üzerinde etkisi sonucu hücrede genetik yapı bozularak tümoral değişiklik başlamasıyla latent dönem biter ve kontrolsüz hücre çoğalmasıyla kanser ortaya çıkar.

İn vivo ve in vitro sistemlerde "antipromating" aktiviteye sahip olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidanlarla β -karoten, E vitamini gibi non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerinin yanısıra ürik asit, selenyum, bilirubin gibi diğer antioksidan bileşiklerin etkisi ile karsinogenezisin inhibe edildiğini gösteren birçok çalışma da vardır.⁽⁹⁷⁾

Hidroksi radikallerinin DNA bazlarında ve deoksiriboz şeker yapısında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.

Bunun tersine ise hidrojen peroksit ve oksijen DNA ile reaksiyona yavaş bir şekilde girer. Hücrede solunum esnasında meydana gelen oksijen radikallerin kronik olarak iltihaplı dokulardaki kanser gelişiminden sorumludurlar.

İnsanlarda görülen meme kanserlerinde tümör nodüllerinin çevresinde demir birikimi olmaktadır.⁽⁸⁸⁾

Hodgkin hastalığı; meme kanseri ve lösemi gibi bazı kanser tiplerinde kanda mevcut olan ferritin konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı

gözlendi. Bu yüzden oksijenden türeyen radikallerin artması, DNA'da hasara yol açmaktadır.

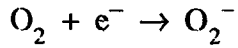
II.4. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, diğer bileşiklerden farklı olarak kimyasal reaktif çeşitleridir. Bunların dış orbitallerindeki elektronlar eşleşmemişlerdir.⁽⁹⁸⁾

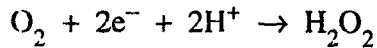
Hem organik hem de inorganik moleküler halinde bulunurlar ve oldukça reaktif özellik taşırlar.

Canlılığın devamının zorunlu bir parçası olan oksijen radikalleri sayısız enzimatik tepkime ve biyolojik fonksiyonlar için gereklidir. Ancak, her bir radikalın yapısı ve etkili olduğu yere göre hücresel hedefler risk altındadır.⁽⁹⁴⁾

Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir.

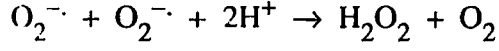


Oksijenin redüksiyonu ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün, süperoksit radikali (O_2^-) açığa çıkar. Bu radikalın spontan ya da enzimatik dismutasyon reaksiyonu ile



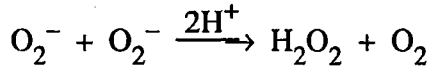
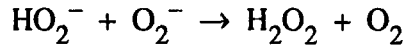
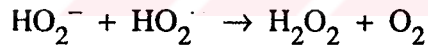
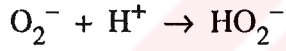
ikinci bir ara ürün, hidrojen peroksit oluşur.⁽¹⁶⁾

İki tane süperoksit molckülü birbiri ile etkileşerek hidrojen peroksit ve oksijeni oluşturur.



Süperoksit radikallerinin ortamdan temizlendiği bu tepkimeye dismutasyon tepkimesi denir. Bu dismutasyon reaksiyonu uygun şartlarda kendiliğinden oluşabileceği gibi süperoksit dismutaz enziminin kataliziyle de meydana gelebilir. Bu enzim her dokuda bulunur. 109 kat daha hızlıdır.

Süperoksit radikalleri sulu ortamda önemli oranda birikmezler, kendiliğinden dismutasyonla ortamdan temizlenirler. Kendiliğinden dismutasyon, aslında bir tek tepkime değil, bir seri tepkimeler dizisidir.

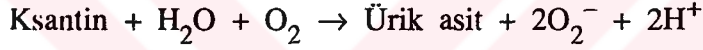


Süperoksit anyon radikali, çeşitli enzim tepkimeleri çevresel etkenler (paramagnetik ışınlar) ve fagositoz gibi bir çok olay sırasında oluşabilmektedir.

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

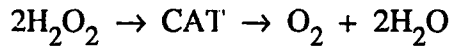
H₂O₂; oksijen molekülüne iki elektron katılmasıyla oluşur. Bu katılma olayı, doğrudan iki elektron aktarımı şeklinde meydana gelebildiği süperoksit ara ürünü üzerinden de meydana gelebilir.

Biyolojik sistemlerde H₂O₂ oluşumu daha çok süperoksit radikali üzerinden meydana gelir. Buna örnek olarak ksantin oksidaz enziminin aktivitesi sonucu oluşan süperoksit radikallerinin dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂'ye çevrilmesini verebiliriz.



Hidrojen peroksit yüksüz bir molekül olduğundan süperoksit anyonunun aksine, membranlarla korunan yapılara kolaylıkla ulaşabilir.

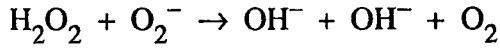
Oluşan H₂O₂; hücre içinde katalaz veya glutatyon peroksidaz enzimleriyle suya indirgenir.



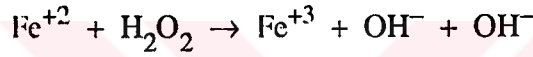
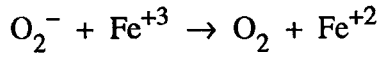
H₂O₂ birikiminde asıl tehlike, bundan OH radikalinin oluşmasıdır.
(102,103,104)

Hidroksil Radikali

Hidroksil radikalleri, Haber-Weise ismi verilen bir reaksiyona uygun olarak H₂O₂'nin, süperoksit radikalleri tarafından indirgenmesi sonucunda oluşabilir.



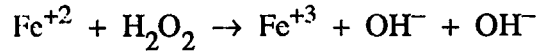
Biyolojik sistemlerde hidroksi radikallerinin bir geçiş elementinin özellikle de demirin katalizör olarak rol oynadığı bir reaksiyon aracılığıyla meydana geldiği gösterilmiştir. Buna göre +3 değerli demir iyonları önce süperoksit radikali tarafından +2 değerliliğe indirgenmekte ve daha sonrada elektronlarını H_2O_2 'ye aktararak OH^- radikali oluşumuna neden olmaktadır.



Haber-Weiss Reaksiyonu

OH^- , bu reaksiyonların dışında;

- İyonlaştırıcı radyasyonun suya etkisiyle,
- Ozona elektron transferiyle,
- Fenton tepkimesi ile



meydana gelir.

Oksijen radikalleri içinde en toksik ve en reaktif olan OH^- radikalidir. Oluştugu yerde hemen her molekül ile tepkimeye girebilir. Biyomembranlarla da etkileşerek, membranın yapısında bulunan doymamış yağ asitlerini ve esterlerini peroksidasyona uğratarak, lipid peroksidlerinin

oluşumuna neden olur. Bu olay ise, membran yapı ve bütünlüğünü bozacak olan tepkimeler zincirini başlatır. Ancak normalde OH radikali oluşamaz. Çünkü OH oluşumu için moleküler oksijenin üç değerlikli olarak indirgenmesi gerekir ki, bu oldukça zordur. OH meydana gelebilmesi için $O_2^- + H_2O_2$ gereklidir.

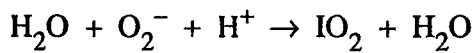
Bunlarda SOD, CAT veya GP_x sistemiyle uzaklaştırılır. Böylece fizyolojik şartlarda fazla miktarda OH oluşamaz.⁽¹⁰⁶⁾

Singlet Oksijen

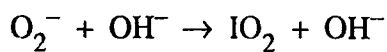
Enerji absorpsiyonu ile, oksijenin ortaklanmamış dış iki elektronu spinlerini değiştirebilir. Oksijenin bu uyarılmış durumunda dış elektron ayrı ayrı veya aynı orbitali işgal edebilirler. Oksijenin bu iki uyarılmış formuna singlet O_2 denir. Singlet O_2 radikalinin DNA hasarı oluşturduğu ve mutajenik olduğu gösterilmiştir.

Singlet O_2 İn vivo olarak

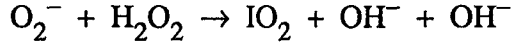
a) O_2^- radikalinin kendiliğinden dismutasyonu ile,



b) O_2^- ve OH radikallerinin etkileşmesiyle,



c) Haber-Weiss reaksiyonu ile

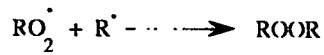
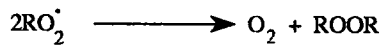
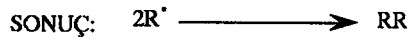
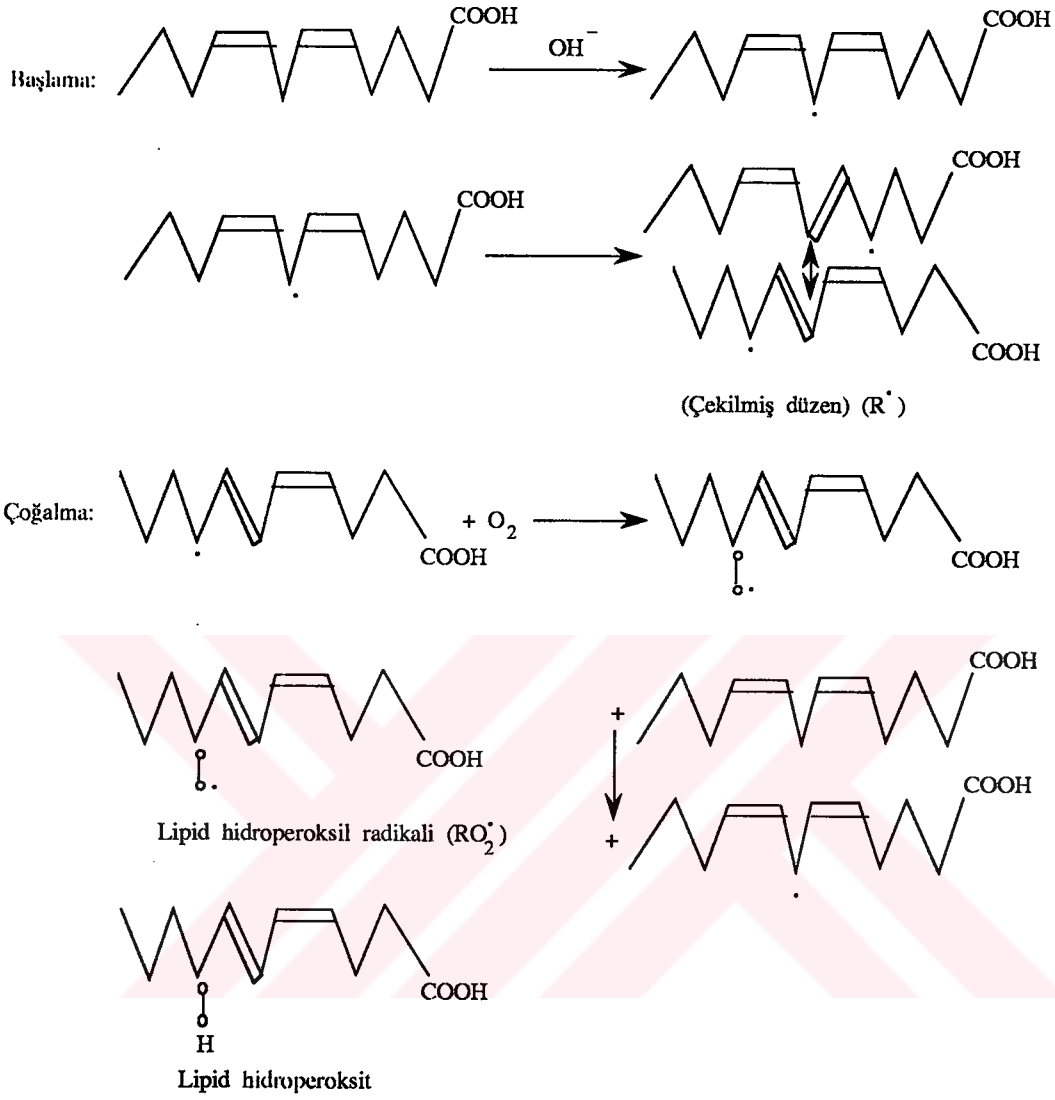


d) O_2^- radikalinin, diaçil peroksitlerle reaksiyonu sonucunda oluşabilmektedir. Singlet oksijenin her iki formu da aldığı enerjiyi, ışık enerjisi halinde vererek eski durumlarına dönebilir.⁽¹⁰⁶⁾

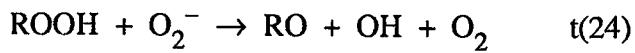
II.4.1. Lipid Peroksidasyonu

Singlet oksijen ve hidroksil radikali lipid peroksidasyonuna neden olan en önemli etkenlerdir. Hidroksil radikal doymamış yağ asitlerinin allylic pozisyonlarından hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatır.

Hidrojen çıkarılması ile oluşan ilk ürün organik bir radikal olacağından, radikalik tepkimeleri başlatır. Oksijenli ortamda organik peroksi radikali (ROO.) ve onunda indirgenmesi ile hidro peroksitler (ROOH) oluşur. Zincirleme tepkimeler başladıktan sonra, O_2^- daha toksik etkili olur, çünkü alkoxy (RO) ve hiperoksit ile tepkimeye girerek O_2 ve Haber-Weiss ile OH^- oluşturur.⁽⁹⁹⁾



Hidroksil radikal tarafından başlatılan lipid peroksidasyonu PUFA poli doymamış yağ asitleri⁽⁹⁸⁾



Lipid peroksidasyonu hücre organelleri ve zarlarında bu zarlarda bulunan enzimlerde önemli zararlar meydana getirir.⁽¹⁴⁾

Hidroksil radikalının doymamış yağ asitlerinden hidrojen çıkarma ile başlattığı tepkimelerin aksine 1O_2 doğrudan doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek hidroperoksitlerin oluşumuna neden olur. Birden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin zarlardaki bolluğu nedeni ile lipid peroksidasyonu zarlar değişimlerin en önemli sebebidir.

Lipid hidroperoksitlerinin formasyonunu önleyerek otokatalitik lipid peroksidasyonu ve hücre harabiyetinin önlenmesi E vitamininin bir fonksiyonu olarak rapor edilmiştir. Lipid peroksidasyonu üzerinde vücudun diğer antioksidan savunma sistemleri; Askorbik asit, β -karoten, glutatyon v.b. E vitamini kadar etkili değildir.⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾

II.4.2. Antioksidan Nedir?

Antioksidan, düşük konsantrasyonlardaki varlığı okside olabilen bir madde ile karşılaştırıldığında substratın oksidasyonunu belirgin bir şekilde önleyen ya da geciktiren herhangi bir maddedir.

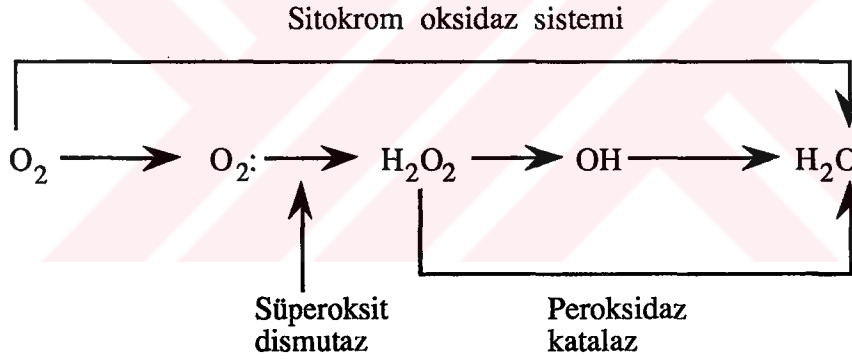
Oksitlenebilen madde terimi canlı hücrelerde bulunan hemen hemen herşeyi, proteinleri lipidleri, karbonhidratları ve DNA'yı kapsar.

Hücrelerde ve ekstraselular sıvıda bulunan antioksidan savunma sistemleri sitotoksik oksijen radikallerini zararsız duruma getirmeye çalışırlar.

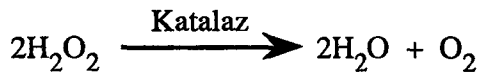
Oksidan ve antioksidan etkisi çeşitli nedenlerle oluşan “hiperoksi ve iskemiden sonra oluşan reperfüzyon, ksenobiyotiklere maruz kalma” ile bozulursa, antioksidan mekanizmalar tükenir (Kolepletion). Sonuçta sitotoksik radikal etkinliği artar ve hücre zedelenmesine ve ölüme yol açar.

II.4.3. Enzimatik Savunma Sistemleri

Serbest radikaller metabolizmada normal olarak küçük miktarlarda sürekli olarak oluşurlar. Bütün aerobik hücreler, bunların zararlı etkilerini hafifletecek mekanizmalara sahiptirler. Bunlardan biride sitokrom oksidaz sistemidir.⁽⁹⁸⁾



Katalaz ise üretilen oksijen radikallerinin çokluğuna rağmen yalnızca O_2^- yi enzimatik olarak temizler. Hem içeren katalaz enzimi, H_2O_2 'yi O_2 ve suya çevirir.



Katalaz ve peroksidazların selulâr aktivite farkları henüz tanımlanmamış olmakla birlikte peroksidazların yüksek katalaz aktivitesine sahip oldukları bilinmektedir.

Acrobik canlılarda radikallere ve radikal oluşumuna karşı tek koruyucu enzim SOD olduğuna göre, radikallerin toksik etkileri de gözönüne alındığında SOD'ın bulunmadığı veya kesik bir metabolik bozuklukta sayısız toksik etkinin görülməsi ve canlıda önemli değişikliklerin ortaya çıkması beklenen sonuçtur.⁽⁹⁸⁾

Süperoksit dismutazlar çeşitli şekillerde bulunurlar. Mangan içeren ilk şekil mitokondrial matrix'de, bakır ve çinko içeren ise stoplazma içinde bulunur. Demir içeren süperoksit dismutaz da bitkilerde ve bazı bakterilerde mevcuttur. Hücreler, hiperoksidant baskıya cevapta süperoksit dismutazın sentezini artırmaya yeteneklidirler.

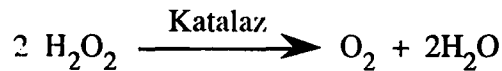
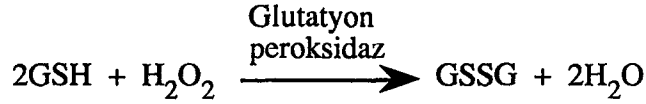
SOD'ın canlılarda ve hücre organellerinde çeşitli hastalıklardaki değişimini araştırılırken, 1975 yılında Moris hepatoma ve Erhlis asciten tümör hücrelerinin mitokondirlerinin SOD içermediklerini buldu.⁽⁹⁹⁾ Enzimin fonksiyonu nedeniyle bu bulgu önemli kabul edilerek çeşitli kanserlerde enzimin düzeyi araştırıldığında, bütün kanser türlerinde mitokondri dismutazı olan Mn-SO₄'nın ya hiç bulunmadığı veya normalden çok az bulunduğu gözlemlendi.⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾ Buna paralel olarak hepsinde olmasa bile, çoğunda sitoplazmik dismutaz (Cu-Zn-SOD) düzeyinin de düştüğü gözlemlendi. Bu durumda tümör hücreleri mitokondirleri O₂⁻ radikali üretmiyorsa Mn-SO₄ eksikliği önemli olmayabilirdi.

Oysa tümör hücreleri mitokondirleri de en az normal hücre mitokondirleri kadar, hatta Moris hepatomada olduğu gibi normalin 5 katı kadar süperoksit radikali üretirler.⁽⁹⁹⁾

Kanser hücrelerinde O_2^- üretimi azalmadığına göre MN-SOD düşük veya hiç bulunmadığına göre, O_2^- üretiminin en önemli bölgesi olmaları nedeniyle mitokondri zarları ve elektron transport sistemi tersinme olarak tahrip olacak ve hücre zorunlu olarak anaerobik fermantasyona dönecektir. Bu nedenle MN-SOD eksikliği; tümör hücrelerde mitokondri sayısının azalması, normal yapılarının bozulması ve anaerobik fermantasyona dönüş gibi tümör hücrelerinin ortak özelliğini ve nedenini açıklayabilmektedir.

İki enzim sisteminde de bozulmuş katalize hidrojen peroksit bulunur. Düşük konsantrasyonlarda çoğu hidrojen peroksit, glutatyon peroksidaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon olan glutatyon (GSSG) ve suya oksitlenmiş olmuş redüklenmiş glutatyon (GSH) reaksiyonu ile uzaklaştırılır.

Glutatyon redüktaz enzimi, pentoz fosfat yoluyla meydana getirilen NADPH'ın kullanılmasıyla oksidize glutatyonun redüklenmiş glutatyon yeniden oluşumunu katalizler. Glutatyon peroksidaz, glutatyon tarafından lipid peroksidlerinin indirgenmesini de katalizler. Böylece lipid peroksidasyonunun yayılmasını da önler. Hidrojen peroksitin yüksek konsantrasyonlarında, katalaz enzimi bunun kaldırılmasında önemli olmuştur.



Ürik Asit

Ürik Asit, radikal temizleme ve radikallerin etkisini azaltmada güçlü bir antioksidan kabul edilir. İn vivo çalışmalarda da singlet oksijeni, peroksi ve hidroksi radikallerini güçlü bir şekilde temizlediği açıklanmıştır.

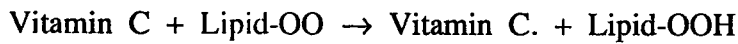
Suda çözünen bir antioksidan olduğundan suda radikaller tarafından oluşturulan LDL oksidasyonunu bastırır, fakat zincir uzama reaksiyonlarını kırmak için LDL içindeki lipofilik radikalleri temizleyemez. Ürik asit bir radikal temizleyici olmakla birlikte, biyolojik sıvılarda askorbik asiti de stabilize eder.

Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol OH. ve HO₂ ile tepkimeye girerek oksitlenir ve oksijen radikallerinin toksik etkilerini önler. E vitamini özellikle zarlarda bulunduğu için lipidlerinin peroksidasyonunu önleyen en önemli bileşiktir.⁽⁹⁹⁾

Vit C (Askorbik Asit)

C vitaminini etkili bir O₂ temizleyicisidir. Suda eriyebildiği için, antioksidan etkisini suda çözünen kompartmanlarda gösterir ve Vitamin E üzerinde koruyucu bir rolü vardır.



Askorbik radikali

Vitamin C'nin hem kendisi bir antioksidandır hem de Vit E ile etkileşmek suretiyle bir ko-antioksidan olarak yardım eder.⁽⁹⁹⁾

Singlet oksijen ve süperoksit radikaliyle direkt reaksiyona girerek de tokoferollerini indirgenmiş formda tutar.⁽¹⁰²⁾



III. MATERYAL VE YÖNTEM

III.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

n.-hekzan	(Lab-Scan)
Metanol	(Carlo Erba)
Butanol	(Lab-Scan)
Etil Asetat	(Lab-Scan)
β -karoten	(Roche-İsviçre)
Sodyum Sülfat	(Merck)

III.2. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

Ultrasonik Banyo	(Bandelin Sonorex RK 100H)
Hassas Terazı	(Ohaus Analytical Standart)
Magnetik Karıştırıcı	(Nüve MK-318)
Vorteks	(Nüve)
Etüv	(Heraeus)
Santrifüj	(Hettich)
Yüksek Devirli Santrifüj (PR 150)	(15.000 g)
Mikropipetler	(100, 1000 ml) (SOCOREX)
Derin Dondurucu	(Uğur) (-30°C)
Isıtıcı	(Nüve BM 101)
Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HP 1050)	
Dedektör	(HP 1050 UV)
İntegratör	(HP 3396)

MOS Hypersil RPC₈ (5µm, 4.6x100 mm) (Hewlett Packard)

Versapack C₁₈ 10 U Guard Kolon

III.3. KULLANILAN CAM MALZEMELERİN TEMİZLİĞİ

Kullanılan cam malzemeler deterjanlı sıcak su ile yıkayıp normal su ile çalkalandıktan sonra distile sudan geçirilerek etüvde kurutulmuştur.

III.4. KULLANILAN HASTA KONTROL GRUPLARINA AİT ÖZELLİKLER

III.4.1. Hasta Grubu

Demetevler Onkoloji Hastanesi, Medikal Onkoloji servisinde radyolojik ve klinik olarak meme kanseri tanısı konmuş 26 hastanın örnekleri açlık halinde sabahleyin alındı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra serum örnekleri için alüminyum folya ile sarılmış cam tüpler kullanıldı.

III.4.2. Kontrol Grubu

26 sağlıklı kadından oluşmaktadır. Kontrol ve hasta grubuna ait özellikler Tablo 1'de belirtilmiştir.

III.4.3. Örnek Hazırlanışı

Örnekler 1000 g'da 10 dakika santrifüj edilerek serumlara ayrıldı. Ayrılan serumlardan 200 µl alınarak üzerine 200 µl butanol etil-asetat (1:1 V/V) ilave edilerek Vortexle karıştırıldı. Daha sonra 10 mgr Na-Sülfat ilâve edilerek 1 dakika daha Vortexlendi. Bu numune -20°C'de 20 dakika

Tablo 1. Olguların Özellikleri

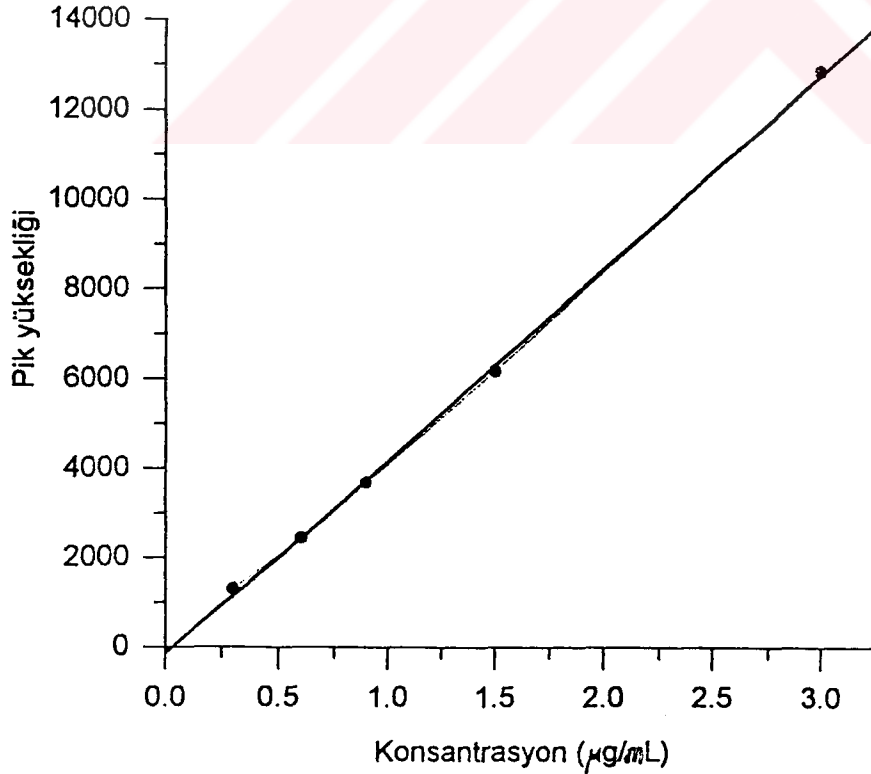
		Hasta (n)	Kontrol (n)
Total		26	26
YAŞ (\bar{X})		53.73±13.97	48.88±9.15
MENAPOZ	Premenapoz	9	12
	Postmenapoz	17	14
KUATELET İNDEKSİ (kg/m ²) (\bar{X})		29.48±6.14	26.34±4.44
METASTAZ	Metastaz bulunan	15	—
	Metastaz bulunmayan	11	—
KANSER TIPLERİNE GÖRE	İnfiltratif meme kanseri	6	—
	İnvazivductal meme kanseri	14	—
	Tipi belirlenmemiş meme kanseri	6	—
HASTALIĞIN SEYRİNE GÖRE	Hastalık devam ediyor	17	—
	Hastalık remisyonunda	9	—
KOLESTEROL VE TRİGİSERİT DÜZEYLERİNE GÖRE	Kolesterol (mg/dl)	26	26
	Trigliserit (mg/dl)	26	26

bekletildikten sonra 15.000 g'de 2 dakika santrifüj edildi. Organik üst tabaka tüplere aktarılarak HPLC analizine kadar -20°C'de saklandı.

III.5. KULLANILAN YÖNTEMLER

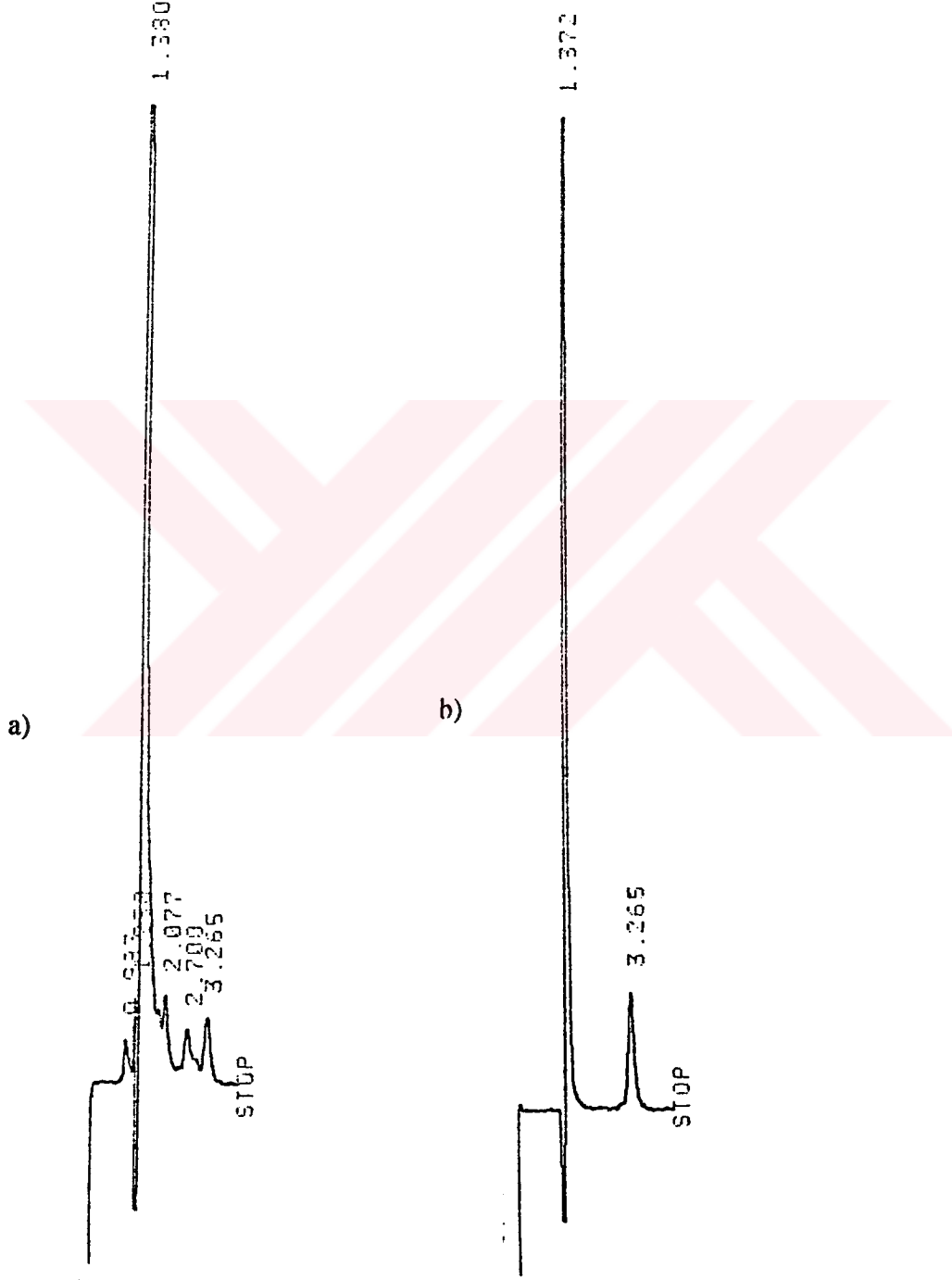
III.5.1. Serum β Karoten Tayini

20 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda stok standart β -Karoten 1 ay dayanıklı -20°C çözeltisi n-Hekzan'da hazırlandı. Elde edilen bu stok çözeltiden butanol: etilasetat (1:1 V/V) karışımıyla seyreltme yapılarak 0,3; 0,6; 0,9; 1,5; 3 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında olacak şekilde 1 hafta dayanıklı -20°C çalışma standartları hazırlandı. Bu standartlar kullanılarak elde edilen β -Karoten kalibrasyon grafiği Şekil 1'de, standart ve seruma ait pik örnekleri Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 1. Standart β -karoten kalibrasyon grafiği

Çalışma standart çözeltileri haftalık olarak hazırlandı ve standartlar kullanılmadıkları süre içerisinde renkli şişelerde, ışıktan korunarak -20°C'de saklandı.



Şekil 2. Beta karoten için serum (a) ve standarta (0,9 µg/ml) 'ait (b) pik örnekleri.

Minimum saptanabilen β -karoten konsantrasyonu: 0,1 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.

Yöntemin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla tekrarlanabilirlik yönünden 2 farklı serum örneğinin 3 ayrı analiz günündeki ölçümleri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Serum β -Karoten tayinlerinin tekrarlanabilirliği

	Serum A	Serum B
1. Gün	53.46	47.58
2. Gün	53.29	42.29
3. Gün	55.87	45.34
Ortalama	54.206	45.07
Standart sapma	1.443	2.655
Varyasyon Katsayısı (CV)	% 2.66	% 5.89

Kullandığımız yöntemin doğruluğunu ve verimli bir yöntem olduğunu kanıtlamak amacıyla iki serum örneğine bilinen konsantrasyonlarda standart β -Karoten çözeltisi ilave edilerek ölçümler yapıldı. Sonuçlar % verim olarak Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Yöntemin verim hesabı

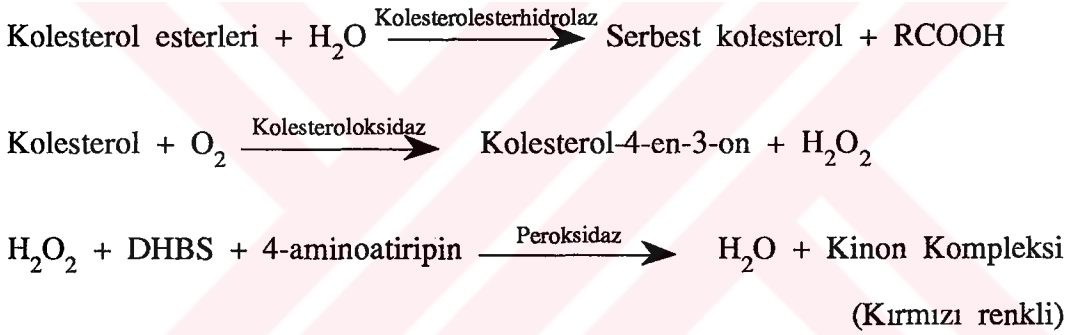
	Serum β -Karoten düzeyi ($\mu\text{g/dl}$)	İlave edilen β -Karoten düzeyi ($\mu\text{g/dl}$)	Ölçülen β -Karoten düzeyi ($\mu\text{g/dl}$)	Verim (%)
A Serumu	42.29	30	70.46	97.47
B Serumu	58.51	30	84.78	95.79

III.5.2. Kolesterol Miktar Tayini

Total kolesterol tayini, Trinderin kolorimetrik yöntemine göre hazırlanmış olan Sclavo Diagnostic kiti ile yapıldı (Katalog No: 81422).

Yöntemin Esası

Serum örneklerinin kolesterol ester hidrolaz, kolesterol oksidaz, peroksidaz, 3,5-dikloro-2-hidroksibenzen sülfanik asit (DHBS) ve 4-aminoantipirin içeren reaktifle muamele edilmesi esasına dayanır.



III.5.3. Trigliserit Miktar Tayini

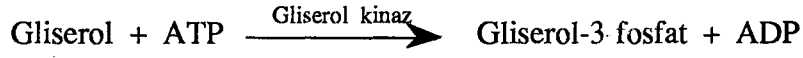
Trigliserit tayini, Trinder ve Jacobs'un gliserol-fosfat oksidaz metoduna göre hazırlanmış olan Sclavo Diagnostic kiti ile yapıldı (Katalog No: 81862).

Yöntemin Esası

Serum örneğindeki trigliseritler, mikrobiyal lipoprotein lipaz ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz edilmektedir.

Açığa çıkan gliserol, gliserol kinazın katalizlediği reaksiyonla gliserol-3-fosfata fosforillenir.

Fosforillenmiş gliserol, gliserol-3-fosfat oksidaz fosfat oluşturmak üzere oksitlenir. Sonuçta, hidrojen peroksit, 4-klorofenol ve 4-aminoantipirin ile peroksidaz (POD) katalizörlüğünde kırmızı renkli bir kompleks oluşturur.



Kolesterol ve trigilserit ölçümleri Tecnican-Tx Otonalizör ile yapılmıştır.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda Demetevler Onkoloji Hastanesi medikal Onkoloji Servisinde meme kanseri tanısı konan 26 birey hasta grubu olarak ve 26 sağlıklı bireyde kontrol grubu olarak alınmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin serum beta-karoten kolesterol ve trigliserit düzeyleri belirlenmiştir.

Meme kanserli hastalar ve kontrolleri; kuatelet indeksi, yaşları, metastaz, kanser tipleri, hastalığın seyri ve menopozal durumlarına göre beta-karoten düzeyleri incelenmiştir.

Hastalar 14 invaziv ductal CA, 6 infiltratif CA dan oluşmakta ve 6 hastanın ise meme kanseri tipi belirlenmemiştir.

Bu hastaların 15'inde metastaz varlığı tesbit edilmiştir. Ayrıca 9 hastada hastalık remisyonadadır. Bu gruplar arasında β -karoten yönünden istatistiksel olarak bir farklılık bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi INSTAT Version 2.04 a İstatistik Programında yapılmıştır. Veriler için Student't Mann-Whitney U Tukey testleri uygulanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serum beta-karoten düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo II).

Tablo I: Meme kanserli hasta ve kontrol grubunun serum Beta-karoten düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$).

	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min.	Max	p
Hasta	26	51.17 \pm 3.77	25.85	106.71	< 0.05
Kontrol	26	60.36 \pm 2.61	40.77	94.06	

Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede; hem meme kanserli hastalarda hem de kontrollerde yaş grupları arasında β -karoten düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo II).

Tablo II: Meme kanserli hastalarda ve kontrollerde yaş gruplarına göre β -karoten düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

	Yaş	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min	Max	p
Hasta	≤ 50	12	46.99 \pm 4.11	25.85	83.05	> 0.05
Hasta	> 50	14	54.76 \pm 6.09	28.60	106.71	
Kontrol	≤ 50	18	62.52 \pm 3.42	40.77	94.06	> 0.05
Kontrol	> 50	8	55.61 \pm 3.24	41.30	68.06	
Hasta	≤ 50	12	46.99 \pm 4.01	25.85	83.05	< 0.01
Kontrol	≤ 50	18	62.52 \pm 3.42	40.77	94.06	
Hasta	> 50	14	54.76 \pm 6.09	28.60	106.71	> 0.05
Kontrol	> 50	8	55.61 \pm 3.24	41.30	68.06	

Meme kanserli hastalar ve kontrol grubu kuetelet indeksi <25 , >25 olmak üzere iki gruba ayrılarak β -karoten düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo III).

Tablo III: Meme kanserli hastalarda ve kontrollerde kuetelet indeksine (kg/m^2) β -karoten düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

	Kuetelet (kg/m^2)	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min	Max	p
Hasta	≤ 25	8	49.43 \pm 8.99	25.85	106.71	> 0.05
Hasta	> 25	18	51.95 \pm 3.91	29.42	95.59	
Kontrol	≤ 25	9	59.25 \pm 4.16	41.30	82.92	> 0.05
Kontrol	> 25	17	61.04 \pm 3.41	40.77	94.06	
Hasta	≤ 25	8	49.43 \pm 8.99	25.85	106.71	> 0.05
Kontrol	≤ 25	9	59.28 \pm 4.16	41.30	82.92	
Hasta	> 25	18	51.95 \pm 3.91	29.42	95.59	> 0.05
Kontrol	> 25	17	61.04 \pm 3.41	40.77	94.06	

Meme kanserli hastalar ve kontrolleri menapozal durumlarına göre değerlendirildiklerinde premenapozal ve postmenapozal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir (Tablo IV) ($p > 0.05$).

Tablo IV: Meme kanserli hastalarda ve kontrol grubunda menapozal duruma göre β -karoten düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) karşılaştırılması

	Menapozal durum	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min	Max	p
Hasta	Premanapoz	9	47.209 \pm 5.33	25.85	83.05	> 0.05
Hasta	Postmenapoz	17	53.27 \pm 5.07	28.60	106.71	
Kontrol	Premanapoz	12	62.39 \pm 5.07	40.77	94.06	> 0.05
Kontrol	Postmenapoz	14	58.68 \pm 2.28	41.30	74.03	
Hasta	Premanapoz	9	47.209 \pm 5.33	25.85	83.05	> 0.05
Kontrol	Premanapoz	12	62.39 \pm 5.07	40.77	94.06	
Hasta	Postmenapoz	17	53.27 \pm 5.07	28.60	106.71	< 0.05
Kontrol	Postmenapoz	14	58.68 \pm 2.28	41.30	74.03	

Meme kanserli hastalar ve metastaz varlığı kanser tipi ve remisyon durumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Tablo V, Tablo VI, Tablo VII ($p > 0.05$).

Tablo V: Meme kanserli metastazlı hastalar ile metastazsız hastaların β -karoten düzeylerinin karşılaştırılması

	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min.	Max	p
Metastaz bulunan	15	51.09 \pm 5.01	25.85	95.59	> 0.05
Metastaz bulunmayan	11	51.88 \pm 5.97	28.60	106.71	

Tablo VI: Meme kanserli hastaları β -karoten düzeylerinin ($\mu\text{g/dl}$) kanser tiplerine göre karşılaştırılması

	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min.	Max	p
İnfiltratif meme kanseri	6	57.02 \pm 10.18	36.70	106.71	> 0.05
İnvazif Ductal meme kanseri	14	48.18 \pm 3.61	25.85	83.05	
Tipi belirlenmemiş meme kanseri	6	53.29 \pm 10.61	28.60	95.59	

Tablo VII: Meme kanserli hastalarda β -karoten düzeylerinin hastalığın seyrine göre karşılaştırılması

	n	$\bar{X} \pm \text{S.H.}$	Min.	Max	p
Hastalık devam ediyor	17	52.47 \pm 4.75	25.85	106.71	> 0.05
Hastalık remisyonda	9	49.45 \pm 6.48	28.60	95.59	

Meme kanserli hastalar ve sağlıklı bireylerde tayin edilen kolesterol ve trigliserit düzeyleri Tablo VIII'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol arasında bu parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo VIII:Hasta ve kontrol grubunun kolesterol ve trigliserit düzeyleri

		n	$\bar{X} \pm S.H.$	Min.	Max	p
Kolesterol mg/dl	Hasta	26	226.95±9.11	130.0	322.0	> 0.05
	Kontrol	26	216.58±8.24	135.0	348.0	
Trigliserit mg/dl	Hasta	26	173.04±10.27	51.0	319.0	> 0.05
	Kontrol	26	155.04±16.36	61.0	490.0	



V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aerobik organizmalarda hücrel işlevlerin regülasyonu için ve yükseltgenme-indirgenme mekanizmalarının yaygın olması nedeniyle aktif oksijen türlerine maruziyet sürekli ve kaçınılmazdır.⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾

Serbest radikaller reaktif olmaları nedeniyle başta lipidler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere yükseltgenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşirler. Hücre dışında bulunan serbest radikaller hücre bileşenleri ile etkileşmeden önce membranı geçmek zorundadırlar. Bu sebeple, hücre membranı serbest radikal reaksiyonları için önemli bir hedef oluştururlar.⁽¹¹¹⁾

Lipid peroksidasyonu hücre membranın fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerinin oksijen ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlerini oluşturduğu kompleks bir yoldur.⁽¹¹²⁻¹¹³⁾

Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin kanser oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar insan dokularında devamlı olarak oluşmaktadır ve bunların güvenli sekresyonu antioksidan savunmanın önemli bir bölümüdür.⁽¹³⁾ Karotenoidler de yüksek reaktif konjuge çift bağlarıyla, serbest radikal tuzağı veya antioksidan olarak hareket etmektedir.

Takeda ve arkadaşları ZR-75-1 meme kanseri hücreleri ile insan normal fibroblast CCD-41-SK (41SK) hücrelerinin gama-linoleik asit (GLA) ve Fe(II) kombinasyonları ile kültürünü yapmışlardır. Lipid peroksit oluşumu ve sitotoksik etki, GLA + Fe(II) ile muamele edilmiş olan meme kanseri hücrelerinde en yüksek bulunmuştur. Hücre ölümünün lipid

peroksidasyonuna neden olabileceği veya lipid peroksidasyonunun hücre ölümüne neden olabileceğini araştırmak için GLA veya vit E kullanımı dışındaki yollarla öldürülen hücreler aynı ortama eklendiğinde lipid peroksidasyonunda herhangi bir artış gözlenmemiştir. Vitamin E'nin kanser hücrelerinde lipid peroksidasyonu oluşumunu ve hücre öldürücü etkiyi (sitotoksik etki) baskıladığı gözlenmiştir. Bu veriler lipid peroksidasyonunun hücre ölümüne neden olduğunu desteklemektedir.⁽¹¹⁴⁾

Wold ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada 5004 kadının plazması alınmış ve saklanmıştır. Meme kanseri gelişen 39 kadının serum retinol, beta-karoten ve vitamin E düzeyleri hesaplanmış ve kanser gelişmeyen 78 kontrolle karşılaştırılmıştır. Ancak bu çalışmada plazma retinol düzeyinin meme kanser riskiyle ilişkisi saptanmamıştır. Kanser gelişen kadınlarda kontrol olgularına göre beta-karoten düzeyleri nispeten düşüktür ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer taraftan düşük plazma E vitamini düzeyinin anlamlı olarak artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.⁽¹³⁾

Kanser ve kalp hastalıklarını önlemeye yönelik beta karoten (diğer antioksidanlarla birlikte) kullanan dört faz 3 çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Faz çalışmaları esas itibariyle ilaç uygulamasının etkinliğini test etmek için planlanır.

Bu faz 3 çalışmalarında beta karoten dozları sağlıklı, orta veya yaşlı erişkinlere, kanser ve kalp hastalığı insidansını azaltmak amacıyla verildi. Hepsi, çift kör, placebo kontrollü, randomize çalışmalardı. Bu çalışmalarda sadece kanser, kalp hastalığı ve ölüm ölçüldü. Oksidatif bozukluk, immün

sistem veya prekanseröz işaretler araştırılmadı. Bu nedenle son sonuçları bilinmekle beraber sonuçların içerdiği mekanizma ve değişiklikler bilinmemektedir. Konu kapsamlı olarak değerlendirildiğinde de antioksidan vitaminlerden yoksun besin tüketimi olan risk altındaki gruplar dışında beta karoten takviyesinin genel populasyon üzerinde çok az etkinliği vardır.⁽¹⁴⁾

Finlandiya'da yapılan kanser önleme çalışması ve CARET çalışmaları olgularında, ortalama beta karoten serum konsantrasyonuyla genel Amerikan populasyonunun konsantrasyonu aynıdır. Doktor sağlık çalışmasında başlangıç serum beta-karoten, konsantrasyonu ortalamadan daha fazla idi. İyi beslenmiş ortalama besin tüketimi olan ancak karotenoid alımı ve serum konsantrasyonu ortalamasının altındaki populasyonlarda yapılacak çalışmalar yararlı olacaktır.

Doktor Sağlık çalışmalarında düşük başlangıç beta-karoten konsantrasyonu olan olguların yüksek doz takviyeden yarar gördüğü görüşüne dair bir kanıt yoktur. Tek uygun sonuç mix antioksidan takviyesi kullanan Linxian çalışmasında bildirilmiştir. Bu olumlu sonucun nedeni düşük beta karoten tüketimi olan olguların seçimi ve fizyolojik dozlarda beta karoten kullanılması olabilir. Ancak gözlenen yarar tesadüfi veya verilen diğer besin maddeleri nedeniyle de olabilir. Daha ileri takviye çalışmalarına başlamadan önce beta karotenin hareket mekanizması ve doz-cevab eğrisi hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulduğu öne sürülmektedir.

Tablo 5: Faz 3 Kanser çalışmaları

Çalışma (Referans)	Tanıtım (Sayı, Cins, Irk ve Ülke, Yaş, Risk Faktörleri, Doz, Çalışma Süresi)	Sonuç
Linxian Çalışması	29584 kadın/erkek, Doğulu, Çinli, 40-69 yaşları arasında mide kanser insidansı yüksek olan bölgelerden gelen 15 mg β -Karoten +50 mg selenyum, 30 mg alfa tokoferol 5.25 yıl	Pozitif Mide ve oesofagus kanserde % 18 oranında mortalite azalması.
Doktor Sağlık Çalışması (USA) ⁽²⁹⁾	22071, erkek, kafkas kökenli 40-84 yaşları arasında risk faktör olmayan 25 mg β -Karoten 12 yıl süreyle	Kanser, kalp hastalığı ve ölüm hızı üzerin- de hiçbir etki saptan- mamıştır. Olgularda % 17 oranında deri sarılığı görülmüştür.
ATBC FİNLAN- DİYA ^(26,27)	29133, erkek, kafkas kökenli Finlandiyalı, 50-69 yaşları arasında fazla sigara ve alkol kullanan 30 mg β -Karoten 5.5 yıl	negatif, % 17 oranın- da akciğer kanserinde artış, % 7 oranında genel mortalite artışı alkol bağımlılarının mortalitesinde artış, % 24 olguda deri sarılığı. Kalp hastalığına etkisi yoktur.
CARET	18158, kadın/erkek, kafkas kökenli Amerikalı, 50-69 yaşları arasında sigara kullananlar ve/veya asbest işçileri 30mg β -Karoten+25000IU A vitamini 4.5 yıl	negatif, artmış kanser ve ölüm oranları, ATBC sonuçlarına benzer sonuçlar nede- niyle deney sonlandı- rıldı. % 25 oranında deri sarılığı.

İlk modern karotenoid eksiklik çalışması 2 hafta karotenoid içermeyen oksidatif hasarı sitümüle etmek için sıvı formüllü dietle beslenen 15 sağlıklı

genç erkekte yapılan serbest yaşam çalışmasıydı.⁽¹⁴⁾ Daha sonra 4 hafta süreyle 15-120 mg/gün beta-karoten içeren sıvı diyetle beslendiler. Oksidatif hasar ve immunolojik aktiviteye ait sayısız kanıt test edildi. Oksidatif hasarın yaygın kullanılan fakat nonspesifik testlerinden tiobarbitürik acid reactive substances (TBARS) için önemli değişiklikler oluştu. Diğer iki karotenoid deneyi sağlıklı erişkin kadınlara bir metabolik birimde yapıldı. Birinci çalışmada, 68 gün boyunca 9 kadın düşük karotenoid içeren doğal yiyeceklerle beslendi daha sonraki 16 günde günlük 15 mg beta-karoten diete eklendi son 12 günde ise beta-karoten takviyesine mix karotenoid takviyesi (beta-karoten, alfa karoten, vitamin E, lutein ve lycopene içeriyordu) eklendi. İkinci çalışma 120 gün süren plesebo kontrollü çift kör çalışmaydı. 12 kadınla başlayan çalışmayı 9'u tamamladı. 4 denek karotenoid eksiklik grubunda iken, 5'i günlük 0.5 mg düşük miktarda beta-karoten 60 gün süreyle verilen kontrol grubuydu. Daha sonraki 40 gün boyunca her iki grupta 0.5 mg beta karoten ile beslendi. Son 20 günde ise günde 15 mg betakarotene, 3 mix karotenoid kapsülü eklenerek verildi. Bu nedenle ikinci çalışma kontrol grubu içerirken her grupta az sayıda olguya sahipti.⁽¹⁴⁾

İlk metabolik birim çalışması en açık sonuçları verdi. Karotenoid eksikliği sırasında oksidatif tahribatın sayısız belirtisi ortaya çıkarken karotenoidin tekrar verilmesiyle (repletion) bulgular geriye döndü. Süperoksit dismutaz (oksidatif yanıtta yer alan enzim) depletion sırasında azalırken repletion sırasında eski haline döndü.

İkinci çalışmadan az sayıda test sonucu elde edildi fakat bu az sayıdaki sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (muhtemel grup sayısının azlığına bağlı) Malondialdehyde ve okside LDL ürünleri eksiltme gruplarında azalırken geri verilme (repletion) sonrasında eski haline döndü. Depletion sırasında malondialdehyde konsantrasyonları depletion grubunda kontrol grubundan farklıydı ancak günlük 0.5 mg beta karoten takviyesinden sonra fark geriledi. Bu nedenle karotenoid depleksiyonunun oksidatif hasarı artırıcılığına dair yeterli kanıt vardır. Ancak karotenoid takviyesinin bu olgularda oksidatif hasarı sınır değerlerin altına düşürdüğüne dair kanıt yoktur.

Modern karotenoid depletion çalışmaları antioksidan durumunun karotenoid depletion ve repletiondan etkilendiğine dair kanıtlar saptadı. Bu ilişkinin ne kadar önemli ve uzun süreli olduğu bilinmemektedir. Eğer kanıtlanırsa insanlardaki kanser ve kalp hastalıklarının oranlarını etkilemek için yararlı olacaktır.

β -karoten tüketimi veya serum konsantrasyonu ve azalmış kanser ve kalp hastalıkları oranı arasındaki ilişkiye dikkat çeken epidemiyolojik çalışmalarda kuvvetli bir uyum mevcuttur ve kanıtlar önemlidir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar sadece ilişkiyi gösterebilir neden ve etkiyi saptayamaz. Artmış karotenoid tüketimi ve serum konsantrasyonu ve azalmış dejeneratif hastalık riski arasındaki korelasyonu izah etmek için sayısız mekanizma öne sürülmüştür. β -karoten belkide hücreden hücreye geçişi artıran bir redox miyarı, bir immünolojik regülatör olarak fonksiyon göstermektedir. En azından in vitro olarak beta-karotenin tüm bu mekanizmaları

etkileme yeteneği olduğuna dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur.⁽¹⁴⁾ Ancak in vivo olarak böyle fonksiyonları olduğuna ve insan sağlığı için önemli olduğuna dair kanıtlar azdır.

β -karoten T ve B hücre proliferasyonu ile de ilgilidir; T yardımcı hücreleri artar, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksitesi ve aynı zamanda mutogenez azalır (Kromozomal anomali ve kıvrılmalar ve üriner mutojenler azalır.). Ancak bu etkileşimler hakkındaki ayrıntılar halen eksiktir. İlginç olarak optimal immun sistem savunmasında antioksidan savunmadan daha fazla β -karoten gerekmektedir.⁽¹⁴⁾

Bizim çalışmamızda da meme kanseri teşhisi konulmuş hasta grubu ve kontrol grubundaki bireylerin serum beta-karoten düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo II).

Meme kanseri insidansı yaş ile birlikte artmaktadır. 20 yaşın altında nadir olarak görülen meme kanseri 25 yaşından sonra artmaktadır. Menapoz giriş dönemi olan 45-55 yaşlarında üreme faaliyetlerinden dolayı insidans sabit kalmaktadır. 55 yaşından sonra ise yaş arttıkça meme kanseri insidansı da artmaktadır.^(15,17)

Çalışmamızda yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede; hem meme kanserli hastalarda hem de kontrollerde yaş grupları arasında β -karoten düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo III).

Erkeklere göre kadınlarda daha sık görülen meme kanseri için menapozal durum önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu açıklanmıştır.^(9,23,26,31)

Bizim çalışmamızda menapozal durumun serum β -karoten düzeylerine etkisi incelendiğinde premenapozal kontrol grubu ile postmenapozal kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Postmenapozal hasta grubuyla postmenapozal kontrol grubu arasında β karoten düzeyinde istatistiksel olarak farklılık gözlenmiştir.

Meme kanseri metastazları daha çok lenfatik yayılma ile olup lenf bezi metastazı ile hastalığın gidişi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır.^(15,16)

Kan yolu ile metastazlar hastalığın geç evrelerinde olup akciğer, kemikler, karaciğer, böbrek üstü bezleri, beyin ve overler gibi organları tutar.⁽³⁰⁾

Meme kanserli hastalar metastaz varlığı kanser tipi ve remisyon durumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$, Tablo VI, Tablo VII, Tablo VIII). Yapılan çalışmalarda meme kanseri riskinin premenapozal kadınlarda kuatelet indeksi arttıkça azalmasına rağmen kuatelet indeksi 30'un altında olan postmenapozal kadınlarda kuatelet indeksi arttıkça riskinde artacağı belirtilmektedir.^(36,37,119)

Ayrıca obez kadınlarda metastazın daha sık görüldüğünü ve bu kadınların daha kısa ömürlü olduğu bildirilmektedir.⁽²⁵⁾

Bizim çalışmamızda da kuatelet indeksinin β -karoten düzeylerine etkisi incelendiğinde, meme kanserli hasta grubunda ve kontrol grubunda belirlenen kuatelet indeksi aralıklarında tayin edilen β -karoten düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$, Tablo IV).

Deneyssel çalışmalar ve epidemiyolojik sonuçlar fazla yağlı diyetin, meme, kolon, pankreas gibi organlarda kanser riskini artırdığını göstermiştir.⁽⁴³⁾ Hayvan deneylerinde diyetle alınan yağın düzeyini ve/veya tipini değiştirmenin, meme tümörlerinin büyümesine ve gelişmesine önemli ölçüde etki ettiği bulunmuştur.⁽¹¹⁹⁾ Plazma lipidlerinden kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artma meme kanseri gelişimi ile pozitif ilişkilidir.^(116,117,118) Bizim yaptığımız çalışmada ise meme kanserli hastalarda da yüksek bulunmuş ancak sağlıklı bireylere oranla kolesterol ve trigliserit düzeyleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda meme kanserli hastalarda serum β -karoten düzeylerinin kontrollere göre düşük düzeyde olması kanserin tanı ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürülebilir. Ancak teşhis ve tedavide β -karoten tek başına yeterli değildir. Çünkü yapılan çalışmalarda radikal temizleyici enzimler ve radikal söndürücü antioksidanların radikal hasara karşı sinerjistik bir antilevel savunma sistemi ile birlikte bulunduğunu göstermiştir. Yani birinin eksikliğinde, diğeri onun etkisini göstermektedir. Örneğin normal dozlarda askorbik asit verilmesi vitamin E eksikliği ile

indüklenen lipid peroksidasyonunu azaltır. Ve aynı zamanda vitamin E'nin en yüksek kısmi oksijen basıncında özellikle aktif olmasının tersine, β -karoten düşük kısmi oksijen basıncında etkili olduğundan, esas olarak β -karoten lipid fazda vitamin E'nin tamamlayıcısı olabilir. Bu nedenle antioksidan durum ayrı ayrı antioksidanların düzeyi ile ölçülmemelidir.⁽¹¹⁵⁾

Bizim çalışmamızda da örnekler tümör gelişiminden sonra alınmış olup saptanan bulgular kanser başlangıcıyla değil tümör büyümesiyle ilgilidir. Bu nedenle çoğu sağlıklı iyi beslenen populasyonlarda beta-karoten takviyesinin değerli olmayacağını düşündürmektedir. Diğer taraftan iyi beslenmeyen populasyonlarda beta-karoten takviyesinin etkinliğini araştıran çalışmalar devam ettirilmelidir.

VI. ÖZET

Çalışmamızda meme kanseri teşhisi konulmuş 26 hasta birey ile 26 sağlıklı bireyin serum β -Karoten, kolesterol, trigliserit düzeyleri tayin edildi. Yaş, menapozal durum, kuatelet indeksi (kg/m^2) metastaz, kanser tipleri, hastalığın seyri gibi faktörlerin serum β -Karoten düzeyleri üzerine olan etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Ortalama serum β -Karoten düzeyleri meme kanserli hastalarda 51.17 ± 3.77 $\mu\text{g/dl}$, kontrollerde ise 60.36 ± 2.61 $\mu\text{g/dl}$ olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol β -Karoten düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde hasta grubunun β -Karoten düzeyleri kontrollerinkinden anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.05$). Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede hem hasta hem de kontrollerin ≤ 50 yaş grubu ile > 50 yaş grubu β -Karoten düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi.

Hasta ve kontrol grupları ≤ 25 ve > 25 kuatelet indeksi grubuna ayrılıp değerlendirildiğinde hem hasta hem de kontrollerde gruplar arasında ≤ 25 kuatelet grubu β -Karoten düzeyleri > 25 grubuna göre daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Menapozal duruma göre yapılan değerlendirmede hasta ve kontrollerde, premenapozal ve postmenapozal grupla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken, sadece postmenapozal hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$).

Hasta grubunu metastaz durumuna göre incelediğimizde ise metastaz bulunan ve metastaz bulunmayan hasta grupları arasında beta-karoten düzeyinde istatistiksel olarak bir farklılık bulamadık.

Meme kanseri tiplerine göre hasta grubunu incelediğimizde infiltratif meme kanseri invazivductal meme kanseri ve tipi belirlenmemiş meme kanseri grupları arasında β -Karoten düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

β -Karoten düzeyleri hasta grubunda hastalığın devam ediyor olması veya remisyonda olması durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Çalışmamızda meme kanserli hastaların kolesterol (226.95 ± 9.11 mg/dl) ve trigliserit (173.04 ± 10.27) düzeyleri kontrollere oranla sırasıyla (216.58 ± 8.24 , 155.04 ± 16.36 mg/dl) daha yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

VII. ABSTRACT

In this study, we have determined the serum, β -carotene, cholesterol, triglycerid levels of 26 breast cancer patients and 26 healthy individuals.

The effects of age, menapausal situation quatelet index (kg/m^2), metastase, cancer types and spread of he disease on serum β -carotene level have been statistically investigated.

The average serum β -carotene levels were found to be 51.17 ± 3.77 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and 60.36 ± 2.61 $\mu\text{g}/\text{dl}$ for breast cancered patients and control group respectively. When the β -carotene levels of patient and control groups ae compared statistically, it's found that the β -carotene level of the patient group is considerably less than that of control group ($p < 0.05$). Considering the age factor, it's found that the β -carotene levels for below 50 yeas of age group and above 50 years of age group were statistically different in the case of both patient and control groups. When patient and control grups are considered with respect to quatelet index (as above 35 and below 35), it's found that the β -carotene level of the below 25 quatelet group was less than above 25 quatelet group for both patient and control groups; but this difference was not meaningful from a statistical point of view.

According to the investigation on menapausal situation of patient and control groups, there wasn't a meaningful statistical difference in the premenapausal and postmenapausal groups. However, there was a difference between postmenapausal patient and control groups ($p < 0.05$).

When we consider the patient group with respect to presence and absence of metastase, we couldn't find any statistical difference in the β -carotene level of the patient group in the absence or presence of metastase. We also studied the β -carotene level with respect to the breast cancer types, we couldn't find a statistically meaningful difference among the infiltrative, invasiveductal and undetermined types of breast cancer.

We also verified that the β -carotene level of the patient group was independent of the spread of the cancer and there wasn't statistically meaningful difference between the β -carotene levels of already proceeding patients and resimmisoned patients.

Finally, we considered the cholesterol and trigliserid levels, the cholesterol (226.95 ± 9.11 mg/dl) and trigliserid (173.03 ± 0.27) levels of patients were higher than the control group (216.58 ± 8.24 , 155.04 ± 6.36 mg/dl respectively), but this difference was not statistically meaninful.

KAYNAKLAR

1. BERK, A.Ö.: Onkolojide Genel İlkeler, Tedavi Olanakları, GATA Basımevi, Ankara, (1986).
2. KAZANCIGİL, A.: Temel Cerrahi, Cilt:2, Güven Kitabevi, İstanbul, (1979).
3. BERK, A.Ö.: Meme Kanseri, Onkolojide temel İlkeler ve Tedavi, GATA Yayınları, 9. GATA Basımevi, Ankara, (1986).
4. DİNÇTUR, C.: Meme Kanserinde Epidemiyoloji, Risk Faktörleri, Cerrahi Onkoloji, Gül Ajans Basımevi, Ankara, (1990).
5. KANSERLE SAVAŞ ULUSAL FEDERASYONU: Kanserde Klinik Kemoterapi, Meme Kanserinin Problemleri, İstanbul, (1977).
6. ARITAŞ, Y.: Meme Kanserli Gebelerin Tedavisi, Erciyes Tıp Dergisi, 13:264-271, (1991).
7. DİNÇSOY, M.N.: Yaygın Metastazlı Meme Kanserlerinin En Son Araştırmalara Göre Oluşum Teorileri ve Radyosimiyo Endokrine, Tedavi Endikasyonları ile Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Buna ait Gözlemler Sayfa:1-239, Ankara, (1969).
8. MATHEWS-ROTH, M.M.: Carotenoids and Cancer Prevention-Experimental and Epidemiological Studies, Pure Appl. Chem, 57, 717, (1985).

9. TÜRİK KANSER ARAŞTIRMA VE SAVAŞ KURUMU: Klinik Onkoloji, 4. Baskı, Ankara, (1990).
10. WILLET, W.C., BROVNE, M.L., BAIIN, C., LIPNICK, R.J, STAMPFER, M.J., ROSNER, B., CLOITZ, F.E.: Relative Weight and Risk of Breast Cancer Among Premenopausal Women, Am. J. Epidemiol., 122:731-740, (1985).
11. KÜÇÜKSÜ, N., RUACAN, Ş.A.:Meme Kanseri, Klinik Onkoloji türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, 233-248, Ankara, (1978).
12. BAUM, M., ZIU, Y., COLETTA, A.: Prospects for the Chemoprevention of Breast Cancer, British Medical bulletin, 47(2), 493-503, (1991).
13. E. SIONG TEE: Carotenoids and Retinoids in Human Nutrition, Critical Rewievs in Food Science and Nutrition, 31 (1/2):103-163, (1992).
14. BETTY JANE BURRI, Ph.D. Beta Carotene And Human Health: A. Review Of Current Research. Nutrition Research, 17(3): 547-580, (1997).
15. ULUOĞLU, Ö., ALVUR, Y., ATAÖĞLU, Ö., EDALİ, C., ERHAN, Y., ERKEN, E.: Patoloji, Güneş Kitapevi, 4. Baskı, Ankara, (1990).

16. DEĞERLİ. Ü.: Genel Cerrahi, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı Bayda Basım-Yayın Dağıtım, İstanbul, (1983).
17. KESSLER, L.G.: The Relationship Between Age and Incidence of Breast Cancer. *Cancer*, 69:1896-1903, (1992).
18. MARIETE GERBER, M.D., Ph.D., Sylvania Richardson, Richard Salkeld, Ph.D. and Philippe Chappuis, Ph.D. Antioxidants in Female Breast Cancer Patients, *Cancer Investigation*, 9(4), 421-428, (1991).
19. TÜRK KANSER ARAŞTIRMA ve SAVAŞ KURUMU: Klinik Onkoloji El Kitabı, 3. Baskı, Ankara, (1993).
20. ANDERSON, D.E. and BAOZIOCH, M.: Risk of Familial Breast Cancer: Results of Another Case-Control Study, *Br. J. Cancer*, 56:653-660, (1987).
21. AYKAN, T.B., TÜZÜNER, N., SAV, A. ve İNSE, V.İ.: Kısa Patoloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, (1990).
22. Mc PHERSON, K., VESSEY, M.P., NEIL, A., DOLL, R., JONES, L., and ROBERTS, M.: Early Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: result of Another Case-Control Study. *Br. J. Cancer*, 56:653-660, (1987).
23. KELSEY, J.L. and BERKOWITZ, G.S.: Breast Cancer Epidemiology, *Cancer Research*, 48:5615-5623, (1988).

24. ALEKSANYAN, V.: Teşhisten Tedaviye, 8. Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul, (1981).
25. INGRAM, D., NOTTAGE, E., SPARROW, L., ROBERTS, A., and WILLCOX, D.: Obesity and Breast Disease, Cancer, 64:1049-1053, (1989).
26. HELMRICH, S.P., SHAPIRO, S., ROSENBERG, L., KAUFMAN, D.W., SLONE, D., BAIN, C., MIETTINEN, O.S., STOLLEY, P.D. and ROSENSHEIN, N.B.: Risk Factors for Breast Cancer, Am. J. Epidemiol., 117:35-45, (1983).
27. YALÇIN, O., SOYBİR, G., KÖKSOY, F., AKER, Y.: Sendrom 12:14-17, (1991).
28. McDIVITT, R.W., STEVENS, J.A., LEE, N.C., WINGO, P.A., RUBIN, G.L., GERSELL, D.: Histologic Types of benign Breast Disease and Risk for Breast Cancer. Cancer, 69:1408-1414, (1992).
29. DİNÇTÜRK, C.: Metastatik Onkoloji, 149-153, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, (1998).
30. KAYAALP, S.O.: Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, 4. Baskı, Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara, (1987).
31. METTCIN, C.: Breast Cancer Risk Factors, Cancer, 69:1904-1910, (1992).

32. PAFFENBARGER, R.S., KAMPERT, J.B., CHANG, H.: Characteristics that Predict Risk of Breast Cancer Before and After the Menopause, *Am. J. Epidemiol.*, 112:258-268, (1990).
33. KATO, I., TOMINAGA, S., and SUZUKI, T.: Factors Related to Late Menopause and Early Menarche as Risk Factors for Breast Cancer, *Jpn. J. Cancer Res.*, 79:165-172, (1988).
34. KAYAALP, S.O.: *Tıbbi Farmakoloji Cilt 3, 4. Dördüncü Baskı*, Feryal Matbaacılık, Ankara, (1989).
35. INGRAM, D.: Preventing Breast Cancer is it Possible, *Aust. N. Z. J. Surg.*, 61:884-891, (1991).
36. TÖRNBERG, S.A., HOLM, L.E. and GARSTENSEN, L.M.: Breast Cancer Risk in Relation to Serum Cholesterol, Serum, Beta-Lipoprotein, Height, Weight and Blood Pressure, *Acta Oncologica*, 27:31-37, (1988).
37. HOWE, G.R., HIROHATA, T., HISLOP, T.G., ISCOVICH, J.M., YNAN, J., KATSAUYANNI, K., and LUBIN, F.: Dietary Factors and Risk of Breast Cancer: Combined Analysis of 12 Case Control Studies. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82:561-569, (1990).
38. ADAM, H.O., HANSEN, J., JUN, B. and RIMSTEN, A.J.: Age at First birth, Parity and Risk of Breast Cancer in a Swedish Population, *Br. J. Cancer*, 42:651-658, (1980).

39. United Kingdom National Case-Control Study Group: Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk in Young Women, *The Lancet*, 6:973-982, (1989).
40. United Kingdom National Case-Control Study Group: Breast Feeding and Risk of Breast Cancer in Young Women, *BMJ*, 307:17-20, (1993).
41. INGRAM, D.M., NOTTAGE, E.M. and ROBERT, A.N.: Prolaktin and Breast Cancer Risk, *The Medical Journal of Australia*, 153:469-473, (1990).
42. BANI, J.A., WILLIAMS, C.M., BOULTER, P.S., DICKERSON, J.W.T.: Plasma Lipids and Prolaktin in Patients with Breast Cancer, *Br. J. Cancer*, 54:439-446, (1986).
43. CARROLL, K.K., BRADEN, L.M., BELL, J.A., and KALAMEGHAM, R.: Fat and Cancer, *Cancer*, 58:1818-1825, (1986).
44. WILLET, W.C. and MACMAHAN, B.B.: Diet and Cancer an Overview, *The New England Journal of Medicine*, 310:633-638, (1984).
45. WILLET, W.C. STAMPFER, M.J., COLDITZ, G.A., RDOSNER, B.A., HENNEKENS, C.H. and SPEIZER, F.E.: Dietary Fat and Risk of Breast Cancer, *The New England Journal of Medicine*, 1:22-28 (1987).

46. CHAN, P., FERGUSON, K.A. and DAO, T.L.: Effects of Different Dietary Fats on Mammary Carcinogenesis, *Cancer Research*, 43:1079-1083, (1983).
47. IP, C., CARTER, C.A., and IP, M.M.: Requirement of Essential Fatty Acid For Mammary Tumorigenesis in the Rat, *Cancer Research*, 45:1997-2001, (1985).
48. BRADEN, L.M. and CARROLL, K.K.: Dietary Polyunsaturated Fat in Relation to Mammary Carcinogenesis in Rats, *lipids*, 21:285-288, (1986).
49. TAKEDA, S., HORROBIN, D.F., MANKU, M., SIM, P.G., ELLS, G. and SIMMONS, V.: Lipid peroxidation in Human Breast Cancer Cells in Response to Gamma Linolenic Acid and Iron, *Anticancer Research*, 12:329-334, (1992).
50. URIES, C.E.E. and NOORDEN, C.J.F.: Effects of Dietary Fatty Acid Composition on Tumor Growth and metastasis, *Anticancer Research*, 12:1513-1528, (1992).
51. DAS. U.N. Tumoricidal Action of cis-unsaturated Fatty Acids and Their Relationship to Free radicals and Lipid Peroxidation, *Cancer Letters*, 56:235-243, (1991).
52. ROSE, D.P.: Dietary Factors and breast Cancer, *Cancer Detection and prevention*, 10:193-196, (1987).

53. HIETANEN, E., PUNNONEN, K., PUNNONEN, R. and AUVINEN, O.:
Fatty Acid Composition of Phospholipids and Neutral Lipids
and Lipid preoxidation in Human Breast Cancer and Lipoma
Tissue, *Carcinogenesis*, 7:1965-1969, (1986).
54. PALE, V.: Is there really and significant Link Between a High Fat
Diet and Breast Cancer? *Panminerva Medica*, 35:113-116,
(1993).
55. GERBER, M. and SEGALA, C.: The Relationship Between breast
Cancer and Polyunsaturated Fatty Acids, *Int. J. Cancer*,
47:319 (1991).
56. BRISSON, J., VERREAULT, R., MORRISON, A.S., TENNINA, S.,
MEYER, F.: Diet, Mammographic Features of Breast tissue,
and Breast Cancer Risk, *Am. J. Epidemiol.*, 130:14-24,
(1989).
57. ERICKSON, K.L., and HUBBARD, N.E.: Dietary Fat and Tumor
Metasasis, *Nutrition Reviews*, 48:6-8, (1990).
58. SAXON, G.: Alcohol and Breast Cancer. *The New England Journal of
Medicine*, 316: 1211-1212, (1987).
59. MEARA, J., MCPHERSON, K., ROBERTS, M., JONES, L. and
VESSEY, M.: Alcohol, Cigarette Smoking and Breast Cancer,
Br. J. Cancer, 60:70-73, (1989).

60. HILL, A.P. and ROSS, R.K.: Breast Cancer and Alcohol Consumption, *The Lancet*, 10:626-627 (1983).
61. GUPTA, M.P., KHANDUJA, K.L. and SHARMA, R.R.: Effect of Cigarette Smoke Inhalation on Antioxidant Enzymes and Lipid peroxidation in the Rat, *Toxicology Letters*, 41:107-114, (1988).
62. CHURCH, D.F. and PRYOR, W.A.: Free Radical Chemistry of Cigarette Smoke and Its Toxicological Implications, *Environmental Health Perspectives*, 64:111-126, (1985).
63. ZIELINSKI, C.C., STULLER, I., RAUSCH, P. and MULLER, Ch.: Increased Serum Concentrations of Cholesterol and Tryglycerides in the Progression of Breast Cancer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 114:514-518, (1988).
64. BOYD, N.F., McGUIRE, V., FISHELL, E., KURIOV, V., LOCKWOOD, G. and TRITCHLER, D.: Plasma Lipids in Premenopausal Women with Mammographic Dysplasia, *Br. J. Cancer*, 59:766-771, (1989).
65. NYDEGGER, V.E. and BUTLER, R.E.: Serum Lipoprotein Levels in Patients With Cancer, *Cancer Research*, 32:1756-1760, (1972).
66. VATTEN, L.J. and FOSS, O.P.: Total Serum Cholesterol and Triglycerides and Risk of Breast Cancer: Prospective study of

- 24, 329 Norwegian Women, *Cancer Research*, 50:2341-2346 (1990).
67. FRANKLIN, H., EPSTEIN, M.D.: Mechanisms of disease. *Eng. J. Med.*, 310(16): 1023-1031, (1984).
68. BAŞAĞA, H.: Proteinlerin Radikaller Tarafından İnaktivasyonu ve Antioksidan Maddelerin Rolü, *Biyokimya Dergisi*, Cilt:XIII, 3 (25-33), (1987).
69. DIPLOCK, A.T. Antioxidant nutrients and disease prevention an overview, *Am. J. Clin. Nutr.* 53(189-93), (1991).
70. BOHM, F., HALEY, J., TRUSCOTT, T.G., SCHALCH, W.: Cellular Bound Beta-Carotene Quenches Singlet Oxygen in Man, *J. Photochem Photobiol B*: 21:219-21, Biol, (1993).
71. BURTON, G.W., INGOLD, K.V.: Beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant, *Science* 224:569-73, (1984).
72. ALLARD, J.P., ROYALL, D., KURIAN, R., MUGGLI, R., JEEJEBHOY, K.N.: Effects Of β -Carotene Supplementation on Lipid Peroxidation in Humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 59:884-90, (1994).
73. TEE, E.S., and LIM, C.L.: Carotenoid Composition and Content of Vegetables and Fruits by the AOAC and HPLC Methods, *Food Chem.*, 41:309, (1991).

74. TEE, E.S. and LIM, C.L.: The analysis of arotenoids and Retinoids: A Review, Food Chem., 41.147, (1991).
75. SIMON, P.W. AND WOLFF, X.Y.: Carotens in Typical and Dark Orange Carrots, J. Agric. Food Chem., 35, 1017, (1987).
76. PARKER, R.S.: Carotenoid in Human Blood and Tissues. J. Nutr. 119:101-4, (1989).
77. OLSON, J.A.: Provitamin A Function of Carotenoids: The Conversion of β -Carotene into Vitamin A, J. Nutr. 119:105-8, (1989).
78. NORMAN, I., KRINSKY.: Beta-Carotene: Functions New Protective Roles for Selected Nutrients, 1-15, (1989).
79. DUTHIE, G.G., WAHLE, K.W.J., JAMES, W.P.T.: Oxidants, Antioksidants and Cardiovascular Disease. Nutr. Res. Rev., 2:51-62, (1989).
80. GERSTER, H., Anticarcinogenic Effect of common carotenoids. Internat J. Vitam. Nutr. Res. 121: (63-93), (1993).
81. ZHANG, L., COONEY, R.V., BERTRAM, J.S., Caroteroids Uprequate Connexin 43 Gene Expression Independent of Their Pro-vitamin A or Antioksidant Properties. Cancer Res., 52:577-12, (1992).

82. ZHAN, L.X, COONEY, R.V., BERTRAM, J.S., Carotenoids Enhance gap Junctional Communication and Inhibit Lipid Peroxidation in C3H/10T1/2 Cells: Relationship To Their Cancer Chemopreventive Action *Carcinogenesis* 12:2109-14, (1991).
83. PRABHALA, R.H., GAREWAL, H.S., HICKS, M.J., SAMPLINER, R.E., WATSON, R.R.: The Effect of 15-cis Retinoicacid and Beta-Carotene on Cellular Immunity in Humans. *Cancer*, 67:1556-60, (1991).
84. VAN ANTWERPEN, V.L., THERON, A.J., RICHARDS, G.A., VAN DER MERWE, C.A., VILJOEN, E., VAN DER WALT, R., ANDERSON, R.: Plasma Levels of Beta-Carotene are Inversely Correlated With Circulating Neutrophil Counts in Young Male Cigarette Smokers, *Inflammation*, 19:405-414, (1995).
85. DAUDU, P.A., KELLEY, D.S., TAYLOR, P.C., BURRI, B.J., WU, M.M.: Effect of a Low β -Carotene Diet on the Immune Functions of Adult Women, *Am. J. Clin. Nutr.* 60:969-72, (1994).
86. TERA, O.J.: Antioxidant Activity of β -Carotene Related Carotenoids in Solution, *Lipids*, 24, 659, (1989).
87. OLSON, J.A.: Carotenoids, Vit. A and Cancer, *J. Nutr.* 116, 1127, (1986).

88. DORGAN, J.F., SCHAPZKIN, A.: Antioksidant Micronutrients in Cancer Prevention, Hematology/Oncology Clinics of North America, Nutrition and Cancer, 5(1): 43-49, (1991).
89. GEY, K.F.: On The Antioksidant Hypothesis with Regard to Arteriosclerosis. Biol. Nutr. Dieta., 37:53-91, (1986).
90. WILLIAMS, C.M. and DICKERSON, J.W., Nutrition and Cancer, Some Biochemical mechanisms, Nutr. Res. Rev., 3, 75, (1990).
91. WALD, N.J., BOREHAM, J., HAYWARD, J.L. and BULBROOK, R.D.: Plasma Retinol, β -Carotene Vitamin E Levels in Relation to the Future Risk of Breast Cancer, Br. J. cancer 49, 321, (1984).
92. Breast Cancer and Dietary and Plasma Concentrations of Carotenoids and Vit. A, Am. J. Clin. Nutr. 52:909-15, (1990).
93. GAREWAL, H.S., AMPEL, N.M., WATSON, R.R., PRABHALA, R.H. DOLS, C.L.: A Preliminary Trial Of Beta Carotene in Subjects Infected With The Human Immunodeficiency Virus, J. Nutr., 122:728-32, (1992).
94. KAVAS, G.U.: Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri, T. Klinikleri, 9(1):1-6, (1989).

95. ALAN, R.L.: Current Topic in Nutrition and Disease. Vit. E Pharmacology of Microrustrients, 59-91, (1990).
96. KANBER, J.P.: Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. Critical Reviews in Toxicology. 2351:21-48, (1993).
97. MEYER, E.C., SOMMER, K., REITZ, C.J. and MENTIS, H.: Vit. E and Bening Breast Disease Surgery 107:549-551, (1990).
98. Free Radicals in Medicine: I Chemical Structure and Biological Reaction, Mayo Clin. Proc. 63:381-390, (1988).
99. KILINÇ, K.: Oksijen Radikalleri: Üretilmeleri, Fonksiyonları ve Toksik Etkileri.
100. KAYAALP, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1:2646-2652, (1990).
101. WETMANN, B.J. and WETSER, H.: Function of Vitamin E in Reproduction and Prostacyclin and Immunoglobulin Synthesis in Rat, Am. J. Clin. Nutr., 53:1056-1065, (1991).
102. MASCIO, P.D., MURPHY, M.E. and SIES, H.: Antioxidant defence Systems: The Role of Carotenoids. Tocopherols and Thiols, Am. J. Clin. Nutr. 53:1945-2005, (1991).
103. PRYOR, W.A.: Free Radical Reactions and Their Importance in Biochemical Systems, Federation Proceedings, 32(8):1862-9, (1973).

104. CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F.: An Introduction to Free Radical Biochemistry, Br. Med. Bull., 49(3):481-493, (1993).
105. PRYOR, W.A.: Oxy-Radicals and Related Species: Their Formation, Life Times and Reactions. Ann. Rev. Physiol., 48:657-667, (1986).
106. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, M.C.: Oxygen Radicals and Singlet Oxygen. Mol. Aspect Med., 8:93-133, (1985).
107. LIOCHEV, S.I., FRIDOVICH, I.: The Role of O₂ in the Production of HO: Invitro and Invivo Free Radical Biology & Medicine, 16:29-33, (1994).
108. AME, B.N.: Dietary Carcinogens and Anticarcinogens, Science, 221:1256-1264, (1983).
109. HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J.M.C.: Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage, and Antioxidant Therapy, Lancet, 1:1396-8, (1984).
110. IMLAY, J.A.A. and LINN, S.: DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity, Science, 240: 1302-1304, (1988).
111. HALLIWELL, B. and GUTTERIDGE, J.M.C.: Free Radicals in Biology and Medicine, Clarendon Press, Oxford, (1991).

112. GUTTERIDGE, J.M.C. and TICKNER, T.R.: The Characterisation of Thiobarbituric Acid Reactivity in Human Plasma and Urine, *Analytical biochemistry*, 91:250-257, (1978).
113. UCHIYAMA, M. and MIHARA, MIDORI: Determination of Malondialdehyde Precursor in Tissues by Thiobarbituric Acid Test, *Analytical Biochemistry*, 86:271-278, (1978).
114. TAKEDA, S., HORROBIN, D.F., MANKU, M., SIM, P.G., ELLS, G. and SIMMONS, V.: Lipid Peroxidation in Human Breast Cancer Cells in Response to Gamma-Linolenic Acid and Iron, *Anticancer Research*, 12:329-334, (1992).
115. GEY, K.F.: On the Antioxidant Hypothesis with Regard to Arteriosclerosis. *Biol. Nutr. Dieta.*, 37:(53-91), (1986).
116. VORHERR, H.: Fibriocystic Breast Disease: Pathophysiology Pathomorphology, Clinical Picture and Management, *Am. J. Obstet Gynecol.*, 154:161-179, (1986).
117. KNEKT, P.: Serum Vitamin E Levels and Risk of Female Cancers, *Int. J. Epidemiol.*, 17:2, (281-288), (1988).
118. BOYD, N.F., MCGUIRE, Y., FISHELL, E., KUROV, V., LOCKWOOD, G. and TRITCHLER, D.: Plasma Lipids in Premenopausal Women With Mammographic Dysplasia, *Br. J. Cancer*, 59:766-771, (1989).
119. ROSE, D.P.: Dietary Factors and Breast Cancer, *Cancer Surveys*, 3:671-687, (1986).

ÖZGEÇMİŞ

1959 yılında Erzincan'da doğdum. 1970 yılında Ankara Yücepete İlkokulu'ndan, 1973 yılında Ankara Namık Kemal Ortaokulu'ndan, 1976 yılında Ankara Kız Lisesi'nden mezun oldum. Girdiğim Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1983'ün Şubat döneminde mezun oldum. 1984 senesinde Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 6 sene çalıştıktan sonra işten ayrıldım. 1995 yılında G.Ü. Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimime başladım.

