

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Erol ÇAKIR

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ MEME
TÜMÖRÜNDE TAMOKSİFENİN LİPİD VE
LİPOPROTEİNLER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Koray KODAL

EDİRNE-2009

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tez çalıŐmalarına değerli katkılarından dolayı danıŐmanım sayın Prof. Dr. Erol akır'a, hocalarım sayın Prof. Dr. Selma Sür Gökmen, sayın Doç. Dr. Sevgi Eskiocak ve sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan ErbaŐ'a, tezim ile ilgili patolojik incelemeleri yapan sayın Yrd. Doç. Dr. Ufuk Usta'ya, istatistiksel değerlendirmeyi yapan sayın Doç. Dr. Necdet Süt'e, Biyokimya anabilim dalında görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Merkez laboratuvarı çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KANSER	3
MEME KANSERİ	5
TAMOKSİFEN	12
KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	13
LİPİD PEROKSİDASYONU	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	15
BULGULAR	20
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	40
ÖZET	43
SUMMARY	44
KAYNAKLAR	46
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

4-AAP	: 4-Aminoantipirin
DDT	: Düşük doz tamoksifen grubu
DHAP	: Dihidroksiaseton fosfat
ER	: Östrojen reseptörü
HBA	: Hidroksibenzoik asit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü
HSDA	: N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-C	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü
Lp(a)	: Lipoprotein a
LPL	: Lipoprotein lipaz
MDA	: Malondialdehit
PEG	: Polietilen glikol
PR	: Progesteron reseptörü
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
SK	: Sağlıklı kontrol grubu
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TC	: Total kolesterol
TG	: Trigliserid
TK	: Tümörlü kontrol grubu
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VLDL-C : Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü

YDT : Yüksek doz tamoksifen grubu

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, tüm dünyada, morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindedir. Ölümlerin %13'ü kanser nedeni ile olmaktadır. Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan kanser tipidir. Yılda ortalama 548.000 civarında meme kanserine bağlı ölüm gerçekleşmektedir. Bu yönü ile meme kanseri önemli bir sağlık sorunudur (1).

Tamoksifen nonsteroidal bir antiöstrojendir. Otuz yıldan fazla süredir meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca meme kanseri açısından yüksek riskli kadınlarda profilaktik olarak da kullanılabilir (2).

Tamoksifen bir antiöstrojen olarak sınıflanmasına karşın östrojen agonisti etkileri de bulunmaktadır. Literatür taramalarına göre; çeşitli çalışmalarda tamoksifen'in etkileri ile ilgili farklı bulgu ve bilgiler bulunmakta olup, bu etkiler bazı durumlarda ilacın östrojen agonistik özelliklerinden, bazı durumlarda ise östrojen antagonisti olarak görev yapmasından kaynaklanmaktadır (2,3). Tamoksifen, özellikle östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin tedavisinde etkili olmaktadır (2).

Tamoksifenin lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerini ortaya koyan araştırma sayısı oldukça sınırlı olup, deneysel çalışmalar daha da az sayıdadır. Yapılan çalışmalardaki bulgulara göre; serum total kolesterolü (TC) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (LDL-C) tamoksifen tedavisiyle istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmaktadır (2,4). Postmenopozal olgularda TC ve LDL-C üzerine olumlu etkisi daha belirgin olabilmektedir (5).

Tamoksifenin serum trigliserid (TG) düzeyini yükselttiği; bu etkisinin nedeni olarak ise lipoprotein lipaz enzimini in vitro ve in vivo olarak inhibe etmesi gösterilmektedir (6). Tamoksifen dozunun azaltılmasıyla hipertrigliserideminin gerilediği bildirilmiştir (7).

Kemoterapinin neden olduğu over disfonksiyonu sonucu artmış serum TC ve LDL-C düzeylerinin 6 aylık tamoksifen tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı gözlenmiş, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-C) düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8).

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada; östrojen, düşük doz tamoksifen ve yüksek doz tamoksifen verilen gruplar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, aortik intima/media oranının daha az olması ve asetilkolin uygulaması sonrası kulak arteriol çapının bu üç grupta anlamlı derecede daha yüksek olması nedeniyle tamoksifenin antiaterosklerotik etkili olduğu gösterilmiştir (9).

Kanserde serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunun artmış olduğu söylenebilir. Çünkü, meme kanserli hastalarda plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur (10). Ancak, meme kanserli hastalarda plazma MDA düzeyinin azalmış olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (11). Bu farklı bulgular ve farelerde deneysel lipid peroksidasyonu ile ilgili yayına literatür taraması sırasında rastlanmamış olması nedeniyle bu çalışmada lipid peroksidasyonu ürünü MDA düzeylerinin araştırılmasının yararlı olacağını düşündük.

Bu çalışmanın amacı; Ehrlich meme kanseri modeli ile farelerde deneysel olarak oluşturulmuş meme tümöründe, tamoksifenin lipid, lipoproteinler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

KANSER

Kanser, dünya çapında ölümün en önde gelen nedenlerindedir. 2007 yılında 7.9 milyon kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Bu değer bütün ölümlerin yaklaşık %13'üdür. En fazla ölüme yol açan kanserler akciğer, mide, karaciğer, kalınbağırsak ve meme kanseridir. En sık görülen kanser tipleri erkek ve kadında farklıdır. Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %30'u önlenmektedir. Tütün kullanımı kanser için en önemli tekil risk faktörüdür. Kanser, tek bir hücredeki bir değişimden türemektedir (1).

Kanser vücudun herhangi bir kısmını etkileyebilmektedir. Anormal hücreler olağan sınırlarını aşacak şekilde hızla büyümekte ve komşu dokuya ve diğer organlara yayılmaktadır. Bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Metastazlar, kanserden ölümün ana nedenidir (1).

Global Kanser Yükü

Her yıl toplam kanser mortalitesini oluşturan ana kanser tipleri şunlardır:

- Akciğer (Yılda 1.4 milyon ölüm)
- Mide (866.000 ölüm)
- Karaciğer (653.000 ölüm)
- Kalınbağırsak (677.000 ölüm)
- Meme (548.000 ölüm).

2007 yılındaki kanserden ölümlerin yaklaşık %72'si düşük ve orta gelir düzeyli ülkelerde gerçekleşmiştir. Kanserden ölümler dünya genelinde artmaya devam etmekte ve 2030 yılında 12 milyon kişinin kanser nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir (1).

Global ölüm sayısına göre dünya çapında en sık rastlanan kanser tipleri sırasıyla şöyledir:

- Erkeklerde: Akciğer, mide, karaciğer, kolorektal, özefagus ve prostat kanserleri.
- Kadınlarda: Meme, akciğer, mide, kolorektal ve serviks kanserleri (1).

Kanser Etkenleri

Normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşümü çok basamaklı bir olaydır. Tipik olarak, prekanseröz bir lezyondan malign tümöre giden bir ilerleme gerçekleşir. Bu değişiklik kişinin genetik faktörleri ile dış etkenlerin etkileşimi sonucudur.

Kanser gelişiminde rolü olan dış etkenler:

- Fiziksel karsinojenler: UV ve iyonizan radyasyon gibi,
- Kimyasal karsinojenler: Asbest, tütün dumanının bileşenleri, aflatoksin (besin kontaminasyonu), arsenik (içme suyu kontaminasyonu) gibi,
- Biyolojik karsinojenler: Bazı virus, bakteri veya paraziter infeksiyonlar.

Yaşlanma da kanser gelişimi için bir başka temel faktördür. Kanser insidansı yaşla dramatik olarak artar. Çünkü yaşlandıkça hücrel tamir mekanizmalarının etkinliği azalmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde önde gelen risk faktörleri tütün ve alkol kullanımı, meyve ve sebze tüketiminin azlığı, hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü ve insan papilloma virüsü (HPV) infeksiyonlarıdır. Yüksek gelirli ülkelerde ise yine tütün ve alkol kullanımı ve obezite primer kanser sebepleridir (1).

Kanser İçin Anahtar Risk Faktörleri

1. Tütün kullanımı,
2. Obezite,
3. Meyve ve sebze tüketiminin azlığı,
4. Fiziksel inaktivite,
5. Alkol kullanımı,
6. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), HPV gibi cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar,
7. Hava kirliliği,
8. Katı yakıtların ev içi kullanımından kaynaklanan dumandır.

Kanser İçin Önlemler

1. Risk faktörlerinden kaçınma,

2. HPV ve HBV infeksiyonlarına karşı aşılama,
3. Mesleki tehlikeleri kontrol altına alma,
4. Güneş ışığının zararlı etkilerinden korunma.

Kanser araştırmacıları tarafından yapılan uluslararası bir çalışmaya göre kanser olgularının %30'u anahtar risk faktörleri kontrol altında tutularak ya da bunlardan kaçınarak önlenilmektedir (1).

Kanserde erken tanı: Vakalar erken tanı konup tedavi edilirse, kanser yükünün 1/3' azaltılabilir. Kanser erken teşhis edilince tedavi daha etkili olmaktadır. Amaç, kanseri lokalize halde iken, yani metastazdan önce tespit etmektir. Erken tanı girişimlerinin iki bileşeni vardır:

1. Erken bulguların tanınması konusunda halkın eğitimi; kitle, yara, devamlı olan sindirim bozukluğu, devamlı olan öksürük ve vücut açıklıklarından kanamalar gibi semptomların olması durumunda hemen tıbbi yardım istenmesi.

2. Meme kanseri için mammografi, serviks kanseri için sitoloji, kolorektal kanser için gaitada gizli kan testi gibi tarama programlarının yapılmasıdır.

Kanserde tedavi ve bakım: Tedavinin amacı iyileşme elde etmek, mr uzatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Temel tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Uygun tedavi için görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, endoskopi veya radyografi) ve laboratuvar tetkikleri (patoloji gibi) yolu ile doğru tanıya ulaşılması temel teşkil etmektedir. Kanser hastalarının klinik şikayetlerini azaltmaya yönelik tedavi ve bakım ile ağrı ve diğer problemlerin rahatlatılması %90'ın üzerinde bir oranda başarılabilir (1).

MEME KANSERİ

Meme kanseri sık rastlanan bir hastalıktır. 95 yaş ve üstü yaşlara kadar yaşayan sekiz kadından birinde meme kanseri oluşabilmektedir (12). 40 yaşındaki bir kadında kanser oluşumu riski sadece 1200'de 1 iken, gelecek 10 yılda ise risk 120'de 1'dir. Kanser riskini arttıran çeşitli faktörler vardır. Yaş, değiştirilemeyen bir risk faktörüdür. Düzenli egzersiz, kilo kontrolü riski hafif düzeyde azaltılabilir. Düzenli alkol alımı ise riski arttırabilir. Erken tanı, düzenli mammografi çekilmesi ve kendi kendine meme muayenesi ile daha mümkün

olmaktadır. Meme kanseri oluşumu ve meme kanserinden ölüm riski yaş ve geçen süre ile doğru orantılı olarak artmaktadır (Tablo 1) (13).

Tablo 1. Meme kanseri oluşumu veya meme kanserinden ölüm riski (13)

Risk (%)						
	10 yıl içinde		20 yıl içinde		30 yıl içinde	
Yaş	Oluşum	Ölüm	Oluşum	Ölüm	Oluşum	Ölüm
30	0.4	0.1	2.0	0.6	4.3	1.2
40	1.6	0.5	3.9	1.1	7.1	2.0
50	2.4	0.7	5.7	1.6	9.0	2.6
60	3.6	1.0	7.1	2.0	9.1	2.6
70	4.1	1.2	6.5	1.9	7.1	2.0

Meme Kanseri Risk Faktörleri

1. Yaş: Artan yaş önemli bir risk faktörüdür. Meme kanserlerinin yaklaşık %60'ı, 60 yaş üstü kadınlarda görülmektedir. 75 yaşından sonra kanser riski en fazladır (12).

2. Önceden meme kanseri geçirilmiş olması: Hastalıklı meme alındıktan sonra kalan meme dokusunda kanser oluşumu riski her yıl %0.5-1.0'dır (12).

3. Aile hikayesi: Birinci derece bir akrabada (anne, kız kardeş veya kız evlat) meme kanseri olması, riski 2-3 kat arttırmaktadır, fakat daha uzak akrabalarda (nine, teyze veya kuzen) kanser olması riski sadece hafif arttırmaktadır. İki veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri olması, riski 5-6 kat arttırmaktadır (12).

4. Meme kanser geni: Meme kanseri 1 (BRCA1) ve meme kanseri 2 (BRCA2) meme kanseri genleridir. Bu genler kadınların %1'inden daha azında mevcuttur. Bir kadında bu genlerden biri var ise, 80 yaş itibarı ile meme kanseri riski %50-80 gibi çok yüksektir. Ailesinde çok sayıda meme kanserli birey olan kadınlarda bu genlerden birinin bulunması olasılığı vardır. Bu genlerin rutin taraması, üç jenerasyonda meme kanseri öyküsü bulunması gibi durumlarda önemlidir (12).

5. Fibrokistik meme hastalığı: Bu hastalığın olması, sadece süt kanallarında artmış hücre sayısı olan kadınlarda riski arttırmaktadır (12).

6. Püberte, ilk gebelik ve menopoz yaşı: Menstruasyon ne kadar erken yaşta başlarsa, meme kanseri riski o derece artmaktadır. 12 yaşından önce ilk menstruasyonunu gören kadınlarda, 14 yaşından sonra görenlere kıyasla risk 1.2-1.4 kat daha fazladır. Menopoz ne kadar geç olur, ilk gebelik ne kadar geç gerçekleşirse risk de o kadar artmaktadır. Hiç gebelik yaşamamış olmak riski iki kat artırır. Bu faktörler östrojene maruz kalma süresini uzattıkları için riski arttırmaları (12).

7. Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı veya östrojen tedavisi: Uzun süreli kullanım dışında oral kontraseptifler ile meme kanseri arasında bir ilişki yoktur. Menopoz sonrası 5-10 yıl östrojen tedavisi almak riski hafif artırır. Kombine östrojen progestin şeklinde hormon tedavisi, endometrial kanser riskini azaltmasına rağmen meme kanser riskini arttırmaktadır (12).

8. Menopoz sonrası obezite: Obez postmenopozal kadınlarda risk artmaktadır (12).

9.Radyasyon: 30 yaşından önce kanser için radyoterapi veya önemli miktarda X ışınlarına maruz kalma riski arttırmaktadır.

Meme Kanseri Evreleme

Evreleme, kanserin ne kadar ilerlemiş olduğu temel alınarak yapılır. Evre, hekime uygun tedavi seçiminde ve prognoz tayininde yardımcı olur. Meme kanseri genel olarak şu şekilde evrelenir: in situ (non invaziv), lokalize invaziv, bölgesel invaziv ve uzak invaziv (metastatik). Detaylı olarak evre 0, I, II, III ve IV şeklinde de tanımlanabilir.

Meme kanseri lenf yolu ile yayılma eğilimindedir. Lenf damarlarının çoğunluğu koltuk altındaki aksiller lenf düğümlerine drene olmaktadır. Kemik ve beyine, ayrıca akciğer, karaciğer ve cilde de yayılabilir.

Meme Kanseri Tipleri

Süt kanallarında başlayan kansere duktal karsinom denir. Meme kanserlerinin yaklaşık %90'ı duktal karsinomdur. Süt üreten bezlerde başlayan meme kanserine ise lobüler karsinom

adı verilir. Yağ doku veya bağ dokuda başlayan meme kanseri nadir bir tiptir ve sarkom olarak adlandırılır.

Duktal karsinoma in situ: Meme kanserlerinin %20-30'unu oluşturur.

Lobüler karsinoma in situ: Sıklıkla bilateraldir. Meme kanserlerinin %1-2'sidir.

İnvaziv duktal karsinom: Meme kanserlerinin %65-80'ini oluşturur.

İnvaziv lobüler karsinom: Bilateral olma olasılığı diğer tiplerden daha fazladır. Meme kanserlerinin %10-15'idir.

İnflamatuvar meme kanseri: Hızlı gelişir ve sıklıkla ölümcüldür. Meme kanserlerinin %1'ini oluşturur.

Meme başının Paget hastalığı: Bir tip duktal meme kanseridir.

Daha az sıklıkta görülen invaziv meme kanseri tipleri medüller karsinom, tübüler karsinom ve müsinoz (kolloid) karsinomdur. Bu tiplerde diğer invaziv meme kanseri tiplerinden daha iyi prognoz görülmektedir.

Sistosarkoma fillodes: Ender rastlanır.

Meme Kanseri Özellikleri

Meme kanser hücrelerinin yüzeyinde reseptör olarak adlandırılan moleküller vardır. Kanser hücrelerinde reseptör olması, kanserin ne kadar hızlı yayılabileceğini ve nasıl tedavi edilmesi gerektiğini gösterir.

Bazı meme kanser hücrelerinde östrojen reseptörleri (ER) vardır ve ER(+) olarak adlandırılır. Bu hücreler östrojenle uyarılır. Bu tip postmenopozal kadınlarda daha sıktır. Bazı hücreler ise progesteron reseptörleri (PR) taşır, PR(+)’tir ve progesteron ile uyarılır. ER(+) meme kanseri negatif olana kıyasla daha yavaş büyür ve prognozu daha iyidir. Aynı durum PR(+) ve PR(-) kanserler için de doğrudur. Hem ER, hem de PR pozitif kanserlerin prognozu, sadece biri pozitif olandan daha iyidir.

Meme kanser hücrelerinde, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER-2/neu) bulunur. Bu reseptörler hücrelerin büyümesinde rol oynarlar. Çok fazla HER-2/neu reseptörü olan hücreler çok hızlı büyüme eğilimindedir. Meme kanserlerinin %20-30’unda, hücrelerinde çok fazla sayıda HER-2/neu reseptörü bulunmaktadır (12).

Meme Kanseri Semptomları

- Diğer meme dokusundan farklı hissedilen veya kaybolmayan kitle,
- Kaybolmayan şişlik,

- Meme cildinde kıvrım ya da göbekteleşme,
- Meme başında kurutlu cilt,
- Meme şeklinde değişim,
- Meme başında içe dönüklük,
- Meme başından akıntı, özellikle kanlı ise (14).

Sıklıkla ilk semptom kitledir. Vakaların %80'inden fazlasında kişi kitleyi kendisi keşfeder. Bir memede sıkı, çevresinden farklı ele gelen kalınlaşma kanser belirtisi olabilir. Erken evrede, kitle cilt altında rahatça hareket ederken, daha ileri evrelerde ise kitle göğüs duvarına veya cilde yapışır, hareket ettirilemez. Kanserli memede ciltte kıvrım, şekil bozukluğu, kitle üzerindeki ciltte göbekteleşme, cilt kalınlaşması, portakal kabuğu görünümü görülebilir. Ağrı, kanser için güvenilir bir bulgu değildir. Etkilenen tarafta, koltuk altında lenf düğümleri küçük, sert kitleler olarak hissedilebilir. İnflamatuvar meme kanserinde, sanki enfekte imiş gibi meme sıcak, kızamık ve şiştir. Meme başından akıntı sıktır.

Tarama

Rutin olarak kendi kendine muayene, kitleyi erken evrede yakalamayı sağlar. Lenf düğümleri normalde cilt üzerinden hissedilmez. Hissediliyorsa, büyümüş demektir. Mammografi, düşük düzeyde X ışınları kullanarak memedeki anormal bölgeleri teşhis etmeye yarar. Mammografi, meme kanserini erken teşhis etmek için en iyi yöntemlerden biridir. Mammografi pozitif ise tanıyı doğrulamak için daha spesifik takip işlemleri, çoğunlukla meme biyopsisi yapılır. Ancak mammografide, %15 oranında kanser saptanamamaktadır. 50 yaş ve üstü kadınlarda, her 1 ya da 2 yılda bir mammografi çektirilmesi ile erken teşhis, kanserden ölümü %25-35 oranında azaltabilmektedir. Pek çok uzman 40-49 yaş arası kadınların her 1-2 yılda mammogram çekirtmesini önerirken, 50 yaş ve üstü yaşlarda ise her yıl mammografi çekimini tavsiye etmektedirler (12).

Teşhis

Fizik muayene ile kitle bulunduğu diğer işlemlere geçilir. İlk önce mammografi çekilir. İçi sıvı dolu kist ile katı tümörü ayırt etmek için ultrasonografi yapılır. Bu ayırım önemlidir, çünkü kistler sıklıkla kanseröz değildir. Kistler takip edilebilir, ya da drene edilir. Katı kitle daha büyük olasılıkla kanserözdür. Biyopsi yapılır. Aspirasyon biyopsisi ile kitleden bir miktar hücre alınır. Kanser bulunursa tanı doğrulanmış olur. Kanser bulunamazsa insizyonel biyopsi yapılır veya tüm kitle alınır (eksizyonel biyopsi). Mammografisinde

anormallik bulunan dört kadından birinde biyopsi, kanseri doğrular. Kanser hücrelerinin östrojen ve progesteron reseptör durumu, ne kadar miktarda HER-2/neu reseptörü içerdikleri araştırılır. Metastazlar açısından, akciğer filmi, karaciğer fonksiyon testleri, kemik X ışını taraması yapılabilir.

Tedavi

Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormon bloke edici ilaçların kombinasyonu kullanılır. Cerrahide iki seçenek vardır: Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi.

Meme koruyucu cerrahide, hastalıklı doku çıkarılırken, geride kalan sağlıklı meme dokusuna dokunulmaz.

Mastektomide ise tümörlü taraftaki memenin tümü eksize edilmektedir.

-Basit mastektomi: Kas ve yarayı kapatacak miktarda deri bırakılır.

-Modifiye radikal mastektomi: Bütün meme dokusu ve koltuk altındaki bazı lenf düğümleri alınır; kas bırakılır. Bu işlem çoğunlukla radikal mastektomi yerine yapılır.

-Radikal mastektomi: Günümüzde ender yapılır.

Lenf düğümü cerrahisi, kanser invaziv ise yapılır.

Sentinel lenf düğümü biyopsisinde, tümörün drene olduğu ilk lenf düğümleri alınır. Bunlarda kansere rastlanırsa diğer lenf düğümleri de alınır, kanser yok ise diğer lenf düğümleri alınmaz.

Sentinel lenf düğümü: Lenf düğümlerinde yabancı maddeler, anormal hücreler, bakteri ve kanser hücreleri tutulur. Bazen kanser hücreleri düğümlerden geçip, vücudun diğer kısımlarına lenfatikler yolu ile yayılır. Meme hücrelerinin çevresindeki sıvıya, mavi boya veya radyoaktif madde enjekte edilir. İlk düğüme ulaşıncaya boya görülür ya da Geiger sayacı ile radyoaktivite teşhis edilir. Bu düğüm sentinel lenf düğümüdür; çıkarılır, kanser hücresi içerip içermediği araştırılır. Kanser hücresi varsa, diğer komşu lenf düğümleri de çıkarılır. %2-3 hastada sentinel lenf düğümü temiz bulunsa bile kanser diğer düğümlere yayılmıştır (12).

Radyoterapi: Yan etki olarak memede şişlik, kızarıklık ve içi sıvı dolu kabarcıklara, halsizliğe neden olabilir.

İlaçlar: Hızla çoğalan hücreleri öldürmek için kemoterapi kullanılır. Kemoterapi; cerrahi veya radyoterapi ile birlikte kullanılmalıdır. Rekürrensi geciktirir, yaşamı uzatır. Sıkça kullanılan ilaçlar; siklofosfamid, doksorubisin, epirubisin, florourasil, metotreksat ve

paklitakseldir. Yan etkiler: bulantı, kusma, saç dökülmesi, halsizlik, infertilite ve erken menopoz gibi bulgulardır.

Hormon bloke edici ilaçlar: Kanser hücrelerinin hormon reseptörleri varsa kullanılabilirler. Tamoksifen, en sık kullanılan östrojen bloke edici ilaçtır. Tamoksifen; ER(+) kanserli kadınlarda teşhis sonrası ilk 10 yılda yaşamda kalma olasılığını %20-25 arttırmaktadır. Tamoksifen; osteoporozu azaltabilir, endometrial kanser riskini arttırabilir. Östrojen tedavisinin aksine, menopoz sonrası görülen vajinal kuruluk ve sıcak basmasını kötüleştirebilir (12). Hormon bloke edici ilaçlar, kanser ER(+) ise tercih edilebilir. Bu ilaçlar 40'lı yaşlarda olan ve halen menstruasyon gören ve menopoz sonrası en fazla 5 yıl geçirmiş kadınlarda özellikle etkindir. Halen menstruasyon gören kadınlarda genellikle kullanılan ilk hormon bloke edici ilaç tamoksifendir (12). ER(+) meme kanserli postmenopozal kadınlarda, ilk tedavi olarak aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, ekzemestan gibi) daha etkin olabilir. Bu ilaçlar bazı hormonları östrojene çeviren aromataz enzimini inhibe eder ve östrojen üretimini azaltır (12). Yeni bir ilaç olan fulvestrant kanser hücrelerindeki östrojen reseptörlerini harap eder (12).

Biyolojik cevap düzenleyiciler: İmmün sistemin parçası olan doğal maddeler veya bunların az miktarda modifiye edilmiş versiyonlarıdır. Bu maddeler immün sistemin kanserle savaşıma yeteneğini arttırmaları. İnterferonlar, interlökin-2, lenfositler aktive edilen öldürücü hücreler (LAKC), tümör nekroz faktörü ve monoklonal antikordur. Trastuzumab, sadece hücrelerin çok fazla HER-2/neu reseptörü taşıdığı metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılan monoklonal bir antikordur. Bu ilaç HER-2/neu reseptörüne bağlanır ve kanser hücrelerinin büyümesini engeller. Trastuzumab, kalp kasını zayıflatarak kalp problemlerine yol açar.

Kanserli lenf düğümü sayısı arttıkça yaşamda kalma süresi zamanla azalmaktadır (Tablo 2) (12).

Noninvaziv (Evre 0) kanser tedavisinde, hastaya 5 yıl tamoksifen verilebilir. İnvaziv kanser gelişimi riskini tamamen ortadan kaldırmaz, fakat azaltır. Lokalize ya da bölgesel invaziv (Evre I-III) kanser tedavisinde, genellikle cerrahi ve radyoterapiden sonra ek olarak kemoterapi uygulanır. ER(+) kanserli kadınlara genellikle tamoksifen verilir. Yayılmış (Evre IV) kanserde nadiren tam iyileşme elde edilir, bu tür hastalar en az 2 yıl yaşar, birkaçı 10-20 yıl yaşama şansı bulur (12).

Tablo 2. Lenf düğümü durumu ve yaşam beklentisi (12)

Lenf düğümü durumu	5 yıl yaşamda kalma olasılığı	10 yıl yaşamda kalma olasılığı	Rekürrens olmadan 10 yıl yaşamda kalma olasılığı
Hiçbir lenf düğümünde kanser yok	%90'dan fazla	%80'den fazla	%70'den fazla
1-3 lenf düğümünde kanser var	%60-70	%40-50	%25-40
≥4 lenf düğümünde kanser var	%40-50	%25-40	%15-35

Metastatik meme kanserinde; en etkin kemoterapötikler kapesitamin, siklofosfamid, dosetaksel, doksorubisin, epirubisin, gemsitabin, paklitaksel ve vinorelbindir (12). Kemiğe ve beyine yayılan kanser için radyoterapi çoğunlukla en etkin tedavidir (12).

Hastaların takibinde; tedavi sonrası 2 yıl boyunca her 3 ayda bir, ardından 5 yıl boyunca her 6 ayda bir fizik muayene yapılması gerekmektedir (12).

TAMOKSİFEN

Tamoksifen, oral aktif bir selektif östrojen reseptörü modülatörüdür (SERM) ve meme kanseri tedavisinde günümüzde dünyada en çok kullanılan ilaçtır.

Tamoksifenin etki mekanizması: Tamoksifen, tümör ve diğer doku hedefleri üzerinde bulunan ER'ne yarışmalı olarak bağlanır; DNA sentezini azaltan, östrojen etkilerini inhibe eden nüklear bir kompleks oluşturur. Meme ve diğer dokulardaki bağlanma bölgeleri için östrojenle yarışan, kuvvetli antiöstrojenik özellikleri olan nonsteroidal bir ajandır (15).

Tamoksifen, hücrelerin, hücre siklusunun G0 ve G1 fazlarında kalmalarına neden olur. Prekanseroz ya da kanseroz hücrelerin bölünmesini önler, fakat hücre ölümüne neden olmaz. Tamoksifen, sitostatik etkilidir, ancak sitosidal etki göstermez. Tamoksifenin kendisi bir prodrogudur. Hedef protein olan östrojen reseptörüne afinitesi nispeten azdır. Karaciğerde, sitokrom P450 izoformu CYP2D6 ve CYP3A4 tarafından aktif metabolitlerine metabolize edilir (15).

Aktif metabolitler; 4-hidroksitamoksifen ve N-desmetil-4-hidroksitamoksifenin (endoksifen) östrojen reseptörüne afinitesi, tamoksifeninkinden 30-100 kat daha fazladır (16). Bu aktif metabolitler östrojen reseptörüne bağlanmak için vücuttaki östrojen ile yarışır. Meme dokusunda, 4-hidroksitamoksifen östrojen reseptörü antagonisti gibi davranır ve böylece östrojen cevaplı genlerin transkripsiyonunu inhibe eder (17).

KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Koroner Arter Hastalığı Gelişimi İçin Kanıtlanmış Bağımsız Risk Faktörleri

1. Hiperkolesterolemi (özellikle serum düşük dansiteli lipoprotein konsantrasyonu artışı),
2. Sigara içimi,
3. Hipertansiyon (yüksek sistolik basınç en önemlisidir),
4. Hiperglisemi (diabetes mellitusa bağlı veya başka sebeplerden dolayı),
5. Tip A davranış paterni (18),
6. Hemostatik faktörler: Yüksek fibrinojen ve faktör VII düzeyleridir. Diyetel yağ alımı yüksek olan kişilerde faktör VII düzeyleri daha yüksektir. Koroner aterosklerozlu hastalarda azalmış fibrinolitik aktivite bildirilmiştir (19).
7. Kalıtsal farklılıklar: Lipoprotein yapı ve reseptörleri, homosistein işleniş ve metabolizmasında farklılıklar gibi (18).

Önemli Ancak İndirekt Risk Faktörleri

1. Sedanter yaşam,
2. Stres,
3. Doymuş yağdan ve kolesterolden zengin diyet,
4. Antioksidanlardan fakir diyet,
5. Obezite,
6. Erkeklerde 60, kadınlarda 65 yaş üstü olmak.

Aterosklerotik Risk Faktörleri

1. **Sabit faktörler:** Yaş, cinsiyet, ailede erken yaşta aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü.
2. **Değiştirilebilen faktörler:** Sigara içimi, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, dislipidemi, trombojenik hemostatik durum, doymuş yağ asidi ve kolesterolden zengin diyet, sedanter yaşam ve fiziksel inaktivite (18).

LİPİD PEROKSİDASYONU

Lipidlerin oksidatif yıkımıdır. Serbest radikaller hücre membranlarındaki lipidlerden proton çalar ve bu işlem hücre hasarı ile sonuçlanır. Bu işlem bir serbest radikal zincir reaksiyon mekanizması ile devam eder. Çoğunlukla çoklu doymamış yağ asitleri etkilenir. Bunlar çift bağlar içerir ve bağların arasında metilen (-CH₂) grupları vardır. Bu gruplar reaktif hidrojenlere sahiptir. Reaksiyon üç ana basamaktan oluşur: başlama, ilerleme ve bitiş.

Başlama basamağında; yağ asid radikali üretilir. Canlı hücrelerde başlatıcılar sıklıkla hidroksil radikali (OH[·]) gibi reaktif oksijen türleridir. Bunlar hidrojen atomu ile birleşerek su ve bir yağ asid radikali oluşturur (20).

İlerleme basamağında; kararsız yapıdaki yağ asid radikali, moleküler oksijen ile hemen reaksiyona girerek, peroksil-yağ asid radikali oluşturur. Bu radikal anstabilidir. Bir başka yağ asidi ile reaksiyona girerek farklı bir yağ asidi radikali ve bir lipid peroksidi veya kendisi ile reaksiyona girdiyse bir halkasal peroksit oluşturur. Yeni yağ asid radikalleri aynı biçimde reaksiyona girdikçe bu döngü devam eder (20).

Bitiş basamağında; bir radikalın reaksiyona girmesi, her zaman bir başka radikal oluşturur. Bu nedenle bu işleme zincir reaksiyon mekanizması denir. İki radikal reaksiyona girip bir non-radikal tür oluşturdukları zaman radikal reaksiyonu durur. Bu olay iki radikalın çarpışma olasılığının yüksek olduğu radikal türlerin konsantrasyonunun yüksek olması durumunda gerçekleşebilir (20).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerden bir tanesi malondialdehit (MDA)'dır. MDA, ölçülebilen bir üründür. Meme kanseri hastalarında plazma MDA düzeyleri anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (10).

Canlı organizmalar bitiş basamağını hızlandıran farklı moleküller geliştirmişlerdir. Bunlar serbest radikalleri yakalayarak hücre membranını koruyan antioksidan etkili maddelerdir. Alfa-tokoferol (vitamin E) önemli bir antioksidandır. Vücutta üretilen diğer antioksidanlar, enzim olan süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidazdır (20).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, T.C. Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 12.11.2007 tarihli, 06 oturum sayılı kararı ile onaylandı. Çalışmanın protokol no'su TÜHDYEK-2007/015'tir (Ek 1).

Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklendi. Proje numarası TÜBAP-912'dir.

Çalışmada kullanılan dişi, Balb/c albino fareler üniversitemiz Deney Hayvanları Birimi'nden temin edildi. TC, TG, HDL-C ve VLDL-C düzeylerinin ölçümleri, hastanemiz Merkez Laboratuvarı'nda biyokimya otoanalizöründe gerçekleştirildi. Serumda MDA düzeyleri ise Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ölçüldü. Tümörlü dokuların histopatolojik incelemeleri Trakya Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Deneklerin Özellikleri ve Gruplara Ayrılması

Çalışmada, 37 adet, 28.04.2008 doğum tarihli dişi, Balb/c albino fare kullanıldı. Deneye dahil edilen hayvanlar 12-18 haftalık idiler. Hayvanlar, penceresiz, suni aydınlatma yapılan odalarda barındırıldılar. Işık kaynağı olarak floresan lambalar kullanıldı. Aydınlatma, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde yapıldı. Optimum oda sıcaklığı 21°C idi. Nispi nem %55±10 aralığında tutuldu. Hayvanlar standart pelet yemler ile beslendi. İçme suyu sürekli ve *ad libitum* olarak sağlandı.

Deneye başlarken, albino fareler rastgele gruplara ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubundaki farelerin ağırlıkları 24-26 gr, tümörlü kontrol grubundaki farelerin ağırlıkları 21-26 gr, düşük

doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki farelerin ağırlıkları 25-28 gr ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki farelerin ağırlıkları ise 24-26 gr idi. Sağlıklı kontrol grubu dışında, diğer gruplardaki tüm deneklere Ehrlich asit sıvısı enjekte edildi. Deneyde kullanılan Ehrlich asit hücreleri, Deneysel Hayvanları Birimi'nden sağlandı. Daha önce intraperitoneal enjeksiyon yolu ile tümör geliştirilmiş olan farelerin asit sıvısı, Ehrlich asit hücreleri kaynağı olarak kullanıldı. Farelerden alınan asit sıvısı seçiminde sıvının hemorajik görünümlü olmamasına dikkat edildi. Sağlıklı kontrol grubu dışında, diğer gruplardaki deneklerin hepsinin sağ arka bacak cilt altına 0.2 mL sabit hacim şeklinde asit sıvısı enjeksiyonu yapıldı. Oluşan tümörlerin östrojen reseptör durumu bilinmemektedir. Sağlıklı kontrol grubundaki deneklere ise yine sağ arka bacak cilt altına 0.2 mL sabit hacim şeklinde fizyolojik serum uygulandı.

Enjeksiyonlardan sonra 5. günde tedavi uygulamasına başlandı. Sağlıklı ve tümörlü kontrol grubundaki deneklere her gün gavaj ile zeytinyağı verildi. Düşük ve yüksek doz tamoksifen grubundaki deneklere de aşağıda belirtilen dozlarda, zeytinyağında çözünmüş tamoksifen gavaj ile verildi. Tüm gruplardaki tedavi süresi 21 gün idi.

1. Grup (n=9): Sağlıklı Kontrol (SK). 5 no'lu fare eks olduğundan çalışmadan çıkarıldı.
2. Grup (n=8): Tümörlü Kontrol (TK). 6 ve 10 no'lu fareler eks olduğundan çalışmadan çıkarıldı.
3. Grup (n=10): Düşük Doz Tamoksifen (DDT) (2 mg/kg/gün).
4. Grup (n=10): Yüksek Doz Tamoksifen(YDT) (4 mg/kg/gün).

Son dozun verilmesinin ertesi günü hayvanlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon için preanestezik olarak ksilazin (Rompun®) 5 mg/kg dozda kas içine uygulandı. Anestezik olarak ise ketamin (Ketasol®) 50 mg/kg dozunda kas içine uygulandı. İntrakardiyak yolla alınan kanlar jelli, kuru biyokimya tüpüne konularak pıhtılaşmaya bırakıldı. Ardından 4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar eppendorf tüplere konularak analiz gününe kadar -80°C'de saklandı.

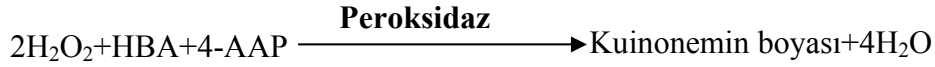
Tümör dokuları, meme kanseri oluştuğunu doğrulamak üzere patolojik inceleme için eksize edildi, formol içine konularak Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Serumda Lipid Parametrelerinin Analizi

Hastanemiz Merkez Laboratuvarı'nda Thermo Scientific Konelab Prime 60i biyokimya otoanalizöründe TC, TG ve HDL-C analizleri yapıldı. VLDL-C değerleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

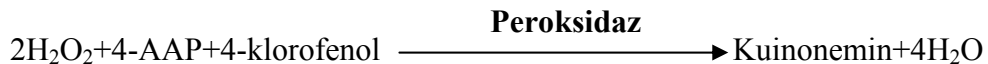
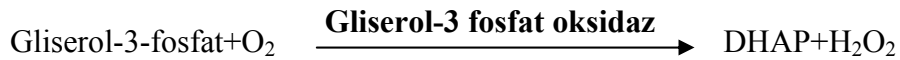
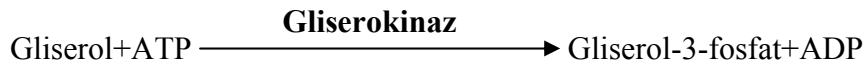
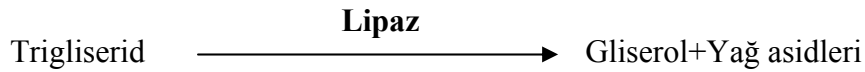
Kolesterol Analizi

Prensip: Kolesterol esteri enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asidine hidrolize edildi. Serbest kolesterol, kolesterol oksidaz enzimi ile kolest-4-en-3-on ve H₂O₂'e yükseltgendi. Hidrojen peroksit (H₂O₂); hidroksi benzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin (4-AAP) ile reaksiyona girerek bir kromofor olan kuinonemin boyası oluştu. Bu bileşiğin renk şiddeti 540 nm'de ölçüldü.



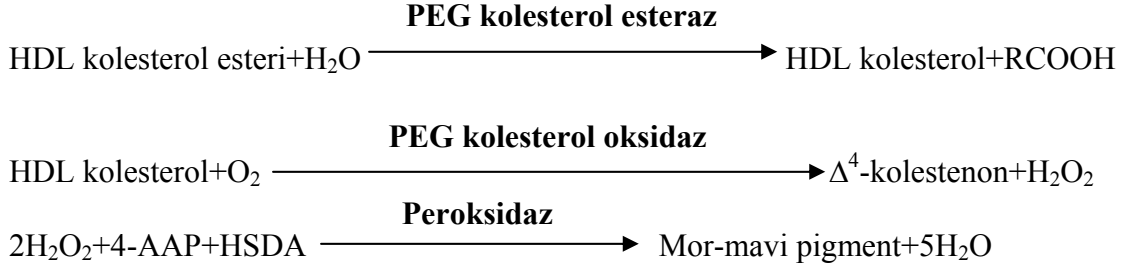
Trigliserid Analizi

Prensip: Trigliserid, lipaz enzimi ile gliserol ve yağ asidlerine hidrolize edildi. Gliserol, gliserokinaz enzimi ile gliserol-3-fosfata fosforillendi. Gliserol-3-fosfat, gliserol-3 fosfat oksidaz enzimi ile dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve H₂O₂'e yükseltgendi. Oluşan H₂O₂; 4-AAP ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek bir kuinonemin renkli bileşiği oluşturdu. Bu bileşiğin renk şiddeti 510 nm'de ölçüldü.



HDL-C Analizi

Prensip: Magnezyum sülfat varlığında LDL, VLDL ve şilomikronlar dekstran sülfat ile çöktürüldü. Bu lipoproteinler polietilenglikol (PEG) modifiye enzimlere dirençlidir. Amino gruplarına PEG ile kenetlenmiş kolesterol oksidaz enzimi kullanılarak H_2O_2 oluşturuldu. 4-AAP ve N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5-dimetoksianilin (HSDA) varlığında peroksidaz enzimi etkisi ile oluşan renkli bileşiğin şiddeti 540 nm dalga boyunda ölçüldü.



Serumda MDA Analizi

Her deneğin serumunda ikişer kez ölçüldü. Serumlara sırası ile 400'er μL asetik asid tampon çözeltisi ve tiyobarbiturik asit çözeltileri eklendi. Tüpler vortekslendi. Kaynayan su banyosunda 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda banyodan çıkarılan tüpler musluk suyu altında soğutuldu. İnkübasyonun sonuna doğru 15:1 oranında butanol-piridin karışımı taze olarak hazırlandı. Soğutulan tüplere her birine 1500 μL butanol-piridin eklendi. MDA'nın butanol-piridin içine ekstraksiyonuna dayanan bu yöntemde tüpler iyice vortekslendi. Sallanan kova tipi rotora sahip santrifüj cihazında, 4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan fazdan cam pipetle alınıp butanol-piridin körüne karşı 532 nm'de ölçümler yapıldı. Sonuçlar, nmol/mL olarak ifade edildi.

Patolojik İnceleme

Farelerden alınan tümör kitleleri %10'luk formaldehit içinde 24 saat tespit edildikten sonra kitlelerden alınan örnekler kasetlerin içinde 14 saat boyunca alkol takibine tabi tutuldu. Parafine gömülen dokulardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin – eozin boyası ile boyanarak Nikon Eclipse 600 ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Her üç gruba ait örneklerin tamamına ikişer defa kör değerlendirme ile bakıldı.

Kullanılan Kimyasal Maddeler

1-Butanol	: Sigma-Aldrich Chemie
Distile su	: Millipore
Glasiyel asetik asid %100	: Merck KGaA
Piridin	: Riedel-deHaen
2-Tiyobarbitürik asit	: Merck KGaA

Alet ve Cihazlar

Cam malzemeler : Plastik, vidalı kapaklı cam deney tüpleri, balon jöjeler, beherler, koyu renkli reaktif şişeleri, cam pipetler.

Çekerocak	: Özge
Distile su cihazı	: Millipore
Elektronik analitik tartı	: Sartorius AG
Etüv	: Memmert 400
Isıtmalı manyetik karıştırıcı	: Daihan Scientific WiseStir MSH-20A
Kuvartz küvet	: Labart
Otomatik pipetler	: Eppendorf
pH metre	: Inolab pH level 1 WTW
Puar	: Isolab
Santrifüj cihazı	: Hettich Rotofix 32
Spektrofotometre	: Shimadzu PharmaSpec UV-1700
Vorteks	:VELP Scientifica.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için; Statistica 7.0 (Lisans no: 31N6YUCV38) paket programı kullanıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Gruplar arası farklılığın incelenmesinde tek yönlü ANOVA test kullanıldı. Anlamlı farklılık saptandığında bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemede varyansların homojenliğine göre Tukey ya da Tamhane çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Elde edilen değerler ortalama±standard sapma (Ort.±SS) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ 'in altındaki farklılıklar anlamlı olarak değerlendirildi.

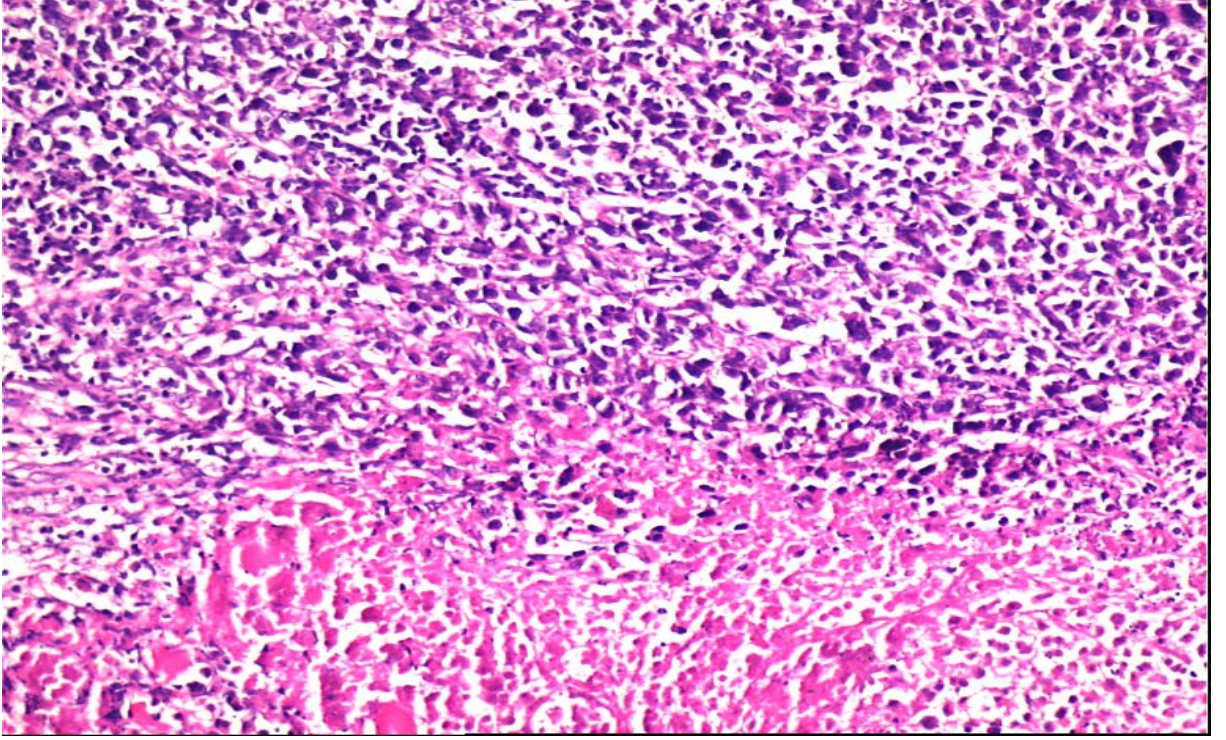
BULGULAR

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

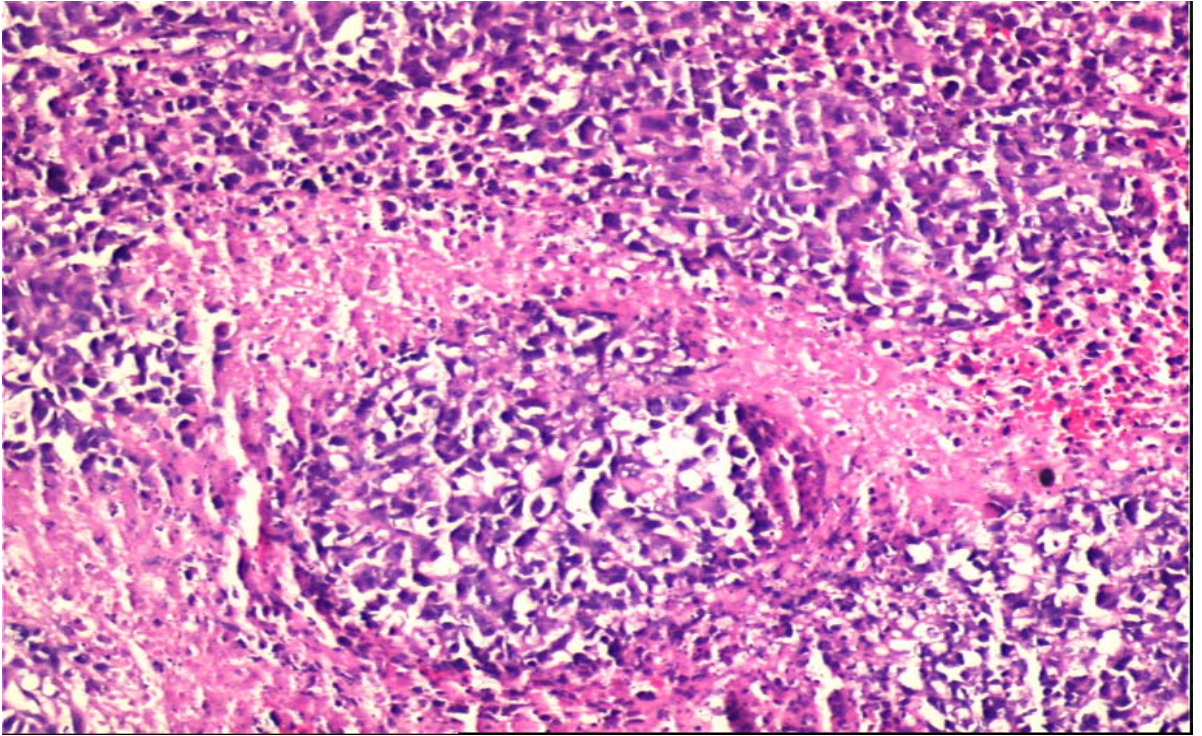
Baki sonrası değerlendirmede, gruplarda farklılık olmayacak şekilde benzer özellikler görüldü. İntradermal yerleşen tümör kitlelerinin ileri derecede diferansiyasyon kaybı gösteren ve büyük oranda nekrotik karakterli adenokarsinoma ait olduğu görüldü. Tümör hücreleri dar sitoplazmalı ve iri pleomorfik nukleuslu olup, nukleuslarında belirgin bir veya daha fazla nukleolus içermektedir. Sık mitotik aktivite tüm tümör dokularında izlenmiş olup, yine tamamında ana kitlenin yaklaşık %60-70'i oranında koagülatif tümör nekrozu görüldü.

Şekil 1,2,3'te sırasıyla tümörlü kontrol, düşük doz tamoksifen ve yüksek doz tamoksifen gruplarındaki farelerden alınan tümör dokularının x100 büyütmedeki ışık mikroskopu görüntüleri görülmektedir. Her üç grup için benzer biçimde, nekroz komşuluğunda belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşan, solid karakterli, adenoid yapılar bulundurmayan az diferansiye adenokarsinom gözlemlendi.

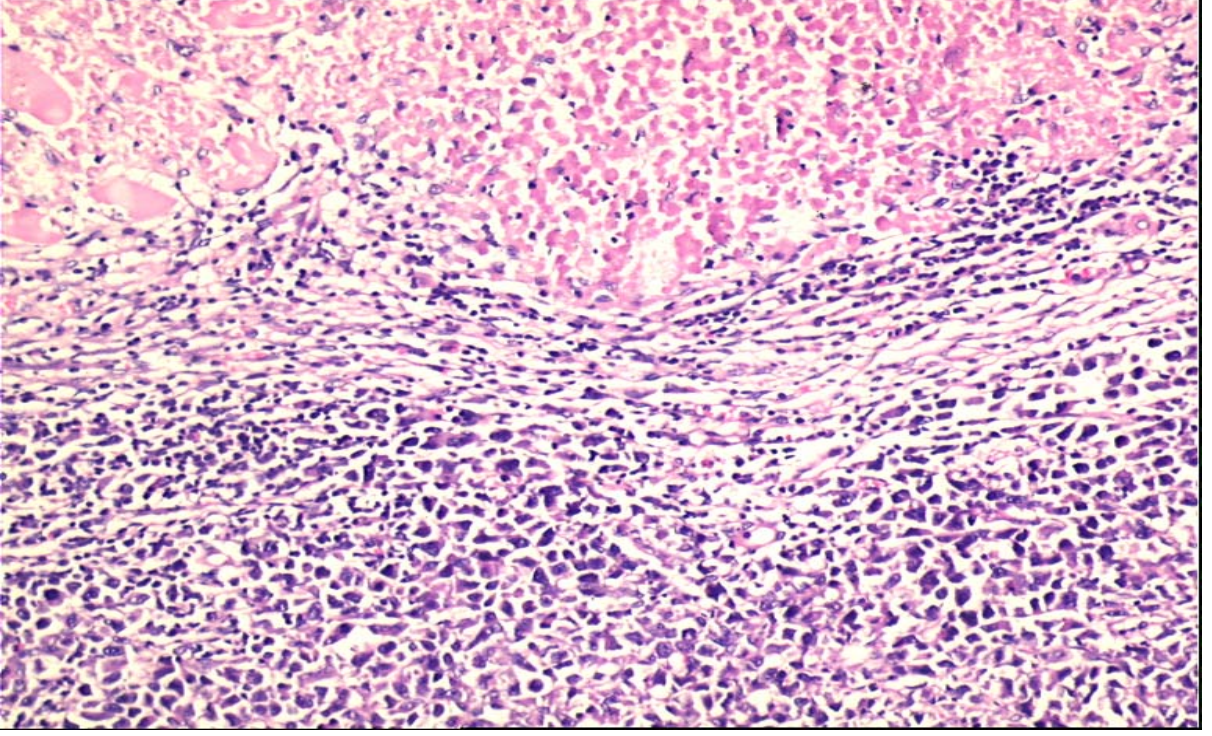
Şekil 4,5,6'da ise yine sırasıyla tümörlü kontrol, düşük doz tamoksifen ve yüksek doz tamoksifen gruplarındaki farelerden alınan tümör dokularının x400 büyütmedeki ışık mikroskopu görüntüleri görülmektedir. Her üç grup için benzer biçimde, tümör hücrelerinde ileri derece atipi ve nukleolus varlığı gözlenmektedir.



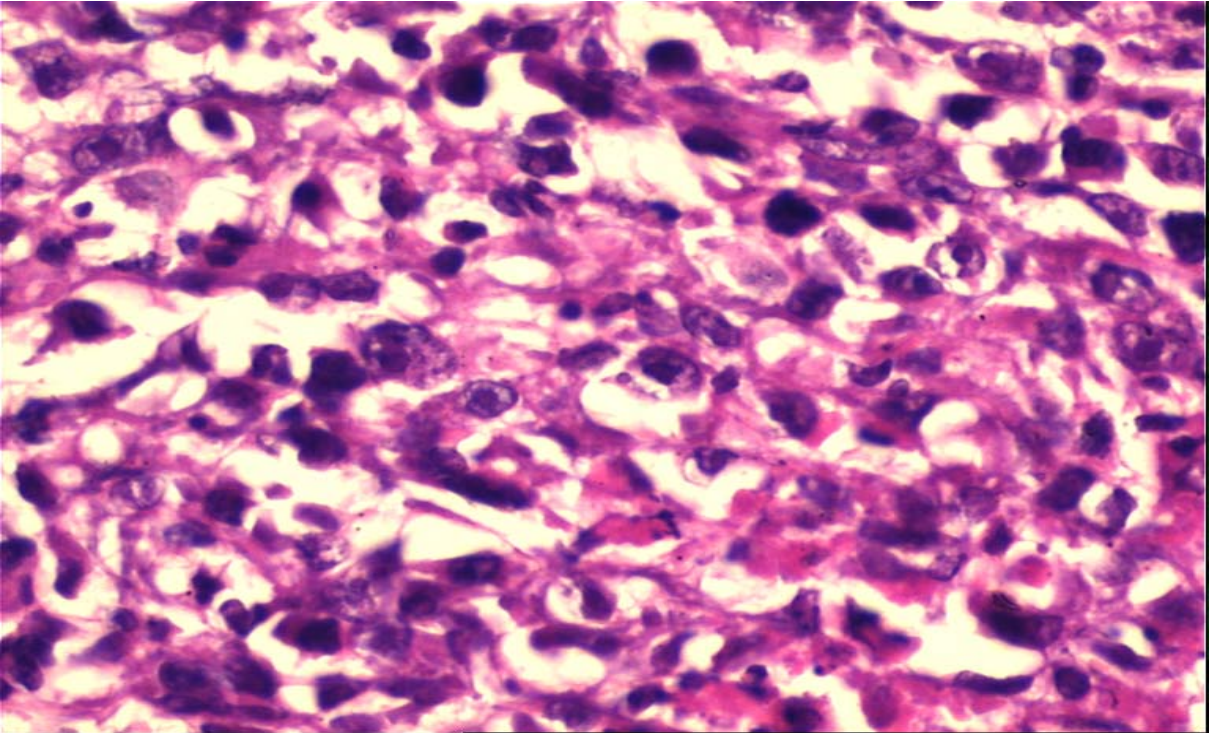
Şekil 1. Nekroz komşuluğunda belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşan, solid karakterli, adenoid yapılar bulundurmayan az diferansiye adeno karsinom. Tümörlü kontrol (HE x100)



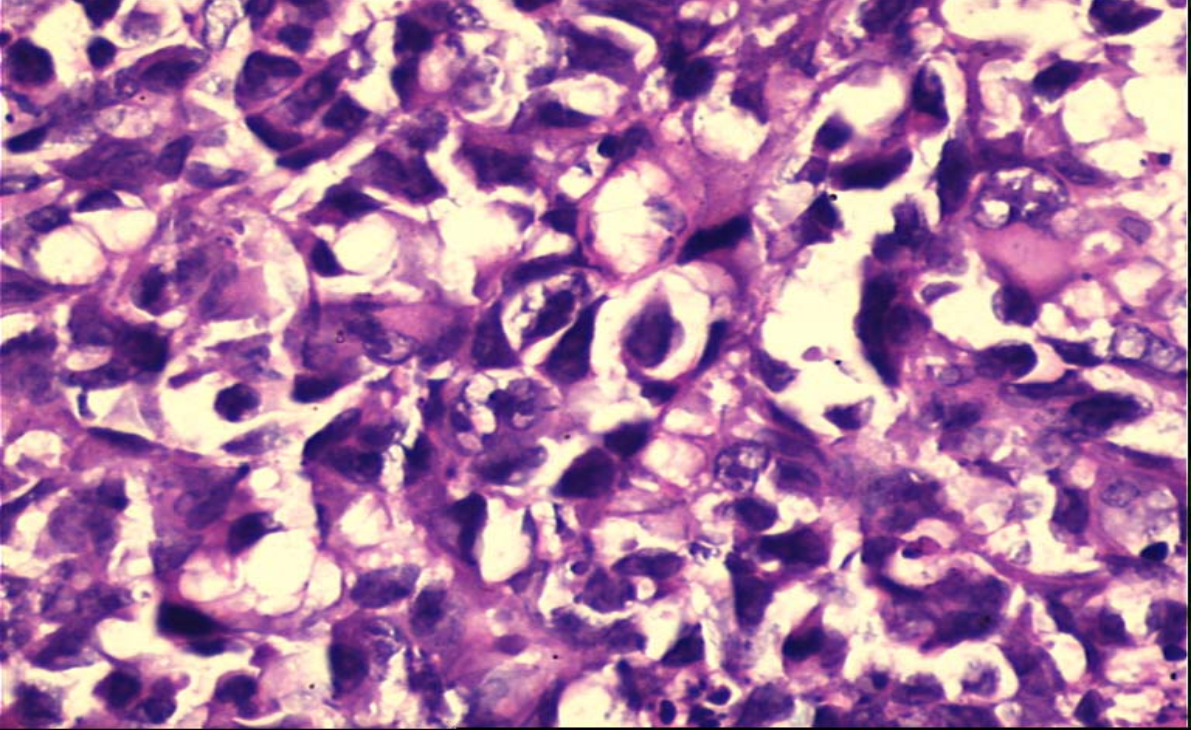
Şekil 2. Nekroz komşuluğunda belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşan, solid karakterli, adenoid yapılar bulundurmayan az diferansiye adeno karsinom. Düşük doz tamoksifen (HE x100)



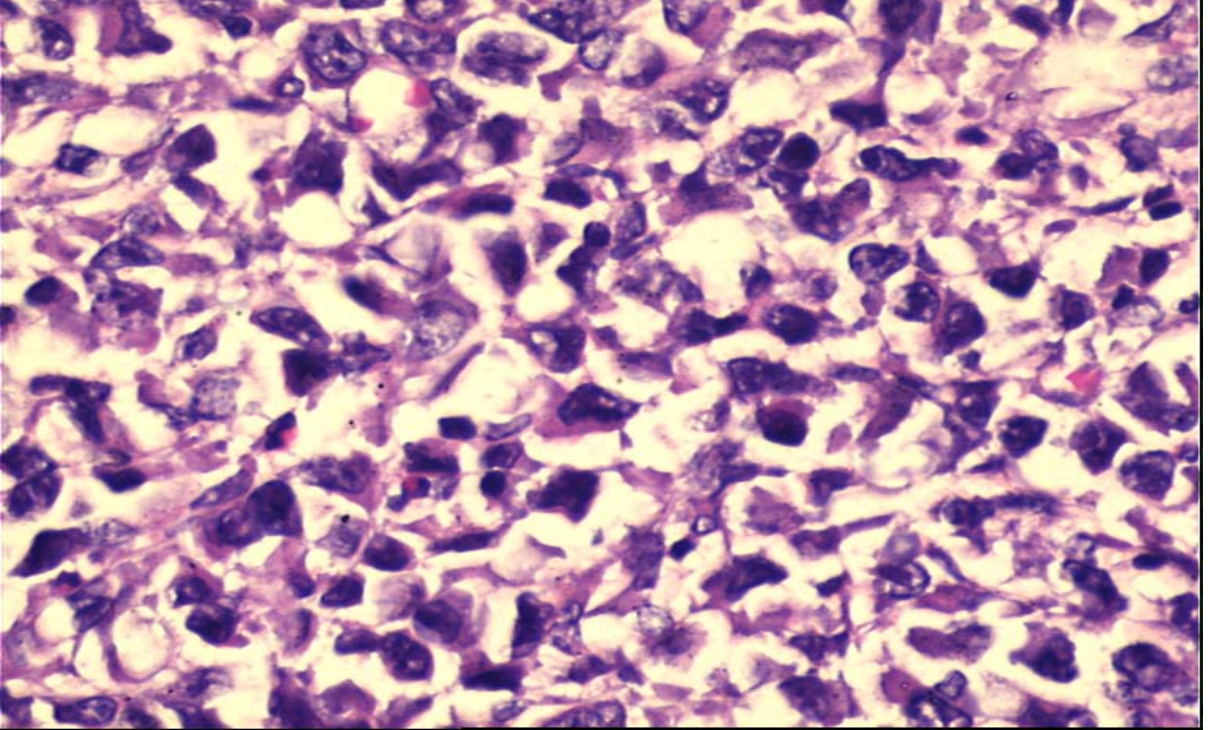
Şekil 3. Nekroz komşuluğunda belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşan, solid karakterli, adenoid yapılar bulundurmayan az diferansiye adeno karsinom. Yüksek doz tamoksifen (HE x100)



Şekil 4. Tümörün yakından görünüşü. Tümör hücrelerinde ileri derece atipi ve nukleolus varlığı. Tümörlü kontrol (HE x400)



Şekil 5. Tumorün yakından görünüşü. Tumor hücrelerinde ileri derece atipi ve nukleolus varlığı. Düşük doz tamoksifen (HE x400)



Şekil 6. Tumorün yakından görünüşü. Tumor hücrelerinde ileri derece atipi ve nukleolus varlığı. Yüksek doz tamoksifen (HE x400)

Serum total kolesterol düzeyleri Tablo 3'te, gruplara göre serum total kolesterolünün ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği Şekil 7'de görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre; hem dŐuk doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.001$) ortalama total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Sağlıklı kontrol grubuna göre tümörlü kontrol grubunun total kolesterol değeri dŐuk olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tümörlü kontrol grubuna göre; hem dŐuk doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$) ortalama serum total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu. Ancak, dŐuk doz tamoksifen tedavisi verilen grup ile yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grup arasında serum total kolesterol düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3. Grupların serum total kolesterol değerleri (Ortalama±SS)

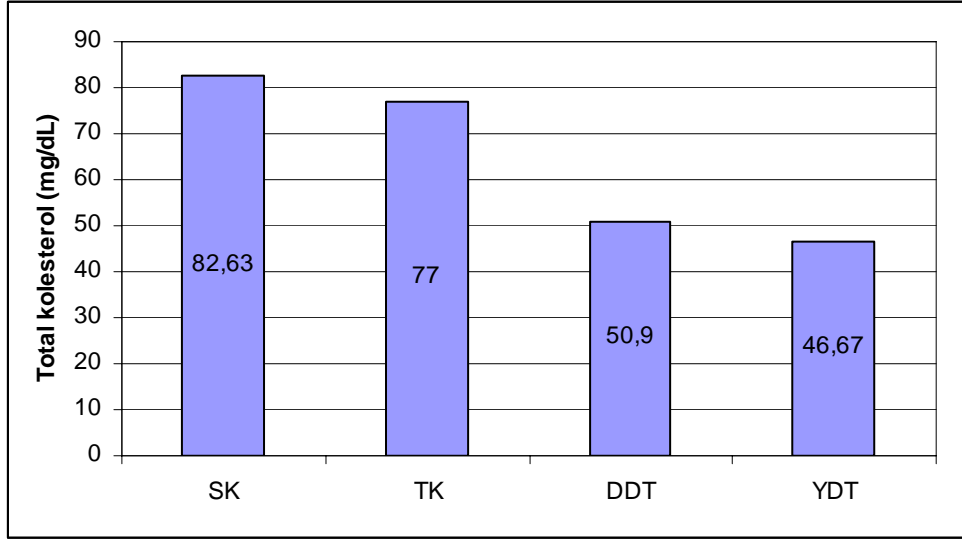
Gruplar	Total kolesterol (mg/dL)
Sağlıklı kontrol (n=8)	82.63±13.34
Tümörlü kontrol (n=7)	77.00±14.46
DŐuk doz tamoksifen (n=10)	50.90±8.02 a** b*
Yüksek doz tamoksifen (n=9)	46.67±13.57 a*** b**

a: Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b: Tümörlü kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$.

Serum trigliserid düzeyleri Tablo 4'te, gruplara göre serum trigliserid ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği Şekil 8'de görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre; hem tümörlü kontrol grubunun ($p<0.01$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$) ortalama serum trigliserid düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu. Sağlıklı kontrol grubuna göre; dŐuk doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum trigliserid düzeyi artmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).



Şekil 7. Gruplara göre serum total kolesterolü ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği

SK: Sağlıklı kontrol grubu; **TK:** Tümörlü kontrol grubu; **DDT:** Düşük doz tamoksifen tedavi grubu; **YDT:** Yüksek doz tamoksifen tedavi grubu.

Tümörlü kontrol grubuna göre; hem düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$) ortalama serum trigliserid düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu.

Düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum trigliserid düzeyi artmış olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

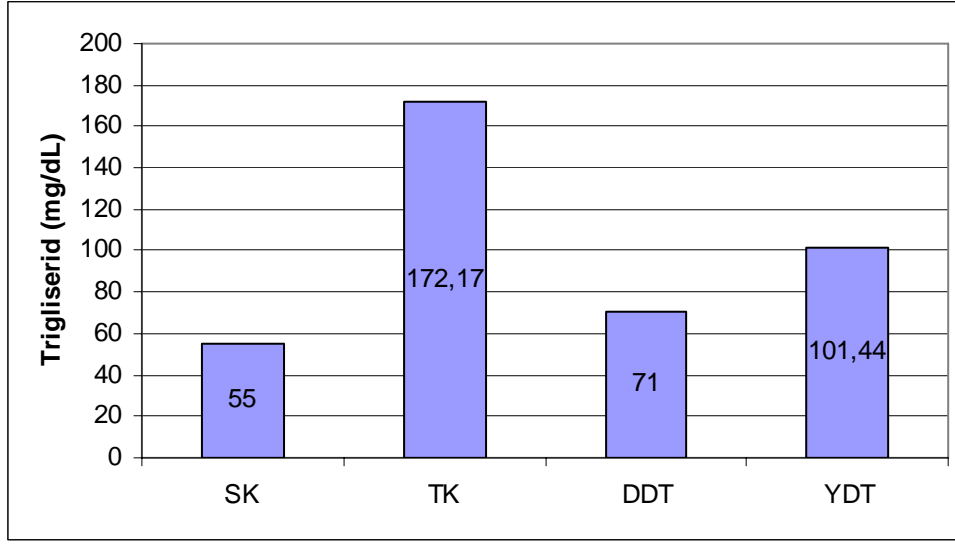
Tablo 4. Grupların serum trigliserid değerleri (Ortalama±SS)

Gruplar	Trigliserid (mg/dL)
Sağlıklı kontrol (n=8)	55.00±13.55
Tümörlü kontrol (n=6)	172.17±41.32 a**
Düşük doz tamoksifen (n=9)	71.00±24.53 b**
Yüksek doz tamoksifen (n=9)	101.44±29.33 a** b*

a: Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

b: Tümörlü kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$.



Şekil 8. Gruplara göre serum trigliserid ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği

SK: Sağlıklı kontrol grubu; **TK:** Tümörlü kontrol grubu; **DDT:** Düşük doz tamoksifen tedavi grubu; **YDT:** Yüksek doz tamoksifen tedavi grubu.

Gruplara göre serum HDL-C düzeyleri Tablo 5’te, gruplara göre serum HDL-C ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği Şekil 9’da görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubu ($p<0.01$), düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grup ($p<0.001$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.001$) ortalama serum HDL-C düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalmış bulundu.

Tümörlü kontrol grubuna göre; hem düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$) ortalama serum HDL-C düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu.

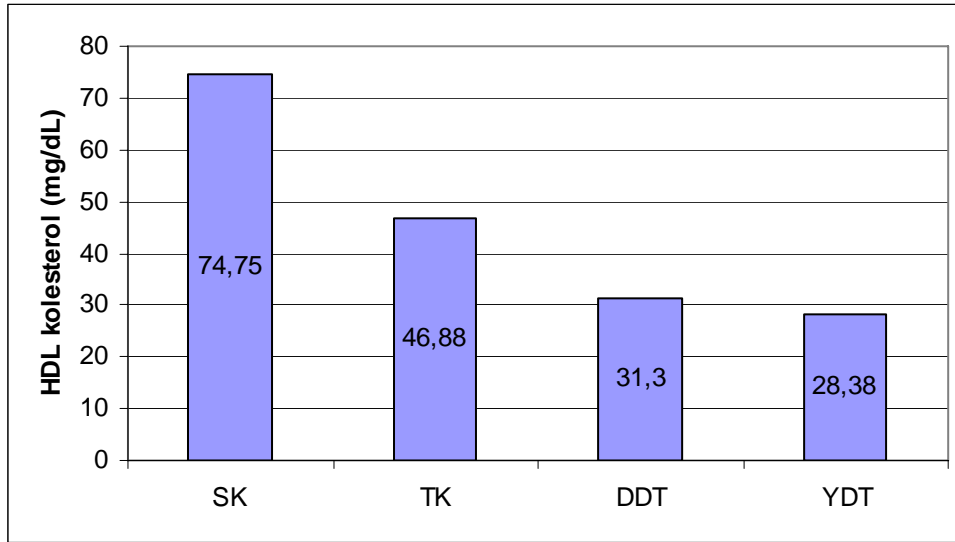
Düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama HDL-C düzeyinde azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Gruplara göre serum VLDL kolesterol düzeyleri Tablo 6’da, gruplara göre serum VLDL-C ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği Şekil 10’da görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunun ($p<0.01$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$) ortalama serum VLDL-C düzeylerini anlamlı biçimde artmış bulduk. Sağlıklı kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum VLDL-C düzeyi artmış olmasına karşın istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 5. Grupların serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü değerleri (Ortalama±SS)

Gruplar	HDL-C (mg/dL)
Sağlıklı kontrol (n=8)	74.75±14.32
Tümörlü kontrol (n=8)	46.88±10.97 a**
Düşük doz tamoksifen (n=10)	31.30±6.33 a*** b*
Yüksek doz tamoksifen (n=8)	28.38±12.93 a*** b*

a: Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.
b: Tümörlü kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.
*: p<0.05, **: p<0.01, ***:p<0.001.



Şekil 9. Gruplara göre serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; **SK:** Sağlıklı kontrol grubu; **TK:** Tümörlü kontrol grubu; **DDT:** Düşük doz tamoksifen tedavi grubu; **YDT:** Yüksek doz tamoksifen tedavi grubu.

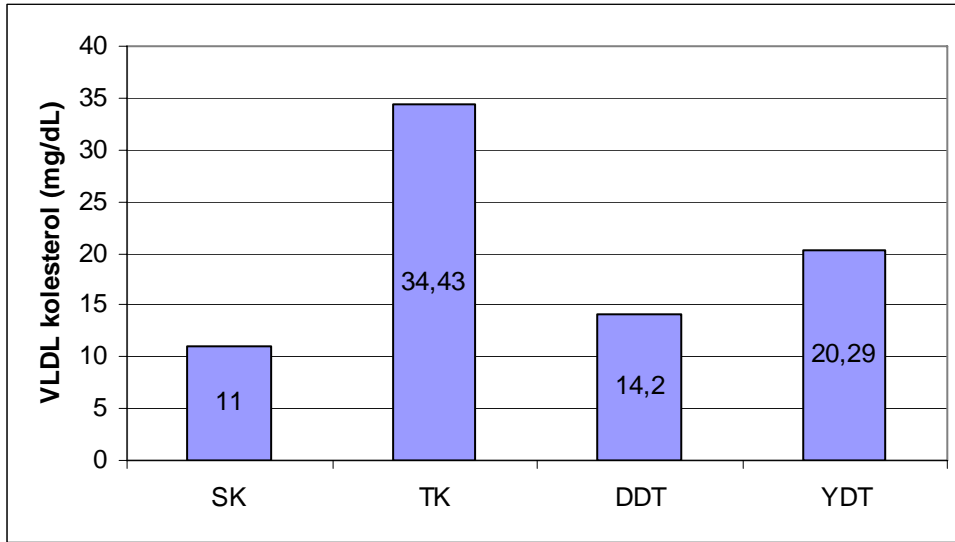
Tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun (p<0.01) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun (p<0.05) ortalama serum VLDL-C düzeylerini anlamlı olarak azalmış bulduk.

Düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum VLDL-C düzeyinde artış olmasına karşın, istatistiksel olarak bir fark yoktu (p>0.05).

Tablo 6. Grupların serum çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü değerleri (Ortalama±SS)

Gruplar	VLDL-C (mg/dL)
Sağlıklı kontrol (n=8)	11.00±2.71
Tümörlü kontrol (n=6)	34.43±8.26 a**
Düşük doz tamoksifen (n=9)	14.20±4.91 b**
Yüksek doz tamoksifen (n=9)	20.29±5.87 a** b*

a: Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.
b: Tümörlü kontrol grubu ile karşılaştırmadır. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.
*: p<0.05, **: p<0.01.



Şekil 10. Gruplara göre serum çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein; **SK:** Sağlıklı kontrol grubu; **TK:** Tümörlü kontrol grubu; **DDT:** Düşük doz tamoksifen tedavi grubu; **YDT:** Yüksek doz tamoksifen tedavi grubu.

Gruplara göre serum MDA düzeyleri Tablo 7’de, gruplara göre serum MDA düzeylerini gösteren sütun grafiği Şekil 11’de görülmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubun (p<0.01), düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun (p<0.05) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun (p<0.001) ortalama serum MDA düzeyleri anlamlı biçimde daha yüksek bulundu. MDA düzeyinde görülen artış en çok yüksek doz tamoksifen grubunda idi.

Tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum MDA düzeyinde azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tümörlü kontrol grubuna göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum MDA düzeyinde artış olmasına karşın, istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$).

Düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ortalama serum MDA düzeyi anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0.05$).

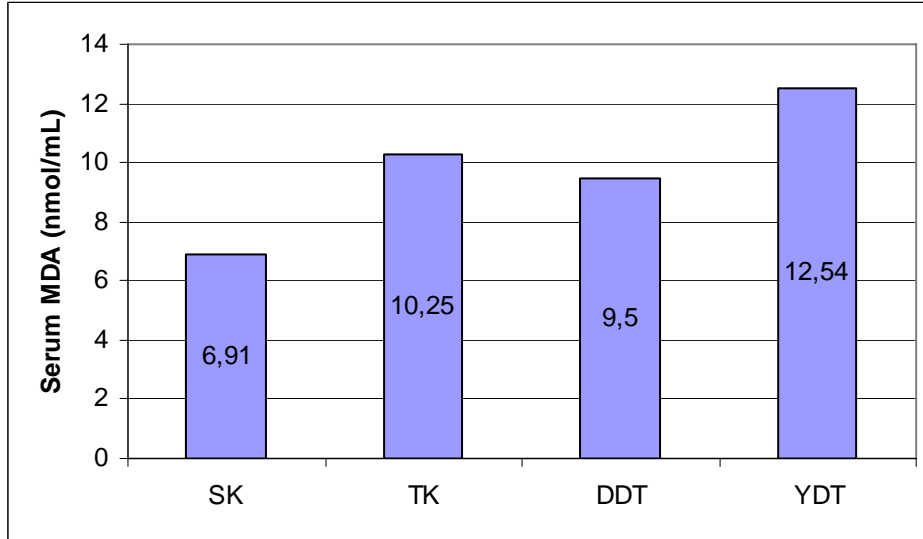
Tablo 7. Grupların serum malondialdehit değerleri (Ortalama±SS)

Gruplar	MDA (nmol/mL)
Sağlıklı kontrol (n=9)	6.91±1.08
Tümörlü kontrol (n=8)	10.25±1.57 a**
Düşük doz tamoksifen (n=10)	9.50±2.16 a*
Yüksek doz tamoksifen (n=9)	12.54±1.96 a*** c*

a: Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

c: Düşük doz tamoksifen grubu ile karşılaştırma. Tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi.

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$.



Şekil 11. Gruplara göre serum malondialdehit ortalama değerlerini gösteren sütun grafiği

MDA: Malondialdehit; **SK:** Sağlıklı kontrol grubu; **TK:** Tümörlü kontrol grubu; **DDT:** Düşük doz tamoksifen tedavi grubu; **YDT:** Yüksek doz tamoksifen tedavi grubu.

Tüm çalışma gruplarında yer alan deneklerin her birinden elde edilen ham veriler Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8. Gruplar ve hayvan numaralarına göre elde edilen değerler

Gruplar	Deney hayvanı no.	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	VLDL-C (mg/dL)	Serum MDA (nmol/mL)
Sağlıklı Kontrol	1	71	58	62	12	8.38
	2	103	-	85	-	7.21
	3	73	39	-	8	5.53
	4	72	64	58	13	6.54
	6	92	58	81	12	7.31
	7	92	35	80	7	8.08
	8	67	70	57	14	5.91
	9	91	46	78	9	5.53
	10	-	70	97	14	7.74
	Tümörlü Kontrol	1	93	210	58	42
2		67	229	37	46	7.79
3		70	179	42	36	12.79
4		57	-	39	-	10.19
5		-	-	33	-	8.46
7		89	124	56	25	11.44
8		70	139	47	28	10.19
9		93	152	63	30	10.67
Düşük Doz Tamoksifen		1	58	55	38	11
	2	60	49	37	10	7.88
	3	61	105	37	21	11.35
	4	39	59	23	12	7.69
	5	48	108	29	22	11.63
	6	54	87	32	17	10.19
	7	47	38	27	8	6.63
	8	56	74	40	15	13.17
	9	46	-	26	-	8.75
	10	40	64	24	13	10.38
Yüksek Doz Tamoksifen	1	67	93	-	19	14.75
	2	35	54	19	11	10.10
	3	54	88	35	18	10.19
	4	-	128	-	26	13.51
	5	33	95	23	19	-
	6	53	72	38	14	10.48
	7	57	114	45	23	15.00
	8	32	-	11	-	12.79
	9	32	149	15	30	11.87
	10	57	120	41	24	14.13

TC: Total kolesterol; TG: Trigliserid; HDL-C: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü; VLDL-C: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü; MDA: Malondialdehit.

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser olup, her yıl önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1). Aterosklerotik kalp hastalığı da sık rastlanan önemli bir hastalıktır.

Stewart (21), meme kanserli hastalarda, uzun süreli tamoksifen tedavisinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını bildirmiştir.

Tamoksifen kullanan meme kanserli kadınlarda kalp hastalığı (22) ve ölümcül miyokard enfarktüsü (23) insidansının azaldığı görülmüştür.

Tamoksifenin antitümör etki mekanizması, östrojen reseptörünün (ER) yarışmalı blokajı yolu ile (24,25).

Dziewulska-Bokiniec ve ark. (26)'nın, tamoksifen tedavisi alan 51 meme kanserli, yeni tanı konmuş 33 meme kanserli ve sağlıklı bireylerde elektroforetik lipoprotein analizi yapılan çalışmalarında, tedavi alan grupta tedavisiz gruba göre daha az dislipoproteinemi gözlenirken, tedavisiz grupta sağlıklı gruba göre daha fazla dislipoproteinemiye rastlanmıştır. Bu bulgular lipoprotein profili üzerine tamoksifenin östrojen benzeri etkisini doğrulamaktadır.

Sugama ve ark. (9), tavşanlarda tamoksifenin antiaterosklerotik etkilerini bildirmişlerdir. Antiöstrojen ajan olan tamoksifen vasküler sistem üzerinde östrojen agonisti gibi etki gösterir. Tamoksifenin antiaterojenik etkilerini bildiren rapor sayısı çok azdır. Bu etkiler vasküler endotelial fonksiyonun sürdürülmesi ile ilişkilidir. %1'lik kolesterol diyeti ile beslenen, overleri çıkarılmış tavşanlarda 6 hafta sonunda oil red O boyası ile pozitif aort intiması kalınlığı ve intima/media oranı östrojen tedavisi, düşük doz tamoksifen tedavisi ve yüksek doz tamoksifen tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. İntimal kalınlaşma aterosklerozdan kaynaklanmaktadır. Asetilkolin (Ach)

uygulaması sonrası kulak arteriol çapları karşılaştırıldığında, kontrol grubunda çap anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur ($P<0.05$). Diğer üç grupta anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Czerny ve ark. (2)'nin araştırmasında sıçanlara 2 mg/kg/gün ve 4 mg/kg/gün dozlarında 3 ay süreyle tamoksifen verilmiştir. TC ve LDL-C düzeyleri tamoksifen tedavisi alanlarda anlamlı olarak azalmış bulunmuştur.

Gupta ve ark. (5)'nin yaptığı araştırmada premenopozal ve postmenopozal, erken evre meme kanserli hastalarda tamoksifen tedavisi ile TC ve LDL-C düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, TG, VLDL-C ve HDL-C düzeylerinin değişmediği bulunmuştur. TC ve LDL-C'deki düşme postmenopozallerde istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla bulunmuş, tamoksifenin hem premenopozal hem de postmenopozal meme kanseri hastalarında kardiyovasküler risk markırlarını olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Hem premenopozal, hem de postmenopozal meme kanserli hastalarda tamoksifenin HDL-C üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Vehmanen ve ark. (8), tamoksifenin, kemoterapinin TC ve LDL-C üzerine olan yan etkilerini geri döndürüp bu lipidlerin serum düzeylerini referans değerinin altına çektiğini göstermişlerdir.

Engan ve ark. (27), tamoksifen tedavisi alan hastalarda TC düzeylerinde ortalama %13 azalma, apo A1'de %9 artış, apo A1/apo B oranında %28 artış olduğunu ve total TG düzeylerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Bu bulgular LDL-C düzeylerinde azalma ve HDL-C düzeylerinde artışı işaret etmektedir.

Coskun ve ark. (28)'nin, 21 premenopozal, 31 postmenopozal meme kanserli, 20 mg/gün dozda tamoksifen alan kadınlarda; TC, TG, HDL-C, LDL-C düzeylerini ve beraberinde hepatik steatoz inceleyen araştırmalarında; TC düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken; TG, HDL-C ve LDL-C düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Steatoz olan ve olmayan hastalar arasında lipidler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ölçülen lipid parametrelerinde gözlenen değişikliklerin esas sorumlusu olarak östrojenik aktivite düşünülmektedir (29).

Östrojenler, TC ve LDL-C düzeylerinde anlamlı azalmaya, HDL-C ve VLDL-C düzeylerinde ise artışa neden olur. Östrojenin serum lipid ve lipoproteinleri üzerine yararlı etkileri, premenopozal kadınlarda erkeklere göre daha az koroner arter hastalığı görülmesini açıklamaktadır (30).

Östrojen, LDL-C'ünü, apo B-100 reseptörlerinin sentezini arttırarak azaltmaktadır (31).

Dnistrian ve ark. (32), ilerlemiş meme kanseri için tedavi almakta olan hastalarda serum TC, HDL-C, LDL-C düzeylerini ve LDL-C/HDL-C oranını inceleyen araştırmalarında, 10 mgX2/gün dozunda tamoksifen alan 24 hastada TC düzeyinde %17, LDL-C düzeyinde %27 ortalama bir azalma gözlemiş, HDL-C'deki değişim kişiden kişiye değişmekte iken, azalmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olan LDL-C/HDL-C oranında %33 azalma bulunmuştur. Kardiyak açıdan olumlu bu etkiler hem premenopozal, hem de postmenopozal hastalarda tamoksifenin tekli ya da kemoterapi ile birlikte kullanımında gözlenmiştir. Koroner arter hastalığı için en yüksek riske sahip hastaların tamoksifenden en çok yarar sağladığı, ancak, tamoksifene bu cevabın sadece ilaç uygulandığı sürece geçerli olduğu bildirilmiştir.

Morales ve ark. (30)'nın, primer meme kanserli 20 postmenopozal kadında tedavi öncesi ve 3 aylık tamoksifen tedavisi sonunda serum lipid ve apolipoprotein düzeylerini inceleyen araştırmalarında; serum TC düzeyinde %10, LDL-C düzeyinde %17, apolipoprotein B (Apo- B) düzeyinde %12, lipoprotein a düzeyinde %37 anlamlı azalma, HDL₂ düzeyinde %47, apolipoprotein A-1 (Apo A-1) düzeyinde %16 anlamlı artış bulmuşlardır. Bu bulgulardan tamoksifenin serum lipid profilinde önemli düzeltilmeler sağladığı görülmektedir.

Dziewulska-Bokiniec ve ark. (33), meme kanserli kadınlarda tamoksifen tedavisinin serum TC ve LDL-C düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü, serbest kolesterol ve HDL-C düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını, bu etkilerin ilacın östrojen benzeri etkisinden kaynaklandığını, TC ve LDL-C düzeylerinde gözlenen azalmanın tamoksifen tedavisinin ek bir avantajı olduğunu bildirmişlerdir.

Vrbaneć ve ark. (34), tamoksifenin ek bir yararlı etki olarak meme kanserli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını belirtmişlerdir. Cerrahi öncesi ve tamoksifen tedavisinin 3, 6, 9, 12, 24. aylarında lipid ve lipoproteinlerdeki etkisini araştıran çalışmalarında; TC, LDL-C ve Lp(a) düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü, TG ve HDL-C düzeylerinde ise değişim olmadığını bildirmişlerdir.

Elisaf ve ark. (29), tamoksifen tedavisi ile TC, LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), Lp(a) düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, apolipoprotein A-1 (Apo A-1) düzeylerinin ise arttığını gözlemişlerdir.

Powles ve ark. (35)'nin İngiltere'de yaptıkları araştırmada; sağlıklı ve meme kanseri açısından aile öyküsü olan kadınlara profilaktik olarak tamoksifen verildiğinde, tamoksifen alanlarda belirgin bir yan etki olarak sıcaklık basması gözlenmiştir. Postmenopozal kadınlarda

TC, LDL-C ve apoB düzeyleri, tamoksifen verilimi ile anlamlı olarak azalırken, premenopozal grupta sadece TC ve LDL-C düzeylerinde anlamlı düşme görülürken, diğer lipid ve lipoproteinlerdeki değişimlerin ise istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlenmiştir.

Ilanchezian ve ark. (36)'nın, premenopozal ve postmenopozal meme kanserli hastaları inceleyen çalışmalarında; 40 mg/gün dozu ikiye bölünerek verilen tamoksifeni 6 ay kullanan postmenopozal kadınlarda TC, serbest kolesterol, LDL-C düzeylerinin 3 ve 6 aylık tedavi sonucunda azaldığı, ester kolesterol, TG, VLDL-C ve HDL-C düzeylerinin ise anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Premenopozal olgularda ilacın lipid düşürücü potansiyeli belirgin olarak daha az bulunurken, bu bulgular ile tamoksifen tedavisinin postmenopozal grubun lipidleri üzerinde daha yararlı ve östrojenik etkili olduğu, premenopozal kadınlarda ise tamoksifenin antiöstrojenik davrandığı ve lipid düşürücü olarak daha az yararlı olduğu, tamoksifenin postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre kardiyovasküler hastalık riskini daha çok azaltabileceği görüşüne varılmıştır.

Gottredsen ve ark. (37), premenopozal kadınlarda tamoksifenin lipid profiline daha az etkili olmasının nedenini, östradiolün reseptörlere bağlanma afinitesinin, tamoksifenin ilgisinden en az 10 kat daha fazla olması ile açıklamaktadırlar.

Thangaraju ve ark. (38), postmenopozal, aksiler nod (-) meme kanserli Hintli, 45 kadında tamoksifen tedavisinin 3. ve 6. aylarında TC, serbest kolesterol, LDL-C düzeylerinde anlamlı olarak azalma, TG, serbest yağ asitleri, VLDL-C ve HDL-C düzeylerinde anlamlı artış bularak, postmenopozal meme kanserli hastalarda tamoksifen tedavisinin lipid, lipoprotein profilinin düzelmesinde yararlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Joensuu ve ark. (39), tamoksifen ve toremifen tedavisi sırasında ve sonrasında serum lipidlerini inceleyen çalışmalarında; tamoksifenin TC düzeylerini %10, LDL-C düzeyini %15-20 oranında azalttığını, çoğu hastada TG düzeylerini arttırdığı, HDL-C üzerine etkisinin küçük olduğunu bildirmişlerdir. Aksiller nodu (+) olan 141 postmenopozal, 36 ay boyunca 40mg toremifen alan veya 20mg tamoksifen alan meme kanserli ve aksiller nodu (-) olan 34 postmenopozal meme kanserli, adjuvan tedavi almayan kadınları araştıran çalışmalarında, iki ilaç arasında TC, LDL-C, HDL-C, TG düzeylerine etkileri ve TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. TC ve LDL-C düzeylerini düşürücü etki; tedavi öncesi bunların düzeyi ne kadar çok fazla ise azalmanın da o kadar çok olduğu, 6 aylık tedavide, toremifenin TC düzeyini %6, tamoksifenin %13 düşürdüğü, toremifenin LDL-C düzeyini %13 düşürürken, tamoksifenin %23 düşürdüğü, 3 yıllık tedavi kesildikten 6 ay sonra, TC ve LDL-C düzeylerinin tedavi öncesi düzeylere geri döndüğü bildirilmiştir.

Rössner ve Wallgren (40)'in araştırmasında, 23 menopozal kadında, erken meme kanseri için 2 ay süre ile tamoksifen verilmiş, TG düzeylerinde artma eğilimi, TC düzeylerinde ise anlamlı bir azalma bulunmuştur (40).

Meme kanserinde tamoksifen tedavisinde TC düzeylerinin düştüğünü bildiren pek çok çalışmayı destekler biçimde (2,5,8,27-30,32-36,38-40) çalışmamızda hem sağlıklı hem de tümörlü kontrol grubuna göre tamoksifen tedavisi verilen gruplarda TC düzeylerini anlamlı olarak düşük bulduk. Tamoksifen total kolesterolü azaltmaktadır, ancak bu azalma doza bağımlı olmamaktadır.

Kanserde lipid düzeylerinin artabildiği (41), meme kanseri hastalarında serum kolesterolünün arttığı, bunun bozulmuş adrenal metabolizmanın neticesi olduğu görüşü bildirilmiştir (42).

Ingram (43) araştırmasında, meme kanserli hastalarda özellikle LDL-C düzeyinin azaldığını, TG düzeyinin ise arttığını bularak, bu değişikliklerin, tamoksifenin lipid metabolizması üzerine östrojenik etkisi ile gerçekleştiği, tamoksifen tedavisi gören hastalarda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'e bağlı östrojenin arttığı, serbest ya da albumine bağlı östrojenin azaldığı görüşüne varılmıştır.

Bruning ve ark. (44)'nın, 46 postmenopozal, 8 premenopozal, ilerlemiş meme kanserli kadında 6 aylık tamoksifen tedavisinin lipid ve lipoproteinlere etkisini inceleyen araştırmalarında; HDL-C düzeyleri ve HDL-C/TC oranının anlamlı olarak arttığı, LDL-C düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. TC, TG ve serbest yağ asitleri düzeylerinin belirgin bir değişim göstermediği, SHBG ve tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'in artışı, uzun süreli tamoksifen kullanımı ile HDL-C düzeyi artışının ilacın karaciğer üzerindeki intrinsik östrojenik etkisinden kaynaklandığı, artmış HDL-C/TC oranının azalmış kardiyovasküler riskle bağlantılı olduğu görüşüne varılmıştır.

Meme kanserinde tamoksifen tedavisinin HDL-C düzeylerini arttırdığı (27,36,38,44) veya anlamlı fark olmadığını (5,28) bildiren çalışmalardan farklı olarak, araştırmamızda tamoksifen tedavisinde HDL-C düzeylerini anlamlı olarak düşük bulduk. Söz konusu olan çalışmalar meme kanserli olgularda yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise fare kullanılmıştır. HDL-C sonuçlarımızın diğer çalışmalarla uyumsuz olması lipid ve lipoprotein metabolizmasının türler arasındaki farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Tamoksifen, 17β -östradiol gibi karaciğerde protein sentezini uyarır. HDL, SHBG, TBG sentezindeki artış bu yolla gerçekleşir (45,46).

Love ve ark. (3), başlangıç TC düzeyi daha yüksek olan hastalarda tamoksifen tedavisi ile daha fazla düşüş (TC düzeyinde ortalama düşüş %12) gözleyerek, ilacın karaciğer lipoprotein metabolizmasına östrojenik etkilerini aşağıdaki gibi ifade etmişlerdir.

1-Karaciğerden VLDL sentezini arttırır. Bu da artmış serum TG düzeyine neden olur.

2-Apolipoprotein B reseptörlerini arttırır, bunlar LDL-C düzeyinin düşürülmesinde kullanılır.

3-Apolipoprotein A-I sentezini arttırır, böylece serum HDL-C düzeyinin yükselmesine neden olurlar.

Liu ve Yang (7), adjuvan tamoksifen tedavisi alan meme kanserli 116 hastada tamoksifenin serum TG düzeyini artırdığını, bazen şiddetli hipertrigliseridemiye neden olduğunu, 15 aylık tedavi sonrası TG düzeyinde anlamlı artış gözlemlendiğini, TG düzeyi 400'ü aşan 14 hastada tamoksifen dozu 10 mg x2/gün'den 10mg x1/güne düşürüldüğünde bu hastaların 10'unda doz azaltımı ile TG değerlerinin güvenli düzeylere çekildiğini, 4 hastada erken başlangıçlı (tedavinin ilk 6 ayı içinde) hipertrigliseridemi varken, doz azaltımı sonrası tatminkar bir düşüş göstermediğini ve bu nedenle tedavinin kesildiğini veya antilipemik ilaç başlandığını bildirmişlerdir.

Noguchi ve ark. (47), tamoksifen tedavisi sırasında bir fatal hipertrigliseridemi olgusu geliştiğini, hastanın lipoprotein lipaz ve hepatik TG lipaz aktivitelerinin azaldığını gözlemişlerdir.

Hozumi ve ark. (6), in vivo ve in vitro çalışmalarda tamoksifenin lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. LPL meme kanserli hastaların trigliserid metabolizmasında anahtar bir enzimdir. Birinci deneyde, ovariektomize dişi sıçanlarda, tamoksifen tedavili ve tedavisiz olarak plazma TC, TG, yağ dokusu ağırlığı ve LPL aktivitesi ölçülmüş, tamoksifen, sıçanlara 21 gün süreyle, oral yolla ve mikropipetle verilmiştir. İkinci deneyde, saflaştırılmış VLDL ve LPL, tamoksifenli ve tamoksifensiz olarak inkübe edilerek VLDL'deki trigliseridler enzimatik yöntemle ölçülmüştür. Birinci deneyde, TC ve yağ doku ağırlığı, tamoksifen alan sıçanlarda anlamlı olarak azalırken (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$), TG değerlerinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, LPL aktivitesi, tamoksifen tedavisi alan sıçanlarda daha düşük bulunmuştur ($p<0.005$). İkinci deneyde, VLDL ve LPL, in vitro olarak tamoksifen ve östrojen ile inkübe edildiğinde, VLDL'deki TG'ler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). Bu mekanizma, tamoksifen alan bazı hastalardaki artan serum TG düzeylerini açıklayabilir.

Hozumi ve ark. (48), tamoksifen tedavisi ile ortaya çıkan TG düzeylerindeki artışın, her apo E fenotipinde olabileceğini bildirmişlerdir.

Hozumi ve ark. (49), tamoksifenin lipid metabolizması üzerine etkilerini inceleyen araştırmada, 16 postmenopozal, meme kanser hastası mastektomi sonrası adjuvan tedavi almış, tedavi öncesi ve 2 aylık tamoksifen tedavisi sonunda alınan açlık kan örneklerinde tüm hasta serumları çalışma öncesi normolipidemik bulunmuştur. Tedavi sonrası 3 hastada belirgin hipertrigliseridemi bulunurken, 16 hastanın tümünde trigliserid metabolizmasının anahtar enzimleri olan lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik trigliserid lipaz aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığı, tamoksifen tedavisi sonrası aktivite azalırken diğer yandan ortalama LPL miktarının anlamlı olarak arttığı bulgusu ile tamoksifenin inaktif LPL'ı arttırmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Aşırı hipertrigliseridemi, hayatı tehdit edici akut pankreatit ve arterioskleroz için potansiyel risk faktörü olduğundan, tamoksifen tedavisi alacak hastaların tedavi öncesinde normolipidemik olsalar bile lipid düzeylerini periyodik olarak test ettirmeleri gerektiği görüşüne varılmıştır.

Çalışmamızda literatürdeki tamoksifen tedavisi ile TG artışını bildiren çalışmalardan farklı olarak (6,7,36,38-40,43,48,49) tamoksifen tedavisinin farelerde serum trigliserid düzeylerini düşürdüğü görüldü.

Çalışmamızda tümör oluşumunun fare serumunda VLDL-C düzeylerini arttırdığını gösterdik. Ancak, daha önceki çalışmalardan farklı biçimde (36,38) tamoksifen tedavisi, serum VLDL-C düzeylerini azalttı.

Kumaraguruparan ve ark. (50), meme kanserli hastalarda artmış lipid peroksidasyonu ve azalmış antioksidan düzeyleri bulmuşlardır.

Marnett (51), araştırmasında insanda lipid peroksidasyonunun endojen DNA hasarının majör bir kaynağı olduğunu ve önemli derecede kansere katkısı olduğunu bildirmiştir.

Guetta ve ark. (52), postmenopozal kadınlara standart dozda (20 mg/gün) tamoksifen uygulanması durumunda; tamoksifenin LDL-C düzeylerini düşürdüğünü ve LDL'yi oksidasyona karşı koruduğunu bildirmişlerdir.

Wiseman ve ark. (53), tamoksifenin LDL'yi bakır bağımlı lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu, tamoksifenin hidrofobik halkalarının LDL'nin fosfolipid tabakasındaki çoklu doymamış kalıntılarla etkileşimi sonucunda ilacın LDL'yi peroksidasyona karşı stabilize ettiğini bildirmişlerdir.

Alagöl ve ark. (11), plazma MDA düzeyinin ilerlemiş meme kanserli hastalarda daha düşük olduğunu, ilerlemiş meme kanserinde lipid metabolizmasının değiştiğini, bu durumun oksidan antioksidan durumundaki değişim ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.

Thangaraju ve ark. (54), tamoksifenin lipid peroksit oluşumunun kuvvetli bir baskılayıcısı olduğunu, 3 ve 6 aylık tedavi sonunda MDA düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını, serum selenyum, vitamin A, C, E düzeylerinin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır.

Portakal ve ark. (55), meme kanserli dokuda kanser olmayan dokuya göre daha yüksek MDA düzeyleri bulunduğunu; Tas ve ark. (56), meme kanserli dokuda malign olmayan dokulara göre lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Perumal ve ark. (57), sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan meme kanserinde tamoksifenin lipid peroksidasyonu ve antioksidanlara etkisini araştıran çalışmalarında tamoksifeni zeytinyağı içinde çözündürüp sıçanlara vererek 7,12 dimetilbenz(a)antrasen ile indüklenen kimyasal karsinogenezde tiyol kapasitesinin azaldığı, MDA düzeylerinin ve glutatyon metabolize eden enzimlerin aktivitesinin arttığı, tamoksifenin koenzim Q10 ile birlikte uygulandığında, güçlü antioksidan etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Benign meme hastalıkları ve meme kanserinde MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu (58), meme kanserli hastalarda plazma malondialdehit (MDA) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı (10) bildirilmiştir.

Sener ve ark. (59), meme kanserli hastalarda lipid peroksidasyonu ve total antioksidan durumunu inceleyen araştırmalarında; hastalarda kontrollere göre daha yüksek serum MDA düzeyi bularak, düşük TAK ve yüksek MDA düzeylerinin, artmış oksidatif stresin meme kanseri ile ilişkili olabileceği görüşüne varmışlardır.

Khanzode ve ark. (60), serum MDA ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerinin evre I'den evre IV'e doğru artış gösterdiğini bulmuşlardır.

Meme kanserinde MDA düzeyleri ve lipid peroksidasyonunda artış bildiren çalışmaları (10,55-60) destekler biçimde araştırmamızda sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunun ($p<0.01$), düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.001$) ortalama serum MDA düzeylerini anlamlı biçimde artmış bulduk. Tamoksifen'in MDA düzeylerine ve oksidatif strese karşı etkili olmadığını gördük. Lipid peroksidasyon son ürünlerinden biri olan MDA, lipoproteinler ile reaksiyona girebilme yeteneği nedeniyle, oksidatif hasarın göstergesi olarak yaygın biçimde kullanılan bir parametredir.

Çalışmamızda; deneysel olarak meme kanseri oluşturulmuş farelerde, tamoksifen tedavisi ile serum TC ve TG düzeylerinin tümörlü kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bulduk. Tamoksifenin HDL-C'yi anlamlı olarak azalttığını, VLDL-C'ü de tümörlü kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığını gördük. Serum MDA düzeylerinin ise tümörlü gruplarda arttığını, ilacın oksidatif strese karşı etkisiz olduğunu gözlemledik.

Sonuç olarak, deneysel meme kanserinde tamoksifen tedavisi, serum TC, TG, HDL-C ve VLDL-C düzeylerinde azalmaya, MDA düzeylerinde ise artışa yol açmıştır. Kanser grubunda serum lipid ve lipoprotein düzeyinin aterosklerotik yönde değiştiği, tamoksifen tedavisinin ise HDL-C seviyesindeki azalmayı önleyemediği ancak kolesterol seviyesinde azalmaya neden olduğu ve tümörde görülen TG yükselmesini önlediği görülmüştür. Tamoksifenin kanserde görülen lipid dengesizliğini kısmen düzeltebileceğini söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

Deneysel olarak oluşturulmuş meme kanserinde tamoksifenin serum TC, TG, HDL-C, VLDL-C ve MDA düzeylerine etkilerini incelediğimiz bu çalışmada;

1. Serum TC ortalama düzeyinde, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$); sağlıklı kontrol grubuna göre düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta görülen azalmanın ($p<0.01$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta görülen azalmanın ($p<0.001$) anlamlı bulunduğu,

2. Serum TC ortalama düzeyinin, tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.05$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.01$) anlamlı olarak azaldığı,

3. Serum TC ortalama düzeyinin, düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

4. Serum TG ortalama düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda ($p<0.01$), yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.01$) anlamlı olarak arttığı; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki artışın ise anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

5. Serum TG ortalama düzeyinin, tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.01$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.05$) anlamlı olarak azalmış olduğu,

6. Serum TG ortalama düzeyinde, düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta gözlenen artışın anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

7. Tümörlü farelerde trigliserid düzeylerinin arttığı, tamoksifen tedavisinin tümörlü farelerde serum trigliserid düzeylerini düşürdüğü,

8. Serum HDL-C ortalama düzeyinde, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda ($p<0.01$), düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.001$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunduğu,

9. Serum HDL-C ortalama düzeyinde, tümörlü kontrol grubuna göre; hem düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.05$), hem de yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu,

10. Serum HDL-C ortalama düzeyinde düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

11. Serum VLDL-C ortalama düzeyinde, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubu ($p<0.01$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.01$) anlamlı artış gözlenmesine karşın, düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki artışın anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

12. Tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.01$) ve yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun ($p<0.05$) serum VLDL-C ortalama düzeylerinde gözlenen azalmaların anlamlı olduğu,

13. Düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre; yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grubun serum VLDL-C ortalama düzeylerinde gözlenen artışta anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$),

14. Tümör oluşumunun fare serumunda VLDL-C düzeylerini arttırdığı, tamoksifen tedavisinin serum VLDL-C düzeylerini azalttığı,

15. Serum MDA ortalama düzeyinde, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda ($p<0.01$), düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.05$), yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta ($p<0.001$) gözlenen artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu,

16. Serum MDA ortalama düzeyinde, tümörlü kontrol grubuna göre; düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki azalma ile yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen gruptaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$),

17. Serum MDA ortalama düzeyinde, düşük doz tamoksifen tedavisi verilen gruba göre, yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$),

18. MDA düzeyinde gözlenen yükselmenin en çok yüksek doz tamoksifen grubunda olduğu bulundu.

Sonuç olarak tümör gelişiminin serum lipid, lipoprotein seviyelerini aterosklerotik yönde değişmesine ve lipid peroksidasyonunun artmasına yol açtığı görülmektedir. Tamoksifen tedavisinin ise tümörün yol açtığı serum lipid düzeyindeki değişimi kısmen düzelttiği, ancak lipid peroksidasyonunu engelleyemediği ortaya konmuştur.

ÖZET

Bu araştırmada, deneysel olarak farelerde solid meme kanseri oluşturularak tamoksifen tedavisinin lipid, lipoproteinler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri incelendi. Denekler, 4 gruba ayrıldı. Tedavi 21 gün sürdü. Tamoksifen, zeytinyağı içinde ozndrlerek gavaj ile verildi. Serumda total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü, çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü ve malondialdehit düzeyleri ölçüldü.

Total kolesterol düzeyinin, hem sağlıklı hem de tümörlü kontrol grubuna göre; tamoksifen tedavisi verilen gruplarda anlamlı olarak azaldığı gözlendi.

Trigliserid düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü grupta arttığı, tamoksifen tedavisinin anlamlı dşye yol açtığı bulundu.

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü düzeyinin tümörlü gruplarda anlamlı olarak azaldığı, bu azalmanın tamoksifen tedavisi ile daha da arttığı bulundu.

Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda arttığı, tamoksifen tedavisi ile anlamlı olarak azaldığı gözlendi.

Malondialdehit düzeyinin ise sağlıklı kontrol grubuna göre; tümörlü kontrol grubunda, düşük doz tamoksifen tedavisi verilen grupta, yüksek doz tamoksifen tedavisi verilen grupta anlamlı olarak artmış olduğu gözlendi. Malondialdehit düzeyinde görülen yükselme en çok yüksek doz tedavi grubunda idi.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tamoksifen, lipid, lipoprotein.

THE EFFECTS OF TAMOXIFEN ON LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN EXPERIMENTAL BREAST CANCER

SUMMARY

In this research, solid breast cancer is formed experimentally in mice and the effects of tamoxifen treatment on lipids, lipoproteins and lipid peroxidation are examined. The mice were grouped into 4. The duration of treatment was 21 days. Tamoxifen was dissolved in olive oil and given by gavage. The levels of total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol and malondialdehyde in serum were measured.

The levels of total cholesterol were found to be significantly decreased in tamoxifen treatment groups when compared with both healthy control group and control group with tumors.

Triglyceride level was found to be increased in group with tumors when compared with healthy control group. Tamoxifen treatment caused statistically significant decrease.

The levels of high density lipoprotein cholesterol were found to be significantly decreased in groups with tumors. This decrease increased more with tamoxifen treatment.

The level of serum very low density lipoprotein cholesterol was found to be increased in group with tumors, when compared with the healthy control group. The level decreased significantly with tamoxifen treatment.

Serum malondialdehyde levels were measured to be increased significantly in control group with tumors, low dose tamoxifen treatment group and high dose tamoxifen treatment

group when compared with healthy control group. The maximum increase in malondialdehyde level was in high dose group.

Key words: Breast cancer, tamoxifen, lipid, lipoprotein.

KAYNAKLAR

1. Dünya Sağlık Örgütü, Kanser, Fact sheet No 297, Temmuz 2008.
2. Czerny B, Pawlik A, Juzyszyn Z, Mysliwiec Z. Effect of tamoxifen on bone mineral density and blood lipids in ovariectomized rats. Polish Journal of Pharmacology 2003;55:1137-42.
3. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, Cameron L, Leventhal H, Jordan VC et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Annals of Internal Medicine 1991;115:860-4.
4. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: Implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. The Breast 2006;15:301-12.
5. Gupta S, Tandon VR, Kapoor B, Gupta A, Gupta GD, Khajuria V. Effects of tamoxifen therapy on plasma lipid profile in patients of breast cancer. J Assoc Physicians India 2006;54:183-6.
6. Hozumi Y, Kawano M, Hakamata Y, Miyata M, Craig Jordan V. Tamoxifen inhibits lipoprotein activity: In vivo and in vitro studies. Horm Res 2000;53:36-9.
7. Liu CL, Yang TL. Sequential changes in serum triglyceride levels during adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients and the effect of dose reduction. Breast Cancer Res Treat 2003;79:11-6.
8. Vehmanen L, Saarto T, Blomqvist C, Taskinen MR, Elomaa I. Tamoxifen treatment reverses the adverse effects of chemotherapy induced ovarian failure on serum lipids. British Journal of Cancer 2004;91:476-81.

9. Sugama D, Nakajima H, Maehara K, Hara I, Lawlor GF, Inazu M et al. Anti-atherosclerotic effects of tamoxifen in cholesterol-fed ovariectomized rabbits. *Jpn Heart J* 2002;43:545-58.
10. Gönenç A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B. Malondialdehyde levels in breast and lung cancer patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Volume 26, Number 2, 2001;(4):141-4.
11. Alagöl H, Erdem E, Sancak B, Turkmen G, Camlibel M, Bugdayci G. Nitric oxide biosynthesis and malondialdehyde levels in advanced breast cancer. *Aust N Z J Surg*. 1999;69(9):647-50.
12. Cancer: Breast Disorders: Merck Manual Home Edition. <http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch251/ch251f.html> Erişim tarihi: 16.01.2009
13. Feuer EJ, Wun LM, Boring CC, Flanders WD, Timmel MJ, Tong T. The lifetime risk of developing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(11):892-7.
14. Introduction: Breast Disorders: Merck Manual Home Edition. <http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch251/ch251a.html> Erişim tarihi: 16.01.2009
15. Tamoxifen. Wikipedia The Free Encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen> Erişim tarihi: 17.01.2009
16. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75.
17. Wang DY, Fulthorpe R, Liss SN, Edwards EA. Identification of estrogen-responsive genes by complementary deoxyribonucleic acid microarray and characterization of a novel early estrogen-induced gene: EEIG1. *Mol Endocrinol* 2004;18(2):402–11.
18. Coronary Artery Disease. Wikipedia The Free Encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_artery_disease Erişim tarihi: 17.01.2009
19. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):3321–5.
20. Lipid peroxidation. Wikipedia The Free Encyclopedia. http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_peroxidation Erişim tarihi: 17.01.2009
21. Stewart H. Consensus conference on adjuvant therapy in node negative breast cancer. Washington DC, 18 June 1990.
22. Rutqvist LE, Mattsson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early stage breast cancer in randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1398-406.
23. McDonald CC, Stewart HJ. Fatal myocardial infarction in the Scottish adjuvant tamoxifen trial. *BMJ* 1991;303:435-7.

24. Armstrong EM, More AR. Ultrastructural demonstration of the mode of action of an antiestrogen (tamoxifen). *Cytobios* 1974;11:13.
25. Gottardis MM, Robinson SP, Jordan VC. Control of estrogen responsive human breast cancer lines in athymic mice by long term tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1985;6:173.
26. Dziewulska-Bokiniec A, Wojtacki J, Skokowski J, Wroblewska M. Lipoprotein profile in breast cancer women: Effect of tamoxifen treatment. *Neoplasma* 1994;41:6.
27. Engan T, Krane J, Johannessen DC, Lonning PE, Kvinnsland S. Plasma changes in breast cancer patients during endocrine therapy-lipid measurements and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:287-297.
28. Coskun U, Törüner FB, Günel N. Tamoxifen therapy and hepatic steatosis. *Neoplasma* 2002;49:1.
29. Elisaf M, Bairaktari E, Nicolaides C, Fountzilias G, Tzallas C, Siamopoulos K et al. The beneficial effect of tamoxifen on serum lipoprotein (a) levels: an additional anti-atherogenic property. *Anticancer Research* 1996;16:2725-8.
30. Morales M, Santana N, Soria A, Mosquera A, Ordovas J, Novoa J et al. Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;40:265-70.
31. Stevensen JC. Mechanism whereby estrogens influence arterial health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 1996;5:39-42.
32. Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. Effect of tamoxifen on serum cholesterol and lipoproteins during chemohormonal therapy. *Clinica Chimica Acta* 1993;223:43-52.
33. Dziewulska-Bokiniec A, Wojtacki J, Skokowski J, Kortas B. The effect of tamoxifen treatment on serum cholesterol fractions in breast cancer women. *Neoplasma* 1994;41:1.
34. Vrbanec D, Reiner Z, Belev B, Plestina S. Changes in serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node positive breast cancer treated with tamoxifen. *Tumori* 1998;84:687-90.
35. Powles TJ, Tillyer CR, Jones AL, Ashley SE, Treleaven J, Davey JB et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen-an update on the Royal Marsden Hospital pilot programme. *Eur J Cancer* 1990;26(6):680-4.
36. Ilanchezhian S, Thangaraju M, Sachdanandam P. Plasma lipids and lipoprotein alterations in tamoxifen treated breast cancer women in relation to the menopausal status. *Cancer Biochem Biophys* 1995;15:83-90.
37. Gottfredsen A, Christiansen C, Palshof T. The effect of tamoxifen on bone mineral content in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 1984;53:853-7.

38. Thangaraju M, Kumar K, Gandhirajan R, Sachdanandam P. Effect of tamoxifen on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer* 1994;73:659-63.
39. Joensuu H, Holli K, Oksanen H, Valavaara R. Serum lipid levels during and after adjuvant toremifene or tamoxifen therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:225-34.
40. Rössner S, Wallgren A. Serum lipoproteins and proteins after breast cancer surgery and effects of tamoxifen. *Atherosclerosis* 1984;52:339-46.
41. Haven FL, Bloor WR. Lipids and cancer. *Advan Cancer Res* 1956;4:238.
42. Smethurst M, Basu TK, Williams DC. Levels of cholesterol, 11-hydroxycorticosteroids and progesterone in plasma from postmenopausal women with breast cancer. *Europ J Cancer* 1975;11:751.
43. Ingram D. Tamoxifen use, oestrogen binding and serum lipids in postmenopausal women with breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1990;60:673-5.
44. Bruning PF, Bonfrer JMG, Hart AAM, de Jong-Bakker M, Linders D, van Loon J et al. Tamoxifen, serum lipoproteins and cardiovascular risk. *Br J Cancer* 1988;58:497-9.
45. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Lipoproteins during oral and cutaneous administration of oestradiol-17- β to menopausal women. *Acta Endocrinol* 1982;101:597.
46. Fex G, Adielsson G, Mattson W. Oestrogen-like effects of tamoxifen on the concentration of proteins in plasma. *Acta Endocrinol* 1981;97:109.
47. Noguchi M, Taniya T, Tajiri K, Miwa K, Miyazaki I, Koshino H et al. Fatal hyperlipaemia in a case of metastatic breast cancer treated by tamoxifen. *Br J Surg* 1987;74:586-7.
48. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Relation between apolipoprotein E phenotype and the changes in lipids during tamoxifen treatment. *Endocrine Journal* 1998;45(2):255-9.
49. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1633-5.
50. Kumaraguruparan R, Subapriya R, Kabalimoorthy J, Nagini S. Antioxidant profile in the circulation of patients with fibroadenoma and adenocarcinoma of the breast. *Clin Biochem* 2002;35(4):275-9.
51. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002;27:181-2,219-22.
52. Guetta V, Lush RM, Figg WD, Waclawiw MA, Cannon RO. Effects of the antiestrogen tamoxifen on low density lipoprotein concentrations and oxidation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1995;76(14):1072-3.

53. Wiseman H, Paganga G, Rice-Evans C, Halliwell B. Protective actions of tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen against oxidative damage to human low density lipoproteins: a mechanism accounting for the cardioprotective action of tamoxifen? *Biochem J* 1993;292:635-8.
54. Thangaraju M, Vijayalakshmi T, Sachdanandam P. Effect of tamoxifen on lipid peroxide and antioxidative system in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer* 1994;74(1):78-82.
55. Portakal O, Ozkaya O, Erden Inal M, Bozan B, Koşan M, Sayek I. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem* 2000;33(4):279-84.
56. Tas F, Hansel H, Belce A, Ilvan S, Argon A, Camlica H ve ark. Oxidative stress in breast cancer. *Med Oncol* 2005;22(1):11-5.
57. Perumal SS, Shanthi P, Sachdanandam P. Combined efficacy of tamoxifen and coenzyme Q10 on the status of lipid peroxidation and antioxidants in DMBA induced breast cancer. *Mol Cell Biochem* 2005;273(1-2):151-60.
58. Polat MF, Taysi S, Gul M, Cikman O, Yılmaz I, Bakan E ve ark. Oxidant/antioxidant status in blood of patients with malignant breast tumour and benign breast disease. *Cell Biochem Funct* 2002;20(4):327-31.
59. Sener DE, Gönenç A, Akinci M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct* 2007;25(4):377-82.
60. Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD, Dakhale GN. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res* 2004;38(1):81-5.

EKLER

Ek 1

T.C.


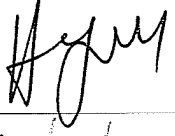
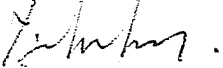
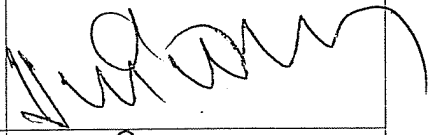
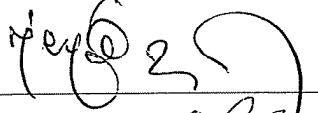
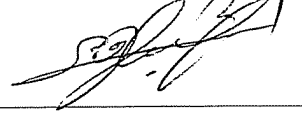

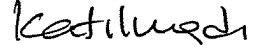
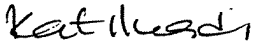
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 06

Karar Tarihi: 12.11.2007

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Erol ÇAKIR'ın yaptığı ve Dr. Koray KODAL'ın tez çalışması olarak planlanan TÜHDYEK-2007/015 protokol nolu "Deneysel olarak oluşturulmuş meme tümöründe Tamoksifen'in lipid ve lipoproteinler üzerine etkisinin incelenmesi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü, araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Başkan	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input checked="" type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	