



**KANSER GELİŞİMİNİN SERUM LİPİD  
KOMPOZİSYONUNA ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI  
ARZU KOÇAK  
DOKTORA TEZİ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI  
Prof. Dr. Şaban TEKİN  
Temmuz - 2015  
Her hakkı saklıdır**

**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**KANSER GELİŞİMİNİN SERUM LİPİD KOMPOZİSYONUNA  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ARZU KOÇAK**

**TOKAT  
Temmuz - 2015**

**Her hakkı saklıdır**

**Bu tez çalışması;**

**Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2013/127 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Arzu KOÇAK tarafından hazırlanan “Kanser Gelişiminin Serum Lipid Kompozisyonuna Etkisinin Araştırılması” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 26 HAZİRAN 2015 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği İle Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman  
Prof. Dr. Şaban TEKİN

Üye  
Prof. Dr. Necmettin YILMAZ  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye  
Prof. Dr. İsa GÖKÇE  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi


Üye  
Yrd. Doç. Dr. Salih ÖKTEN  
Kırıkkale Üniversitesi

Üye  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKTAŞ  
Erzincan Üniversitesi



Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01.07-2015 tarih ve ....25..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

  
Prof. Dr. Mehmet Ali SAKİN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

13.07/2015

## TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

**ARZU KOÇAK**

**8 Temmuz 2015**



## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

### KANSER GELİŞİMİNİN SERUM LİPİD KOMPOZİSYONUNA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ARZU KOÇAK

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ŞABAN TEKİN)

Bu çalışmada kanser gelişiminde serum lipid kompozisyonunda meydana gelen değişimler araştırılarak, erken teşhiste kullanılacak biyomarkerlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla 24 adet Wistar albino türü erkek sıçan kullanılarak, sıçan kanser modeli oluşturulmuştur. Kanser gruplarındaki sıçanlara HT29 ve C6 kanser hücreleri enjekte edilerek tümör gelişimi sağlanmış ve 6 hafta boyunca takip edilmiştir. Tümörsüz Kontrol ve Tümör grubu sıçanlardan alınan serum örneklerindeki fosfolipidler TLC ile, yağ asit kompozisyonu ise GC-FID yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. 6 hafta sonunda kontrol ve kanser gruplarına ait serum fosfolipidleri karşılaştırıldığında; fosfatidilkolin (PC), fosfatidiletanolamin (PE) ve fosfatidilserin (PS) kanser gruplarında daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiş, sfingomiyelin (SM)'de ise önemli bir farklılık bulunmamıştır. Toplam fosfolipid miktarları özellikle HT29 kanser grubunda düşük bulunmuştur. Gruplar serum yağ asitleri bakımından karşılaştırıldığında; doymuş yağ asitlerinden kaprik (KA) ve araşidik (AA, 20:0) asit C6 kanser grubunda yüksek, heneikosanoik (HA, 21:0) ve behenik (BA) asidin kanser gruplarında daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinden palmitoleik asit (PA, 16:1) C6, cis-10-heptadekenoik asit (cHA) HT29 ve nervonik asidin (NA) ise her iki kanser grubunda da düşük seviyelerde olduğu bulunmuştur. Erukik asit (EA, 22:1) ise kanser gruplarında daha yüksek miktarda bulunmuştur. Çoklu doymamış yağ asitlerinden  $\alpha$ -linoleik asit (ALA), cis-5,8,11,14,17-eikosapentaenoik (EPA) ve dihomo- $\gamma$ -linolenik asit (DGLA) HT29, cis-11,14-eikosadienoik asidin (EDA) ise C6 kanser grubunda yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur. Gruplarda, toplam  $\omega$ -6 bakımından farklılık bulunmazken;  $\omega$ -3 yağ asitleri HT29 kanser grubunda daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında farklılık gösteren fosfolipid ve yağ asitlerinin biyomarker olma potansiyeline sahip değerli moleküller oldukları düşünülmektedir.

2015, 115 SAYFA

**ANAHTAR KELİMELER:** Kanser gelişimi, Serum kompozisyonu, Fosfolipidler, Yağ asitleri

## **ABSTRACT**

### **DOCTORATE THESIS**

#### **INVESTIGATING THE EFFECT OF CANCER DEVELOPMENT ON SERUM LIPID COMPOSITION**

**ARZU KOÇAK**

**GAZIOSMANPASA UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE**

**DEPARTMENT OF BIOLOGY**

**(SUPERVISOR:) PROF. DR. ŞABAN TEKİN**

In the present study, changes occurring in cancer development in serum lipid composition have been investigated, and determination of biomarkers which can be used in early diagnosis have been aimed. For this purpose, a rat cancer model was established using 24 Wistar albino male rats. Tumor development was realized through the injection of HT29 and C6 cancer cells into rats and monitored for six weeks. In sera of rats from control group without tumors and rats from tumor group, phospholipids were determined by TLC method, and fatty acid compositions were studied by GC-FID method. At the end of the 6 week period, serum phospholipids belonging to control and cancer groups were compared. Phosphatidylcholine (PC), phosphatidyletanolamine (PE) and phosphatidylserine (PS) were lower in cancer groups, while no significant difference was found for sphingomyelin (SM) ( $p > 0.05$ ). Amounts of total phospholipids were lower in HT29 cancer group. In terms of serum fatty acid, saturated fatty acids capric (KA) and arachidic acids (AA, 20:0) were high in C6 cancer group, whereas heneicosanoic (HA, 21:0) and behenic acids (BA) were low in cancer groups. Of monounsaturated fatty acids, palmitoleic acid (PA, 16:1) was lower in C6, cis-10-heptadecanoic acid (cHA) was lower in HT29, and nervonic acid (NA) was lower in both cancer groups. Erucic acid (EA, 22:1), on the other hand, was found to be high in cancer groups. Of polyunsaturated fatty acids,  $\alpha$ -linoleic acid (ALA), cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic (EPA) and dihomo- $\gamma$ -linolenic acid (DGLA) were high in HT29 cancer group, while cis-11,14-eicosadienoic acid (EDA) was high in C6 cancer group. There was no difference in terms of total  $\omega$ -6, whereas  $\omega$ -3 fatty acids were high in HT29 cancer group. It has been concluded that phospholipid and fatty acids differing among the groups could be valuable molecules having the potential of being biomarkers.

2015, 115 PAGE

**KEYWORDS:** Cancer development, Serum composition, Phospholipids, Fatty acids

## ÖNSÖZ

Kanser biyomarkerları kanserin erken tanısı ve dolayısıyla kanserle mücadelede oldukça önemlidirler. Günümüzde özellikle bazı kanser spesifik proteinler prostat ve meme kanserleri gibi kanser tanısında biyomarker olarak kullanılmaktadır. Lipidler kanser gibi bazı hastalıklarla ilişkili önemli faktörlerden olmalarına rağmen, bunların kanser biyomarkeri olarak kullanımına yönelik araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu çalışmada sıçan modelinde kanser gelişimi esnasında serum lipid (fosfolipid ve yağ asitleri) kompozisyonunda meydana gelen değişimler ve bunlardan kanser biyomarkeri olma potansiyelleri araştırılmıştır. Bu ve gelecekte yapılacak çalışmalarla bazı lipid veya ilişkili metabolitlerin kanser biyomarkeri olarak kullanılması ve bu sayede bilime, insanlığa ve ülke ekonomisine büyük bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Doktora çalışmam boyunca yol göstericiliği ve desteği için danışmanım Prof. Dr. Şaban TEKİN'e, çalışmamın her aşamasında gösterdiği sabır, verdiği destek ve tezime katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Necmettin YILMAZ'a, istatistiksel analizlerdeki yardımları için değerli hocam Doç. Dr. Metin SEZER'e, tez çalışmalarına önerileri ile katkıda bulunan jüri üyeleri ve değerli hocalarım Prof. Dr. İsa GÖKÇE, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Salih ÖKTEN'e ve yine tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Galip BAKIR'a teşekkür ederim. Ayrıca desteklerinden dolayı; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi'ne (DETAB), Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığına (Proje No: 2013/127) ve Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Bitki Araştırma Laboratuvarı (BALAB) personeline ve arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Yoğun çalışma gerektiren eğitimim ve öğretimim sürecinde göstermiş oldukları sabır ve destek için canımdan çok sevdiğim; "ANNEM'e ve ABLAM'a" ve okula başladığım ilk günden beri yanımda olan ve yanımda olabilseydi bugüne kadar aynı heyecanla kalbi atacak olan rahmetli BABAM'a yürekten teşekkür ederim...CANIM BABACIĞIM BABALAR GÜNÜN KUTLU OLSUN, TEZİMİ SANA ATFEDİYORUM...

**ARZU KOÇAK**

**8 Temmuz 2015**

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÇİZELGE LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ/KURAMSAL TEMELLER/GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kanser Tanımı .....	3
2.2. Tıp Tarihinde Kanser .....	3
2.3. Kanser Araştırmalarında Omik Yaklaşımlar .....	5
2.3.1. Transkriptomik.....	6
2.3.2. Proteomik.....	7
2.3.3. Metabolomik .....	8
2.3.4. Lipidomik.....	9
2.4. Kanser Biyomarkerleri (Biyobelirteçleri).....	16
2.4.1. Kanser biyomarkerlerinin moleküler yapılarına göre sınıflandırılması.....	18
2.4.1.1. Protein, enzim, hormon, karbonhidrat, resöptör ve diğer molekül yapı belirteçler .....	18
2.4.1.2. Lipid yapı belirteçler .....	22
2.4.1.2.1. Yağ asitleri kompozisyonundaki değişimler.....	23
2.4.1.2.1.1. Doymuş yağ asidi kompozisyonundaki değişimler .....	25
2.4.1.2.1.2. Tekli doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler.....	26
2.4.1.2.1.3. Çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler .....	27
2.4.1.2.2. Fosfolipid kompozisyonundaki değişimler.....	30
2.4.1.2.2.1. Fosfatidilkolin profilindeki değişiklikler .....	30
2.4.1.2.2.2. Fosfatidiletanolamin profilindeki değişiklikler .....	33
2.4.1.2.2.3. Fosfatidilserin profilindeki değişiklikler .....	34

2.4.1.2.2.4. Sifingomiyelin profilindeki değişiklikler.....	35
2.4.1.3. Genetik yapılı belirteçler .....	36
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>43</b>
3.1. Materyal .....	43
3.1.1. Kullanılan cihazlar .....	43
3.1.2. Kullanılan kimyasallar .....	44
3.1.3. Kullanılan sarf malzemeler .....	45
3.1.4. Hayvan materyali .....	46
3.1.5. Hücre hatları .....	46
3.1.6. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanması .....	47
3.2. Yöntem.....	48
3.2.1. Grupların oluşturulması .....	48
3.2.2. Hücre kültürü .....	49
3.2.3. Sıçanlarda tümör oluşturulması .....	50
3.2.4. Kan örneklerinin alınması.....	52
3.2.5. Serum lipit ekstralarının hazırlanması .....	52
3.2.6. Serum fosfolipitlerinin ince tabaka kromatografisi ile belirlenmesi .....	53
3.2.7. Fosfolipid miktarlarının belirlenmesi .....	54
3.2.8. Serum yağ asitlerinin gaz kromatografisi ile belirlenmesi .....	55
3.3. İstatistiksel Analiz.....	56
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>57</b>
4.1. Fosfolipid Kompozisyonundaki Değişimler .....	57
4.2. Yağ Asitleri Kompozisyonundaki Değişimler.....	62
4.2.1. Doymuş yağ asidi kompozisyonundaki değişimler .....	62
4.2.2. Tekli doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler.....	64
4.2.3. Çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler .....	67
<b>5. SONUÇ .....</b>	<b>75</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>78</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>115</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
C	Karbon
c	Cis
°C	Santigrat derece
ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
CH <sub>2</sub>	Metilen
CH <sub>3</sub>	Metil
cm	Santimetre
COOH	Karboksil
Da	Dalton
dk	Dakika
g	Merkezkaç kuvvet
gr	Gram
kg	Kilogram
KOH	Potasyum hidroksit
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
N	Azot
n	Omega
NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum bikarbonat
nm	Nanometre
p	Önemlilik değeri
Rpm	Dakikadaki devir sayısı
t	Trans
w	Ağırlık
v	Hacim

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
-----------------	-----------------

$\mu$ l	Mikrolitre
$\mu$ g	Mikrogram
$\omega$	Omega
$\Delta$	Delta
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
%	Yüzde

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
--------------------	-----------------

A	Adenin
AA (20:0)	Araşidik asit
ACA	asetil-CoA karboksilaz
ACP	Asit fosfataz
ACSLs	açıl-CoA sentetazlar
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AFP	Alfafetoprotein
ALA	$\alpha$ -linoleik asit
ALP	Alkali fosfataz
APC	Adenomatöz polipozis koli
Arg	Arginin
ATTC	American type of cell culture
BA	Behenik asit
BRCA1	Breast cancer gene 1
BRCA2	Breast cancer gene2
CA	Kanser antijen
CD4	Cluster of differentiation 4
CDH13	Cadherin 13

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
CEA	Karsinoembriyojenik antijen
cHA	cis-10-heptadekanoik asit
CK	Kreatin kinaz
COX	Siklooksijenaz
cPA	cis-10-pentadekanoik asit
C6	Glioma (sıçan) kanser hücre hattı
DAG	Diaçilgliserol
DAPK	Death-associated protein kinase
DGLA	Dihomo- $\gamma$ -linolenik asit (cis-8,11,14-eikosatrienoik asit)
DHA	Dokosahekzaenoik asit
DMEM	Dulbecco's modified eagles medium, high glucose
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPBS	Dulbecco's phosphate buffered saline
DU-PAN-2	Sialylated carbohydrate antigen DU-PAN-2
D5D	$\Delta$ -5-Desaturaz
D6D	$\Delta$ -6-Desaturaz
D9D	$\Delta$ -9-Desaturaz
EA (18:1)	Elaidik asit
EA (22:1)	Erukik asit
EDA	cis-11,14-eikosadienoik asit
EPA	Eikosapentaenoik asit (cis-5,8,11,14,17-eikosapentaenoik)
ER	Östrojen reseptör
ESR1	Östrojen reseptör 1
EYA	Esansiyel yağ asitleri
FAP	Familyal adenomatöz polipozis koli
FAS	Yağ asit sentaz
FBS	Fetal bovine serum
FID	Alev iyonizasyon dedektörü
G	Guanin
GC	Gaz kromatografisi

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
GLA	$\gamma$ -linolenik asit
GSTP1	Glutasyon s transferaz P-1
HA (17:0)	Heptadekanoik asit
HA (21:0)	Heneikosanoik asit
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HER-2	İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
His	Histidin
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijeni
hMLH1	Human mutL homolog 1
H-ras	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HT29	Kolon kanser hücre hattı
IgA	İmmünoglobülin A
Ip	İntraperitoneal
IP <sub>3</sub>	Inositol 1,4,5,-trifosfat
IRE-1	İmmünoreaktif elastaz-1
KA	Kaprik asit
K-ras	Kirsten sıçan sarkomu
LA (12:0)	Laurik asit
LA (24:0)	Lignocerik asit
LA (18:2t)	Linolelaidik asit
LA (18:2c)	Linoleik asit
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LPA	Lizofosfatidikasit
LPC	Lizofosfatidilkolin
LT	Lökotrien
MA	Miristik asit
miR	MikroRNA
miRNA	MikroRNA

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
MLH1	MutL homolog 1
M.Ö	Milattan önce
mRNA	Messenger RNA
MSH2	MutS homolog 2
MSH6	MutS homolog 2
NA	Nervonik asit
NF1	Nörofibromatoz tip 1
NF2	Nörofibromatoz tip 2
NMR	Nükleer manyetik rezonans
N-ras	Nöroblastoma RAS viral onkogen homolog
NSE	Nöron spesifik enoloaz
OA	Oleik asit
O <sup>6</sup> -MGMT	O6-metilguanin DNA metiltransferaz
PA (15:0)	Pentadekanoik asit
PA (16:0)	Palmitik asit
PA (16:1)	Palmitoleik asit
PC	Fosfatidilkolin
PE	Fosfatidiletanolamin
PenStrep	Penisilin-Streptomisin
PG	Prostaglandin
PI	Fosfatidilinositol
PMS2	Postmeiotic segregation increased 2
PR	Progesteron reseptör
PS	Fosfatidilserin
PSA	Prostat spesifik antijen
RAR-beta	Retinoik asit reseptör beta
Rb	Retinoblastoma
RB1	Retinoblastoma 1
RNA	Ribonükleik asit

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
SA	Stearik asit
SCD	Stearoyl-CoA desaturase
SiRNA	Small interfering RNA
SM	Sfingomiyelin
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
SPAN-1	Sialilatlı karbonhidrat antijen-1
TA (13:0)	Tridekanoik asit
TA (23:0)	Trikosanoik asit
Tg	Tiroglobülin
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
THBS1	Thrombospondin 1
TIMP3	TIMP metallopeptidaz inhibitör 3
TLC	İnce tabaka kromatografi
TPA	Doku polipeptid antijen
TP53	Tümör protein P53
TX	Tromboksan
VHL	Von Hippel-Lindau sendromu
$\beta_2$ M	Beta-2 mikroglobulin
$\beta$ -hCG	Human koriyonik gonadotropin hormonu

## ŞEKİL LİSTESİ

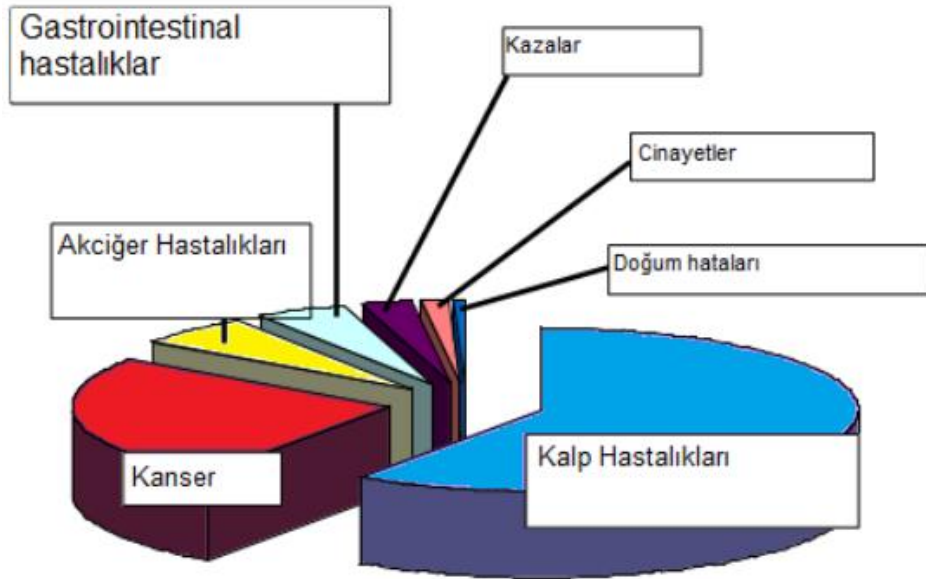
<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Sık rastlanan hastalıklar ve ölüm sebepleri .....	1
Şekil 2.1. Omik teknolojilerinin sınıflandırılması .....	5
Şekil 2.2. Omik teknolojilerinin çalışma prensibi .....	6
Şekil 2.3. Geleneksel biyokimya ile proteomik çalışmaların karşılaştırılması.....	7
Şekil 2.4. Aynı genom, farklı proteom .....	8
Şekil 2.5. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin yapısı.....	11
Şekil 2.6. Tekli doymamış yağ asidi.....	12
Şekil 2.7. Çoklu doymamış yağ asidi .....	13
Şekil 2.8. Omega adlandırma sistemi .....	13
Şekil 2.9. $\omega$ -3 ve $\omega$ -6 yağ asitlerinin metabolizması .....	14
Şekil 2.10. PC'nin yapısı.....	31
Şekil 2.11. PE'nin yapısı .....	33
Şekil 2.12. PS'nin yapısı .....	34
Şekil 2.13. SM'nin yapısı .....	35
Şekil 3.1. Tümör oluşum aşamaları. ....	51
Şekil 3.2. Dokuların görüntüleri .....	51
Şekil 3.3. Tam kandan serumun ayrılması.....	52
Şekil 3.4. Standart fosfor miktarlarına ait grafik .....	54
Şekil 3.5. Standart yağ asitlerinin kromatogramı .....	56
Şekil 3.6. Grupların 6 hafta sonundaki kromatogramları .....	56

## ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. $\omega$ -3 ve $\omega$ -6 kökenli yağ asitlerinin metabolik ürünleri .....	15
Çizelge 2.2. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi .....	17
Çizelge 2.3. Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması.....	18
Çizelge 2.4. Tümör markeri olarak genlerin kullanımı .....	37
Çizelge 2.5. Tümör belirteci olarak onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'lar .....	39
Çizelge 2.6. Kanserde metillendiği gösterilmiş genlerden bazıları .....	41
Çizelge 3.1. Gaz kromatografi analizlerinde kullanılan fırın programı.....	55
Çizelge 4.1. Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum fosfolipid miktarlarına ( $\mu$ g/ml) ait ortalamalar $\pm$ standart sapmalar ve (gözlem sayıları) .....	57
Çizelge 4.2. Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum doymuş yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar $\pm$ standart sapmalar ve (gözlem sayıları) .....	62
Çizelge 4.3. Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum tekli doymamış yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar $\pm$ standart sapmalar ve (gözlem sayıları) .....	65
Çizelge 4.4. Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum çoklu doymamış yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar $\pm$ standart sapmalar ve (gözlem sayıları) .....	67

## 1. GİRİŞ

Kanser; sık görülmesi, ölüm oranının yüksek olması, tedavisinin maliyeti, süresi ve yan etkileri nedeniyle geçmişten günümüze en önemli sağlık sorunlarından birisidir (Parkin ve ark., 2005). Yapılan istatistiksel çalışmalar hastalığın; toplumun yaklaşık üçte birinden fazlasında görüldüğünü, tedavilerinin sağlık harcamalarının yüzde onundan fazlasını oluşturduğunu ve ölümlerin de yüzde yirmisinden fazlasından sorumlu olduğunu göstermiştir (Nussbaum ve ark., 2005; Özcan, 2009). Diğer ülkelerde olduğu gibi Türkiye’de de insidans ve ölümler arasındaki ilişki ise tam olarak bilinmemekle beraber; kansere bağlı ölümler kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Şekil 1.1) (İzmirli ve ark., 2007; Ruddon, 2007; Tuncer ve ark., 2009). Gelecekte de bu oranların daha da artacağı tahmin edilmektedir (Cho, 2007).



**Şekil 1. 1.** Sık rastlanan hastalıklar ve ölüm sebepleri (Ruddon, 2007)

Uzmanlar yıllardan beri kanserin erken teşhisini yapabilmek amacıyla ideal tümör biyobelirteçlerini (biyomarkerları) aramaktadırlar. Ancak bugüne kadar belirlenen biyomarkerler yetersiz sayıda olmakla birlikte özel ve pahalı teknikler gerektirmektedir.

Ayrıca bunların bir kısmı yanlış pozitif veya negatif sonuçlar da verebilmektedir. Dolayısıyla günümüzde kanser tanısında kullanılabilir yeni, daha kullanışlı ve universal biyomarkere ihtiyaç duyulmaktadır (Karataş, 2010).

Literatürde kanserli hastaların serum lipid profillerinin sağlıklı bireylerinkinden farklı olduğuna dair kanıtlar bulunmakla beraber, lipid metabolizmasının hastalık sürecindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Chi ve ark., 2014). Dolayısıyla sağlıklı ve tümörlü hücrelerde yapılacak karşılaştırmalar sonucunda yeni biyomarkerlerin belirlenme ihtimalinin kuvvetli olduğu düşünülmektedir. Yeni belirlenecek biyomarkerler hastalığın tanısını kolaylaştıracağından, kanserle mücadelede başarı sağlanmasına katkı sağlayacağı şüphesizdir.

Bu çalışmada, kanserin oluşum ve gelişim mekanizması ile ilgili yapılan başka çalışmaların da ışığı altında, kanser tanısında kullanılabilir yeni kanser biyomarkerlerini belirlemek amacıyla sıçanlarda tümör gelişimine bağlı olarak serum fosfolipid ve yağ asidi kompozisyonlarında meydana gelen değişiklikler araştırılmıştır. Bu amaçla Wistar albino türü erkek sıçanlara, beyin tümör glioma (C6) ve kolon karsinoma (HT29) hücreleri enjekte edilerek sıçanlarda tümör gelişimi sağlanmıştır. Öncelikle kontrol ve tümör grubu sıçanların kan serumlarından lipid ekstraksiyonu yapıldıktan sonra fosfolipidler ince tabaka kromatografisi (Thin Layer Chromatography-TLC), yağasitleri de gaz kromatografisi (GC-FID) ile karşılaştırılmıştır. Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında araştırma sonuçlarında bazı benzerlik ve farklılıklar görülmüş olup; sonuçlar, yeni çalışmalarla desteklenmesi halinde kanser tanısında kullanılabilir yeni biyomarkerlerin belirlenmesi ihtimalinin kuvvetli olduğunu göstermektedir.

## **2. KAYNAK ÖZETLERİ/KURAMSAL TEMELLER/GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kanserin Tanımı**

Kanser, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle, bir hücrenin kontrolsüz olarak çoğalmaya başlaması olayıdır. Kanser hücrelerinin esas özelliği “kontrolsüz çoğalma” olmakla birlikte, başka biyolojik karakteristikleri de vardır. Bunlar arasında hücre kültürlerinde kontakt inhibisyonundan kaçabilme, bölünebilmek için dış uyarılara gereksinim göstermeme, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçabilme, anjiyogenezi uyarabilme ve metastaz yapabilme gibi özellikler sayılabilir (Çefle, 2009; Pinto ve ark., 2014).

Kanser uzun zamanlı süreçte gelişen bir hastalık olup, erken evrelerde teşhis edilmesi tedavisinde kolaylıklar sağlamaktadır (Auyang, 2006; Oylar ve Tekin, 2011; Sefer, 2011). Ancak gerek kanserin belirsiz etyopatolojisi bulunan progresif bir hastalık olması, gerekse kanser tiplerindeki heterojenlik tanı ve tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Öyle ki tıp tarihinde hiçbir hastalık kanser kadar araştırmalara konu olmamasına rağmen kesin bir tanı ve tedavi yöntemi hala bulunamamıştır (Busch, 1979; Verimli, 1996; Weaver ve Hedrick, 1997; Ölgen ve ark., 2002; Öztürk, 2011; Tessitore ve ark., 2013). Bu sebeple uzmanlar kanserin erken teşhisini yapabilmek amacıyla ideal tümör belirteçleri aramaktadırlar (Karataş, 2010). Her geçen gün gelişen moleküler teknolojiler ise, kanser ve genler arasındaki bilinmeyenlere ışık tutmakta, hastalığın erken tanısında ve tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır (Tamkovich ve ark., 2014).

### **2.2. Tıp Tarihinde Kanser**

Kanser araştırmalarının başlangıcı M.Ö.15. yüzyıla kadar dayanmakta olup, malign tümörlerle ilgili tanımlara ilk olarak mısır papirüslerinde rastlanılmıştır. Antik döneme ait Yunan tıbbi kayıtlarında ve Galen'in çalışmalarında ise birçok kanser olgusuna rastlanmakla birlikte, bunların ne tür tümörler olduğuna karar vermek çoğu kez olanaksız olmuştur. “Kanser” terimini ilk defa Hipokrat M.Ö. 460'da organizmanın şifa bulmayan yeni yapılanmaları için kullanmış, ilk bilimsel mikroskobik incelemeyi

Marcello Malpighi 1628-1694 yılları arasında yapmıştır. Günümüzde bilinen birçok kanser türünü ise Morgagni (1682-1771) tanımlayarak primer tümörleri sekonder tümörlerden ayırmıştır. 19. yüzyıla gelindiğinde kanser oluşumunda önemli bilgiler kazandıran araştırmaların yanı sıra artık kanserin kalıtsal boyutu da araştırılmaya başlanmıştır (Bettmann, 1956; Sigerist, 1960; Yener, 1973; Atıcı, 2007).

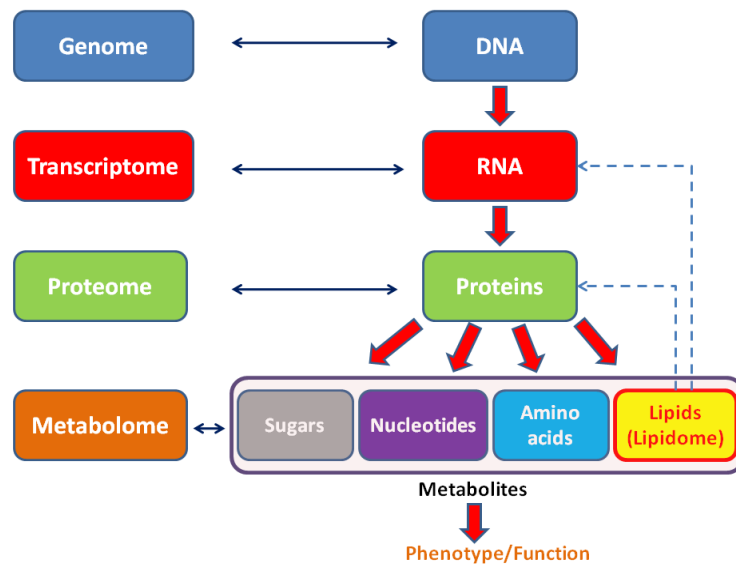
Modern zamanların kanserle ilgili en önemli devrimlerinden biri ise yapılan genomik çalışmalar olmuştur. Bu anlamda atılan en önemli adım "İnsan Genom Projesi" olup, tıp tarihinde çığır açmıştır (Erdemir ve Uysal, 2010). İnsan genom dizilimini belirlemek amacıyla 1990 yılında başlatılan ve 2003 yılında tamamlanan proje ile insan vücudunda bulunan 30 000 civarındaki genden % 99,9'unun tüm bireylerde aynı, % 0,1'inin ise farklı olduğu ortaya çıkmıştır (Venter, 2003). Bu % 0,1'lik farkın nedeni ise SNP (Single Nucleotide Polymorphism) tek nükleotid polimorfizimleridir. Bunlar DNA dizisindeki bir bazın yerini başka bir bazın alması sonucunda ortaya çıkan değişiklikler olup, 1000 bazda bir görülebilmekte ve çevreye verilen yanıtların farklı olmasını sağlamaktadır. Böylece gerek fenotipik farklılıkların (göz rengi, boy, kilo vb.) gerekse kanserin de dahil olduğu pek çok hastalığa ya da ilaca karşı bireylerin duyarlılık göstermesinin sebebi belirlenebilmiştir (Wang ve ark., 1998; Bren, 2005; Kauwell, 2005; Coşkun, 2007; Özkara; 2008).

DNA'daki bazların diziliş sırasının belirlenmesi (yapısal genomik); doğuştan var olan yeteneklerimiz ile bazı davranış ve hastalıklara yatkınlığımızın bilinmesini sağlamakta ama genlerin fonksiyonları ve proteinlerdeki değişiklikler hakkında bilgi vermemektedir (Tyers ve Mann, 2003; Sarwal ve Alemi, 2005; Başaran ve ark., 2010; Mishra, 2010). Oysaki proteinler bir yandan yapısal öğeler olarak hücrelerde yer alırken diğer yandan da enzimler olarak tüm hücre metabolizmasını yürütmekte ve hücre fonksiyonlarını düzenlemektedir. Bu sebeple hücrelerin anlaşılması için, proteinlerinin yapı ve işlevlerinin belirlenmesi ve değişik koşullarda nasıl farklılaştıklarının anlaşılması gerekir (Kocagöz, 2009). Dolayısıyla da organizmanın genleri hangi oranda kullandığı, karşılaşacağı durumlara hangilerini kullanarak yanıt verdiği, hangi genlerin eksprese edilerek proteinlere dönüştürüldüğü, hücrede buldukları yerler ve göreceli miktarlarının anlaşılması için genlerin yapıları haricinde fonksiyonel ürünlerine de bakmak gerekir ki bu da genomik verilerin post-genomik çalışmalarla desteklenmesi

demektir. Bu sebeple de kanser araştırmalarında biyolojik bir sistem dâhilinde işleyen farklı çalışma alanlarına ihtiyaç doğmuştur (Marti ve ark., 2002; Aebersold ve Mann, 2003; Chua ve ark., 2004; Moore ve Weeks, 2011; Bal ve Budak, 2013).

### 2.3. Kanser Araştırmalarında Omik Yaklaşımlar

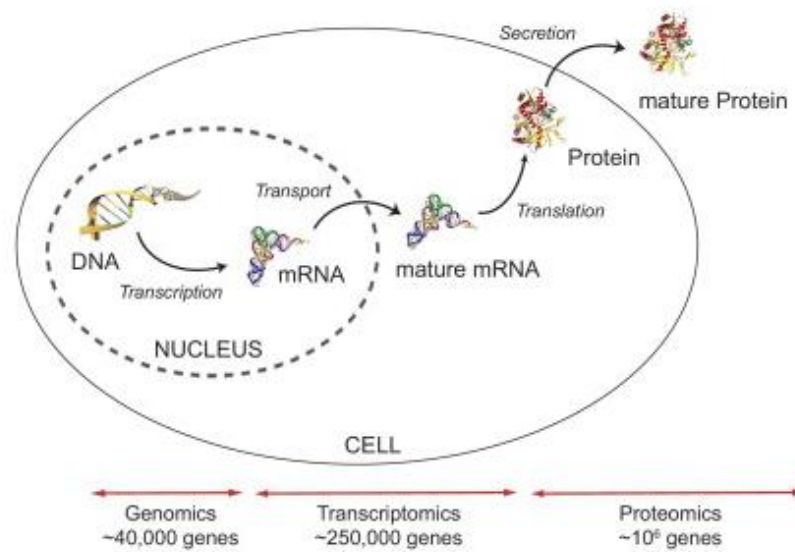
“Omik” terimi, 1920 yılında Hans Winkler’in genome kelimesini keşfinden sonra, Yunanca “ome” son ekinden türetilerek 1986 yılında Thomas H. Roderick tarafından ilk kez “genomik” olarak ortaya çıkmış ve 2000’li yıllara doğru proteomik, transkriptomik, metabolomik gibi birçok alana yayılmıştır. Günüümüzde ise artık kendi adıyla yani “omik teknolojileri” olarak anılan ve sonuna eklendiği kelimeye bütünlük anlamı kazandıran farklı bir bilim dalı haline gelmiştir (Sauer ve ark., 2007; Yadav, 2007; Ünver ve Emre, 2008; Baraldi ve ark., 2009). Farklı başlıklar altında incelense de aslında tüm omik teknolojileri birbiriyle son derece sistemli bir bağlantı içerisinde olup; genler, proteinler ve lipitleri de kapsayan tüm metabolitler arasındaki karmaşık ilişkiyi açıkça ortaya koymaktadır (şekil 2.1). Çünkü sonuçta bilindiği üzere insanlar farklıdır dolayısıyla her insanın kanseri de farklı olacaktır. Omik teknolojileri ise bireyler arasındaki bu farklılıkları bugün moleküler düzeyde saptanabilir hale getirmektedir (Baskın, 2011).



şekil 2.1. Omik teknolojilerinin sınıflandırılması (Anonim 2014a)

### 2.3.1. Transkriptomik

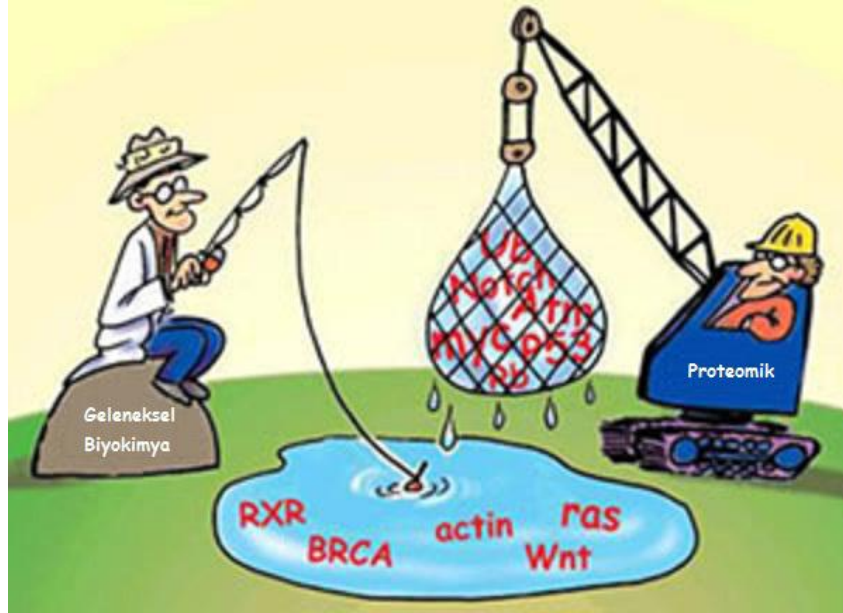
DNA'dan proteine giden yolda DNA, taşıdığı bilgileri mRNA'ya aktararak sadece bir kalıp olarak görev yapmakta; proteinler ise bu mRNA'lar üzerinden sentezlenmektedir. Yani DNA, mRNA'yı kullanarak fonksiyonunu gösterebilmektedir (Daniel ve Wenzel, 2006; Soysal ve Tosun, 2013). Bu sebeple de genomik çalışmaları, transkriptomik çalışmalar takip eder (Şekil 2.2). Ancak transkriptomik (fonksiyonel genomik), belli bir zamanda, bir hücre veya dokudaki mRNA'ların tümünü inceleyen bir bilim dalı olup, proteinlerin hücre içindeki düzeyleri hakkında sadece kabaca bilgi verebilmektedir (Mutch ve ark., 2005; Elaine ve ark., 2006; Marco ve Bennik, 2007; Kocagöz, 2009). Çünkü mRNA'lar, her zaman proteinlere çevrilmediğinden; bunların düzeyleri ile kodlanmış proteinlerin miktarları arasında doğrusal bir ilişki bulunmaz. Bu sebeple de kanser anındaki ve fizyolojik süreçteki mRNA'ların karşılaştırılmasıyla aktifleşen genleri belirlemek mümkün olsa da bu genlerin hangi oranda kullanıldığına dair kesin bir bilgi edinilemez (Anderson ve Anderson, 1998; Chen ve ark., 2002; Srinivas ve ark., 2002; Greenbaum ve ark., 2003; Del Boccio ve Urbani, 2005; Yıldırım ve ark., 2008). Dolayısıyla transkriptomik çalışmaların, proteinler hakkında daha ayrıntılı bilgi veren, proteomik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (Kumar ve Sarin, 2009; Tuñón ve ark., 2010).



Şekil 2.2. Omik teknolojilerinin çalışma prensibi (Tuñón ve ark., 2010)

### 2.3.2. Proteomik

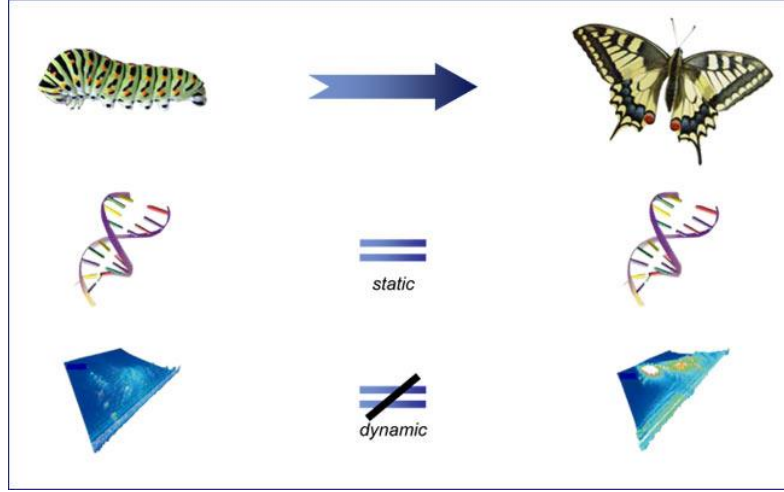
Proteomik, belli bir zamanda, örneğin kanser hastalığı sırasındaki belli bir hücre veya dokuda genom tarafından sentezlenen toplam proteinlerin yani proteomun, yapı ve işlevlerini inceleyen bir bilim dalı olup; proteinlerle ilgili tüm bilgiyi ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır (Wilkins ve ark., 1996; Celis ve Gromour, 2003; Tyers ve Mann, 2003; Marko-Varga, 2004; Carbonaro, 2008). Bunu yaparken ise geleneksel biyokimyasal yöntemlerden farklı olarak (Şekil 2.3), bir defada çok fazla proteinin (proteom) çalışılabilmesine olanak sağlar (Bal ve Budak, 2013).



Şekil 2.3. Geleneksel biyokimya ile proteomik çalışmaların karşılaştırılması (Bal ve Budak, 2013)

Proteomik çalışmalar, genomik ve transkriptomik çalışmalara nazaran hem daha karmaşık hem de daha dinamiktir. Çünkü farklı canlılarda değişmekle birlikte örneğin bir insanın hücresinde yaklaşık 100 000 çeşit protein bulunmakta ve bu proteinler, hücrenin tipine ve fizyolojik durumuna göre değişim göstermektedir (Amiour ve Merlino, 2002; Srinivas ve ark., 2002; Aebersold ve Mann, 2003; Coşkun, 2007; Jian-Zhong ve Yan-Bo, 2008; Xiao ve ark., 2008; Budak ve Dönmez, 2012). Bu bilgiler ışığında genomları aynı olan bir organizmanın farklı zaman ve mekânlardaki değişen

görüntülerini proteomdaki değişimlere bağlamak mümkündür (Şekil 2.4). Ancak klinik fenotipi belirleyen bilgiler, hücrede oluşan metabolitlerde bulunduğundan sadece bu araştırmalardan elde edilen bilgiler de yine hastalıkların önlenmesinde, teşhisinde ve tedavisinde yeterli olmamaktadır. Bu sebeple tüm metabolizmayı inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur (Bren, 2005).



Şekil 2.4. Aynı genom, farklı proteom (Anonim 2014b)

### 2.3.3. Metabolomik

Metabolitler, çeşitli reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan, belirli bir biyokimyasal reaksiyona özgü ürünler olup, 1500 Da'dan küçük moleküllerdir. Peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipidler, steroidler, alkaloidler, ilaçlar ile birlikte hücre ya da organizma tarafından sentezlenen, kullanılan veya sindirilen diğer kimyasal maddeler bu grubun içerisinde yer almaktadır. Sayılarına ilişkin net bir bilgi bulunmayıp, insanlarda en az iki-üç bin, en fazla yirmi bin metabolitin olabileceği tahmin edilmektedir. Metabolitlerin organizmadaki toplamlarına metabolom, bunları inceleyen omik teknolojisine ise metabolomik adı verilmektedir (Dettmer ve Hammock, 2004; Doherty ve ark., 2004; Bren; 2005; Goodacre, 2005; Daniel ve Wenzel, 2006; Griffiths ve ark., 2007; Carbonaro, 2008; Wishart, 2008; Jacobs ve ark., 2009; Wheelock ve ark., 2009; Başaran ve ark., 2010; Wickramasekara ve ark., 2013). Transkriptom ve proteom gibi

metabolom da hücrel fonksiyonlara bağımlı olup her bir metabolitin seviyesi hücre, doku ya da organizmanın fizyolojik, gelişimsel ve patolojik durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin beyin tümörlerinde yapılan metabolomik çalışmalarda, farklı beyin kanserlerinde farklı metabolitlerin yükseldiği bulunmuştur. Ancak diğerlerinden farklı olarak metabolomdaki değişiklikler organizmanın hem hastalığa hem de genetik ve çevresel değişikliklere verdiği en son yanıttır. Bu sebeple de metabolomik hücrenin veya dokunun fenotipini tanımlamaktadır. Dolayısıyla genomik, transkriptomik ve proteomik “ne olabileceğinin” metabolomik ise “gerçekte ne olduğunun” bilgisini vermektedir. Bu nedenle, metabolomik hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntem olup; analizler tümör dokusunun yanı sıra serum, idrar, beyin omurilik sıvısı, plazma, tükürük gibi çeşitli vücut sıvılarında da yapılabilmektedir (Schmidt, 2004; Denkert ve ark., 2006; Coşkun, 2007; Griffin ve Kauppinen, 2007; Griffin ve Salek, 2007; Villas-Bôas, 2007; Özkara, 2008; Baraldi ve ark., 2009; Vander ve ark., 2009; Kurban ve Mehmetoğlu, 2010; Seyfried ve Shelton, 2010; Nagrath ve ark., 2011; Nishiumi ve ark., 2012; Beget, 2013; Çelebier, 2014).

### **2.3.4. Lipidomik**

#### Lipidomik teknolojisinde kullanılan fosfolipidlerin yapısı

Hücre zarları ve lipoproteinlerin yapı taşı olan fosfolipitler, hücre membranlarının temel elamanı olmakla birlikte; PI (fosfatidilinositol), seramid, lizofosfatidik asit (LPA) gibi sinyal molekülleri ile diaçilgliserol (DAG) ve inositol 1,4,5,-trifosfat (IP<sub>3</sub>) gibi ikinci mesajcı moleküllerin öncülü olarak da hizmet etmektedirler. Dolayısıyla fosfolipitlerin bu özellikleri bakımından ligand ve reseptör olarak tanıyıcı, sinyal iletiminde ikinci haberci ve önemli biyolojik aktivitesi olan bileşiklerin öncülü olarak görev yaptıkları söylenebilir. Bu özelliklerin yanı sıra enzim aktivasyonunda, hücre içi kolesterolün yönlendirilmesinde, yağ açıl komponentleri olarak enerji depolamada, bağışıklık sistemini düzenlemede ve hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz gibi hücrel faaliyetlerde de önemli rollere sahiptirler. Ayrıca yapılan çalışmalar okside fosfolipitlerin biyolojik olarak aktif olduklarını ve inflamasyon ile ilgili genlerin ifadesini etkilediklerini göstermektedir (Brouwers ve ark., 1999; Freitas, 1999; Cui ve Houweling, 2002; Hartwich ve ark., 2002; Kadl ve ark., 2002; Merill ve Sandhoff,

2002; Cole ve ark., 2003; Onat ve ark., 2004; Sanden, 2004; Wright ve ark., 2004; Wymann ve Schneider, 2008; van Meer ve de Kroon, 2011).

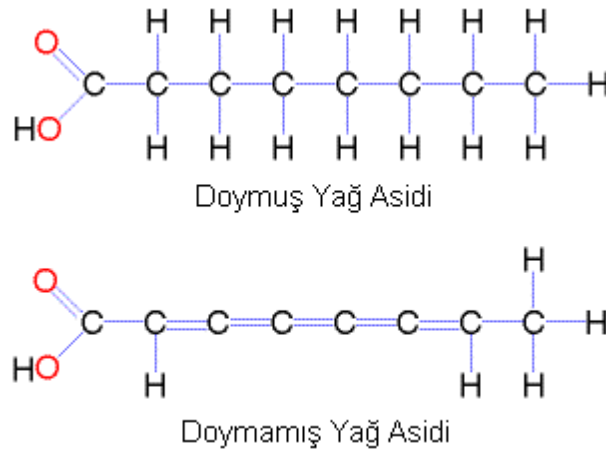
Hücresel membranlar açıl grupları ve polar baş gruplarındaki varyasyondan dolayı fosfolipit türlerinin çeşitlilik gösteren bir kompozisyonu olup; hücrelerin tiplerine ve işlevlerine göre fosfatidilkolin=lesitin (PC), fosfatidiletanolamin=sefalin (PE), fosfatidilserin (PS), PI ve sfingomiyelin (SM) gibi farklı fosfolipitler içermektedir. Bu fosfolipitlerin miktarı, hücreden hücreye değişmekle birlikte PC, toplam fosfolipit kütlelerinin % 50'sini oluşturarak hücre membranında en çok bulunan fosfolipit olmaktadır. Bu bakımdan PC hücre ve organ bütünlüğünü sağlamada önemli bir yapısal role sahiptir. SM'ler ise en değişken grubu oluşturmakla beraber, genel olarak PC'i sırasıyla; PE, PS, PI ve SM izlemektedir (Jones ve ark., 1992; Sanden, 2004).

Bununla birlikte zarın iç ve dış tabakasında fosfolipitlerin yerleşimleri de farklılık göstermektedir. PC ve SM genellikle zarın dış yüzeyinde bulunurken, PS ve PE iç yüzeyinde bulunmaktadır. Dolayısıyla genel olarak hücre membranının özellikleri bu komponent fosfolipit türleri tarafından belirlenmekle beraber yağ asitleriyle de sıkı bir ilişkisi bulunmaktadır (Stubbs ve Smith, 1984; Cullis ve ark., 1996; Coşkun, 2011).

#### Lipidomik teknolojisinde kullanılan yağ asitlerinin yapısı

Fosfolipitler de dahil olmak üzere tüm lipitlerin temel yapı taşlarına "yağ asitleri" adı verilmekte olup; lipitler içerdikleri bu yağ asitleri ile birbirinden farklılaşırlar. Yağ asidi metabolizması; hücre sinyali, enerji işleme ve membran akışkanlığı gibi hücre çoğalması ve ölümü üzerinde etkili olan birçok hücresel yolakta rol oynayan anahtar bir süreçtir. Bununla birlikte yağ asitlerinin eikosanoid ve sitokin üretimini etkileyerek inflammatör tepkileri de değiştirdiği ve tümör oluşumuna katkıda buldukları düşünülmektedir. Ayrıca bu süreçte yağ asitleri fosfolipit sentezinde de rol oynamaktadır. Bu bakımdan membranların yağ asidi kompozisyonları değiştirilerek hücrelerin özellikleri de değiştirilebilir (Faergeman ve Knudsen, 1997; Meng ve ark., 1999; Cao ve ark., 2000; Tang ve ark., 2002; Heimerl ve ark., 2006; Kuhajda, 2006; Liu ve ark., 2006; Menendez ve Lupu, 2007; Hilvo ve ark., 2011; Macásek ve ark., 2012; Currie ve ark., 2013; Jurczyszyn ve ark., 2014).

Yağ asitleri karbon (C) sayılarına göre kısa (C2-4), orta (C6-10), uzun (C12-20) ve çok uzun zincirli (C>22) olarak isimlendirilmekle beraber, yapılarında çift bağ içerip içermemeleri bakımından da doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki sınıfa ayrılmaktadırlar. Buna göre Şekil 2.5'te de görüldüğü gibi içerisinde çift bağ bulunmuyorsa "doymuş", bulunuyorsa "doymamış" yağ asitleri olarak tanımlanmaktadırlar (Karabulut ve Yandı, 2006; Dumanlı, 2008; Konukoğlu, 2008).



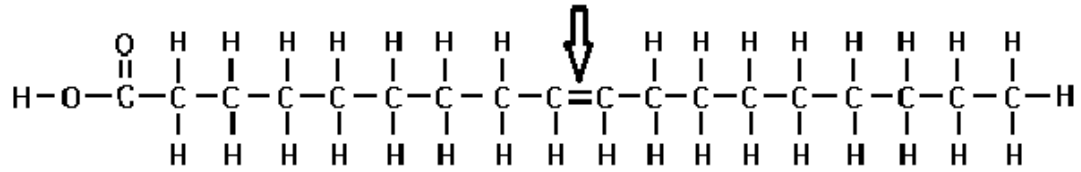
**Şekil 2.5.** Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin yapısı (Dumanlı, 2008)

Doymuş yağ asitleri (saturated fatty acids, SFA) büyük çoğunluğu oda ısısında katı halde bulunan yağ asitleri olup; en çok tereyağı, kuyrukyacı, kırmızı etler, kümes hayvanlarının derisi, tam yağlı süt ve süt ürünleri gibi hayvansal besinlerde bulunmaktadır (Şahingöz, 2007; Çakmakçı ve Kahyaoğlu, 2012). Bunlardan en önemlileri palmitik (PA, 16:0), stearik (SA), laurik (LA, 12:0), miristik (MA), araşidik (AA, 20:0) ve behenik (BA) yağ asitleridir. Burada "a:b" şeklindeki ifadede "a" karbon sayısını, "b" çift bağ sayısını ifade etmektedir. Bu yağ asitleri besinlerle alınmadığı takdirde insan vücudunda da sentezlenebilir (Karaca ve Aytaç, 2007; Kalaycıoğlu ve ark., 2010).

Doymamış yağ asitleri (unsaturated fatty acids, UFA); oda ısısında sıvı halde bulunan yağ asitleri olup; çift bağların ucundaki karbonlara bağlanan hidrojen atomlarının

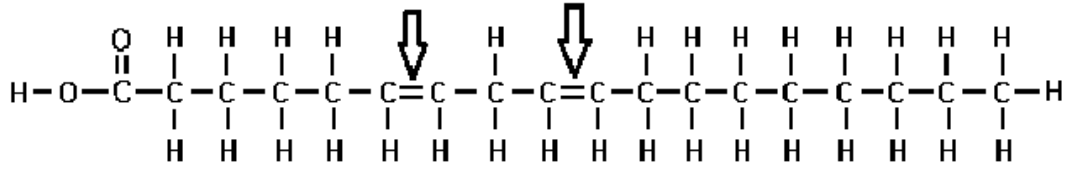
yerleşimlerine göre; cis (c) ve trans (t) olmak üzere iki geometrik izomeri bulunur. Ancak organizmada kullanılan doymamış yağ asitleri cis konumundadır. Bu yağ asitleri çift bağlarının sayısına göre ise "tekli" ve "çoklu" doymamış yağ asitleri olmak üzere ikiye ayrılırlar (Das, 2006; Konukoğlu, 2008; Çakmakçı ve Kahyaoğlu, 2012).

Tekli doymamış yağ asitleri (monounsaturated fatty acids, MUFA); yapılarında bir çift bağ içeren yağ asitleri olup (Şekil 2.6); bu grubun en önemli iki üyesi palmitoleik (PA, 16:1) ve oleik (OA) yağ asitleridir. Zeytin ve kolza yağları, kabuklu yemişler ve yağları, avokado tekli doymamış yağ asitlerini yüksek oranda içermektedir. Bunlar doymuş yağ asitleri gibi insan vücudunda sentezlenebilir (Kaya ve ark., 2004; Karaca ve Aytaç, 2007; Kalaycıoğlu ve ark., 2010; Öztürk, 2014).



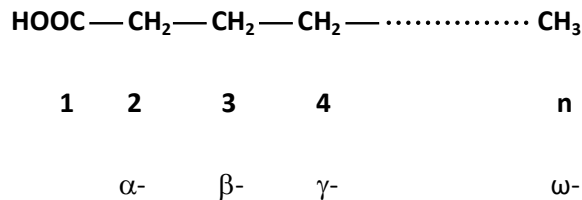
**Şekil 2.6.** Tekli doymamış yağ asidi (Öztürk, 2014)

Çoklu doymamış yağ asitleri (polyunsaturated fatty acids, PUFA) yapılarında birden fazla çift bağ içeren yağ asitleri olup (Şekil 2.7); beş veya daha fazla çift bağ içermeleri durumunda ise "yüksek çoklu doymamış yağ asitleri (highunsaturated fatty acid, HUFA)" olarak tanımlanmaktadırlar. Ancak bunlardan bazıları yaşam için mutlak gerekli olmakla birlikte insan vücudunda sentezlenmeyip dışarıdan besinlerle alınması gerekir. Bu yüzden bunlara "esansiyel yağ asitleri (EYA)" adı verilmektedir (Bingöl, 1976; Yılmaz, 1995; Greenly, 2002; Sargent ve ark., 2002; Baysal, 2004; Kaya ve ark., 2004; Eseceli ve ark., 2006; Karaca ve Aytaç, 2007; Zatsick ve Mayket, 2007).



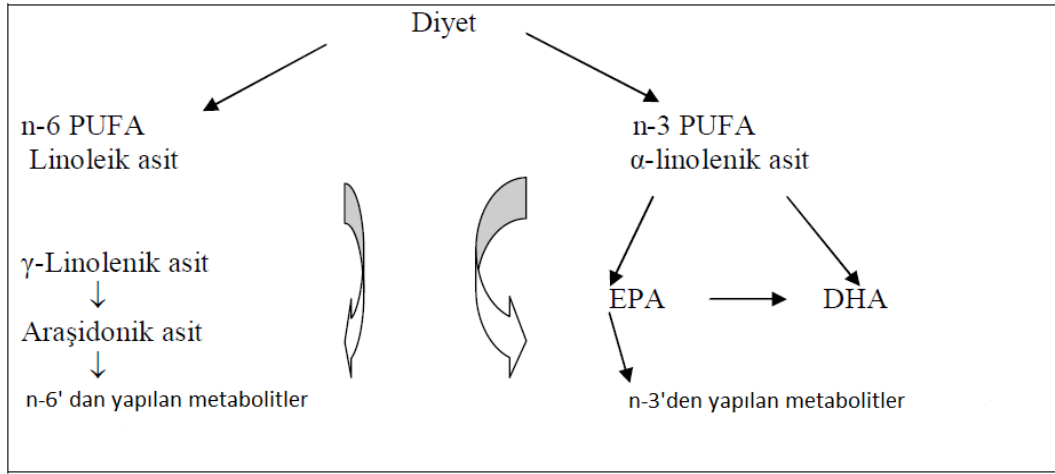
**Şekil 2.7.** Çoklu doymamış yağ asidi (Öztürk, 2014)

Yağ asidi molekülünün biri karboksil (COOH) ve diğeri metil (CH<sub>3</sub>) karbon içeren iki sonlanma bölgesi bulunmakta olup; metil karbonuna "omega (ω veya n) karbonu" denilmekte ve metil kökünden başlamak üzere çift bağın bulunduğu ilk omega karbon atomuna göre doymamış yağ asitleri; "ω-3, ω-6, ω-7 veya ω-9" şeklinde isimlendirilmektedir (Şekil 2.8). Ancak bunlardan sadece "ω-3 ve ω-6" EYA olarak vücutta bulunmakta (Nettleton, 1995; Hornstra, 2001; Trautwein, 2001; Das, 2006; Harris ve ark., 2007; Konukoğlu, 2008; Öztürk, 2014) ve görünüşte molekül yapılarında önemsiz farklılıklar olmasına rağmen çok farklı şekilde davranmaktadırlar (Turan ve ark., 2013). Doymamış yağ asitlerini sentezleyen enzimler ise, yapıya bu çift bağların katılmasını sağlayan "desatürazlar" olup; çift bağın eklendiği karbonlara göre "Δ4, Δ5, Δ6 veya Δ9-desatüraz" olarak tanımlanırlar. Δ9-desatürazlar (D9D) tekli doymamış yağ asitlerini sentezlerken; Δ5 (D5D) ve Δ6-desatürazlar (D6D) ω-3 ve ω-6 çoklu doymamış esansiyel yağ asitlerini sentezlemekle görevlidirler (Konukoğlu, 2008; Kawashima ve ark., 2009; Yerlikaya ve Mehmetoğlu, 2014).



**Şekil 2.8.** Omega adlandırma sistemi (Kalaycıoğlu ve ark., 2010)

$\omega$ -3 serisi, 18 karbona sahip olan ve üç çift bağ içeren  $\alpha$ -linolenik asitten (ALA, 18:3,  $\omega$ -3) oluşmakta olup, bunların ilk çift bağı metil grubuna en yakın 3'üncü karbondan bulunmaktadır. Buradaki " $\omega$ -x veya n-x" şeklindeki ifade, metil karbonuna en yakın çift bağı pozisyonunu göstermektedir (Şekil 2.8). ALA, insan vücudunda bulunan doymamış yağ asitlerini sentezleyen desaturaz ve yağ asitlerinin zincir uzatma işlemlerinden sorumlu olan elongaz enzimleri ile eikosapentaenoik (EPA 20:5,  $\omega$ -3) ve dokosaheksaenoik (DHA 22:6,  $\omega$ -3) yağ asitlerine dönüşmektedir (Şekil 2.9). EPA ve DHA yağ asitleri ise; Çizelge 2.1'de görüldüğü gibi çoğunlukla antiinflamatör, antitrombotik, antiaritmik ve antimitojenik özelliklere sahip olan bir grup eikosanoidin (prostaglandinler (PG), tromboksanlar (TX) ve lökotrienler (LT)) öncülleridir (Murray ve ark., 1993; Aydın, 2004; Kaya ve ark., 2004; Zatsick ve Mayket, 2007; Yeltekin, 2012; Yerlikaya ve Mehmetoğlu, 2014).



**Şekil 2.9.**  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 yağ asitlerinin metabolizması (Yeltekin, 2012)

$\omega$ -6 serisi ise, 18 karbona sahip olan ve iki çift bağ içeren linoleik asitten (LA, 18:2c,  $\omega$ -6) oluşmakta olup, bunların ilk çift bağı metil grubuna en yakın 6'ncı karbondan bulunmaktadır. LA (18:2c)'nin metabolitleri;  $\gamma$ -linoleik (GLA, 18:3,  $\omega$ -6), dihomogamma linoleik (DGLA, 20:3,  $\omega$ -6) ve araşidonik (AA, 20:4,  $\omega$ -6) yağ asitleridir (Şekil 2.9). Bu ürünler,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin metabolik ürünlerinin tam tersine hareket ederek çoğunlukla iltihap, ağrı, kan pıhtılaşması ve tümör büyümesini teşvik ederler (Murray ve ark., 1993;

Brown, 2000; Greenly, 2002; Aydın, 2004; Eseceli ve ark., 2006; Turan ve ark., 2013). Eğer diyetle AA (20:4)'ün öncül maddesi LA (18:2c) bulunmuyorsa; AA (20:4) de EYA sınıfına girer (Champe ve Harvey, 2005).

**Çizelge 2.1.**  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 kökenli yağ asitlerinin metabolik ürünleri (Aydın, 2004)

$\omega$ -6	$\omega$ -3
Enflamatuvar (iltihap yapıcı)	Antienflamatuvar (iltihap azaltıcı)
Hiperalezik (ağrı yapıcı)	Analjezik (ağrı azaltıcı)
Trombotik (pıhtı yapıcı)	Antitrombotik (pıhtı önleyici)
Mitojenik (kanser yapıcı)	Antimitojenik (kanser önleyici)

Anlaşılabacağı üzere lipidler bu eikosanoitlerin yapısal temelini oluşturmaktadır olup; burada PG ve TX'lerin sentezindeki yolda siklooksigenaz (COX), LT sentezinde ise lipoksigenaz enzimleri yer almaktadır (Mills ve Moolenaar, 2003; Konukoğlu, 2008). COX ise iki izoenzime sahip olup; COX-1 çeşitli hücre tiplerinde üretilebilirken; COX-2 inflamasyona cevap olarak üretilebilmekte ve bu sebeple inflamasyona sebep olmayan hücrelerde bulunmamaktadır. Dolayısıyla da COX-2'nin insan kanser çeşitliliğini artırdığı bildirilmiştir (Hardman, 2002).

Bu fonksiyonların dışında esansiyel yağ asitleri, hücre zarının fosfolipit yapısında da bulunmakla beraber membran geçirgenliği ile enzim ve reseptör aktivitesi, iyon transferi, hücre içi haberleşme ve gen ekspresyonu üzerine de etki etmektedir. Ayrıca bu yağ asitlerinden  $\omega$ -3, özellikle miyokard, retina, beyin ve spermatozoada bol miktarda bulunmakta olup; bu dokuların gelişmesi, doğru ve tam çalışması, düzenleyicisi oldukları birçok fizyolojik sürecin işlenmesi için de gereklidir (Murray ve ark., 1993; Brown, 2000).  $\omega$ -3 yağ asitleri daha çok balık, et, yumurta, fındık, ceviz, susam, keten tohumu, soya fasulyesi, kanola ve zeytin yağlarında bulunurken,  $\omega$ -6 yağ asitleri en çok mısır, soya, pamuk, ayçiçeği gibi bitkisel yağlarda bulunmaktadır (Aydın, 2004; Gogus ve Smith, 2010).

## Kanserde lipitler

Gerek hücrel biyomembranların en az % 50'sini oluşturmaları gerekse biyolojik sistemlerde çok sayıda fonksiyon ortaya koymaları bakımından biyolojik öneme sahip olan fosfolipitlerin ve yağ asitlerinin de dahil olduğu tüm lipitlerin, bir hücre veya organdaki toplam kompozisyonlarına "lipidom" adı verilmekte olup; lipitler moleküler teknolojilerin de gelişmesi sonucunda metabolomiğin alt dalı olarak "lipidomik" başlığı altında ayrıca incelenmektedirler (Han ve Gross, 2003; Fernandis ve Wenk, 2009; Hu ve ark., 2009; Wenk, 2010; Xiaoqiong ve Jun, 2011; Beger, 2013). Lipidomik organizmanın genel durumunu yansıtması bakımından tüm lipitlerin kapsamlı analizlerini amaçlayan bir omik teknolojisi olup; diyabet, obezite, alzheimer ve çeşitli kanser tiplerinin de dahil olduğu birçok hastalıkta tanı ve tedavi sürecinde kullanılmaktadır (Zhao ve ark., 2014).

Lipitler ve kanser oluşumu arasındaki korelasyon ise 1960'larda başlayan araştırmalarla birlikte uzun süredir bilinmektedir (Cohen, 1992). Yapılan çalışmalar lipitlerin proliferasyon, farklılaşma, apoptosis, inflammasyon, otofaji, hareketlilik, membran homeostazisinin düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde rol oynayarak kanserin oluşumuna ve ilerlemesine neden olduğunu göstermektedir (Bauman ve ark., 2014; Zhao ve ark., 2014). Dolayısıyla birçok kanser tipinde lipit kompozisyonunda, miktarında ve metabolizmasında değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca lipitlerin antikanser ilaçlara direnç gelişimi üzerine de etkisi belirlenmiştir (Patra, 2008; Fernandis ve Wenk, 2009; Dória ve ark., 2012; Pan, 2013). Bu sebeplerden dolayı diğer metabolitlerde olduğu gibi lipitlerden de; hem hastalığın tanısı ve patolojilerini anlamada, hem de hastalığı önleme ve tedavi amaçlı programlar ortaya koymada potansiyel biyomarkerler olarak yararlanılabilmektedir (Zhao ve ark., 2014).

### **2.4. Kanser Biyomarkerleri (Biyobelirteçleri)**

Omik teknolojileri, biyoteknoloji ve analitik kimya temellerine dayanmakta olup; yapılan ölçümler biyolojik olayların kimyasal biyomarkerlerini ifade etmektedir. Biyomarker, bir hücre veya organizmanın biyolojik durumunu karakterize eden molekül anlamında kullanılmakta ve kanser dahil birçok hastalığın tanı ve tedavi aşamasında bu

moleküllerden yararlanılmaktadır (Ludwig ve Weinstein, 2005; Ghosh ve Poisson, 2009; Budak ve Dönmez, 2012).

Kanser biyomarkerlerinin klinik kullanımdaki ilk adımı, 1847 yılında Sir Henry Bence Jones'un multipl myelomalı bir hastanın idrarında kendi adı ile anılan bir proteini gözlemlemesi ile atılmıştır (Savage ve Vickers, 2009). Daha sonraki yıllarda ise hücre bölünme ve büyümesinden sorumlu biyokimyasal mekanizmalar, hücre büyümesini uyaran moleküller, büyüme mekanizmasını kontrol eden proteinler, gerektiği zamanda büyümenin sınırlandırılmasından sorumlu olan genler ve mekanizmalar ile kanser oluşumu ve gelişimi, moleküler düzeyde açıklanmaya çalışılmış ve bu çalışmaların sonucunda da birçok tümör belirteci belirlenmiştir (Karataş, 2010; Yokuş ve Çakır, 2012). Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi Çizelge 2.2'de görülmektedir.

**Çizelge 2.2.** Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi (Karataş, 2010)

<b>Yıl</b>	<b>Bilim adamı</b>	<b>Belirteç</b>
1847	H. Bence Jones	Bence-Jones proteini
1928	W.H. Brown	Ektopik hormon
1930	B. Zondek	hCG
1932	H. Chushing	ACTH
1949	K. Oh-Uti	Kan grubu antijenleri ile ilişkili olanlar
1959	C. Markurt	İzoenzimler
1963	G. I. Abeku	AFP
1965	P. Gold ve S. Freeman	CEA
1969	R. Heubner ve G. Todaro	Onkogenler
1975	H. Kohler ve G. Milstein	Monoklonal antikorlar
1980	G. Cooper, R. Weinberg ve M. Bishop	Onkogen problemler
1985	H. Harris, R. Sager ve A. Krudnon	Supresör genler

Kanser indüksiyon, insitu (lokal), invazyon ve disseminasyon olmak üzere dört zorunlu faz boyunca, uzun bir süreçte gelişmektedir. Bu sebeple erken teşhis edilmesi tedaviyi kolaylaştıran en önemli etkidir. Dolayısıyla kanserin, indüksiyon fazında saptanması idealdir ancak bu fazda hastalık belirti vermeden ilerlediğinden bilimsel olarak bu imkansızdır. Bu durumda hastalığı insitu yani ikinci fazda belirlemek ideal seçenek olmaktadır (Sefer, 2011). Çünkü bu fazda malign hücreler bazı enzim sistemlerini kaybetmiş olduklarından veya bunların baskı altında bulunmasından dolayı normal

hücreler gibi çevresel değişikliklere uyum sağlayamazlar ve kendilerindeki metabolik eksikliğe uygun olarak davranırlar. Bunun sonucunda bazı maddeler üretirler veya sağlıklı hücrelerde de var olan bazı moleküllerin üretimini aşırı bir şekilde artırırılar. Ortaya çıkmaları bir tümörün varlığını göstermesi sebebiyle, bu maddelere "tümör belirteçleri" adı verilmekte olup; bunların çoğu kanda bulunmakla beraber, bazıları idrar veya diğer vücut sıvılarında bazıları ise tümörler ve diğer dokularda bulunabilmektedir (Altınışik, 2006; Karataş, 2010).

#### **2.4.1. Kanser biyomarkerlerinin moleküler yapılarına göre sınıflandırılması**

##### **2.4.1.1. Protein, enzim, hormon, karbonhidrat, resöptör ve diğer molekül yapılı belirteçler**

Kanser çeşitli biyokimyasal olayların sonucunda organik moleküllerde önemli değişimlere neden olan bir hastalıktır (Das, 2015). Bu sebeple çoğunlukla protein yapıda olmakla beraber enzim, hormon, karbonhidrat, resöptör ve diğer (poliamin, nükleosid vb.) moleküller gibi farklı yapılarda bulunan birçok madde tümör markeri olarak belirlenmiştir. Son yıllarda omik teknolojilerine dayalı olarak yapılan çalışmalar ise kanser biyomarker keşfinde lipidlerin ve bazı genetik belirteçlerin varlığına da dikkat çekmektedir (Hacıbekiroğlu, 2006; Amayo ve Kuria, 2009; Karataş, 2010). Aşağıdaki çizelgede en çok bilinen ve kullanılan bazı belirteçler sunulmuştur (Çizelge 2.3).

**Çizelge 2.3.** Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması (Hacıbekiroğlu, 2006; Karataş, 2010)

<b>Tümör marker</b>	<b>Artış veya azalış sebepleri</b>
<b>Protein yapılı belirteçler</b>	
PSA	Prostat kanseri, rektal tuşe, prostat hipertrofisi, idrar zorluğu, akut prostatit, prostat infraktı, mesane kateterizasyonu, yaş gibi nedenlerle miktarı artar.

**Çizelge 2.3.** (Devam) Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması (Hacıbekiroğlu, 2006; Karataş, 2010)

<b>Tümör marker</b>	<b>Artış veya azalış sebepleri</b>
<b>Protein yapılı belirteçler</b>	
CEA	Kolorektal, meme, akciğer, mide, pankreas, safra kesesi, lenf sistemi, tiroid, yumurtalık ve rahim kanserleri, mide-karaciğer-akciğer ve barsak sistemindeki benign patolojiler, gelişen fetüs, 5 fluorourasil ve levamizol tedavileri, sigara ve alkol gibi nedenlerle miktarı artar.
AFP	Karaciğer, yumurtalık, testis, yolk kesesi, pankreas, mide, kolon ve bronş kanserleri, kronik karaciğer hastalığı, gebelik gibi nedenlerle miktarı artar.
TPA	Meme, akciğer, mide, kolorektal, pankreas, mesane, uterus ve prostat kanserleri, lenfoma, melanoma, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, akut hepatit, otoimmün hastalıklar, non-malign olgular, gebelik gibi nedenlerle miktarı artar.
Bence Jones Proteini	Multipl myeloma, malign lenfoma, böbrek fonksiyon bozuklukları gibi nedenlerle miktarı artar.
Tg	Tiroid kanseri, tiroid hastalıkları gibi nedenlerle miktarı artar.
Ferritin	Meme ve testiküler kanserler, lösemi, lenfoma, pankreas ve akciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, folik asit eksikliği, miyokard enfaktüsü, viral hepatit, hemosiderozis, multipl myelom gibi nedenlerle miktarı artarken; kan kaybı ve demir eksikliği anemisi gibi nedenlerle miktarı azalır.
$\beta_2M$	Multipl myeloma, hodgkin lenfoma, pulmoner tuberkülozis, pyelonefrit, renal allogreft rejeksiyonu, fankoni sendromu, wilson hastalığı, ağır metal zehirlenmeleri, ilaç toksisitesi (siklosporin, aminoglikozitler), AIDS, diabetik nefropati gibi nedenlerle miktarı artar.
SPAN-1	Pankreas, gastrointestinal, karaciğer, safra, mide ve kolon kanserleri, kronik pankreatit gibi nedenlerle miktarı artar.

**Çizelge 2.3.** (Devam) Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması (Hacıbekiroğlu, 2006; Karataş, 2010)

<b>Tümör marker</b>	<b>Artış veya azalış sebepleri</b>
<b>Protein yapılı belirteçler</b>	
YPAN-1	Pankreas, mide ve kolon kanserleri gibi nedenlerle miktarı artar.
DU-PAN-2	Pankreas, nazofarinks, over ve metastatik kanserler, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, kronik pankreatit gibi nedenlerle miktarı artar.
<b>Enzim yapılı belirteçler</b>	
NSE	Nöroendokrin, tiroid medüller, küçük hücreli akciğer, serviks, over ve endometrium kanserleri, retinoblastoma, feokromasitoma, septik şok, pnömoni, nöral travma gibi nedenlerle miktarı artar.
CK	Prostat, mide, kolon, meme, over ve akciğer kanserleri, iskelet kası ve kalp kası travması ya da nekrozu, akut miyokard enfaktüsü, miyokardit, konjestif kalp yetmezliği, aşırı egzersiz, reye endromu, hipotiroidi gibi nedenlerle miktarı artar.
ACP	Prostat kanseri gibi nedenlerle miktarı artar.
LDH	Karaciğer, testis, meme, over, kolon, mide ve akciğer kanserleri, non-hodgkin lenfoma, lösemi, akut miyokard enfaktüsü, akut karaciğer iltihapları, ciddi kas travmaları, hemolitik anemi, kas atrofisi gibi nedenlerle miktarı artar.
ALP	Karaciğer ve osteoblastik kemik kanserleri, hodgkin lenfoma, safra yollarında tıkanma, hiperparatroidizm, paget hastalığı, osteomalasia, osteomyelit, hipertiroidizm, hiperfosfatemi, diabetes mellitus, antikonvülsan ilaç kullanımı, gebelik gibi nedenlerle miktarı artar.
IRE-1	Pankreas kanseri, kronik pankreatit gibi nedenlerle miktarı artar.
<b>Hormon yapılı belirteçler</b>	
İnsulin	İnsulinoma gibi nedenlerle miktarı artar.

**Çizelge 2.3.** (Devam) Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması (Hacıbekiroğlu, 2006; Karataş, 2010)

<b>Tümör marker</b>	<b>Artış veya azalış sebepleri</b>
<b>Hormon yapılı belirteçler</b>	
Kalsitonin ve Prokalsitonin	Medüller tiroid, gastrointestinal, meme ve akciğer kanserleri, lösemi, non-hodgkin lenfoma, tüberkülozis, hiperparatiroidizm, böbrek yetmezliği, pnömoni, myeloproliferatif bozukluklar gibi nedenlerle miktarı artar.
$\beta$ -hCG	Testis, üreteryal, over ve gastrointestinal kanserler, koryokarsinoma, primer testis yetmezliği, hidatiform, marijuana içilmesi, gebelik gibi nedenlerle miktarı artar.
ACTH	Akciğer, pankreas, meme, mide ve kolon kanserleri, kronik akciğer tıkanması, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, amfetaminler-insülin-levodopa metoklopropamid kullanımı, primer adrenal yetersizlik (addison), paraneoplastik hiperkortikolizm, hipofiz adenomları, stres gibi nedenlerle miktarı artarken; sekonder adrenal yetersizlik, adenokortikal adenoma, kortikosurrenoma gibi nedenlerle miktarı azalır; chushing sendromunda ise hastalığın etyolojisine göre artabilir yada azalabilir.
<b>Karbonhidrat yapılı belirteçler</b>	
CA 15-3	Göğüste iyi huylu urlar, yumurtalık, kolorektal ve akciğer kanserleri, kronik hepatit, kronik karaciğer hastalığı, üriner enfeksiyonlar, akut pankreas iltihabı, otoimmün hastalıklar, peritoneal tüberkülozis gibi nedenlerle miktarı artar.
CA 125	Over, pankreas, mide, ürotelyal, kolorektal ve akciğer kanserleri, menstrüasyon, hamilelik, pankreatit, kronik karaciğer hastalıkları, peritoneal ve perikardial sıvı birikmesi, peritoneal tüberkülozis, endometriozis gibi nedenlerle miktarı artar.
CA 19-9	Pankreas, kolorektal, gastrointestinal, safra yolları, over ve meme kanserleri, iyi huylu tümörler, sarılık, diabetik nefropati, romatizmal hastalıklar gibi nedenlerle miktarı artar.

**Çizelge 2.3.** (Devam) Kanser biyomarkerlerinin yapılarına göre sınıflandırılması (Hacıbekiroğlu, 2006; Karataş, 2010)

<b>Tümör marker</b>	<b>Artış veya azalış sebepleri</b>
<b>Karbonhidrat yapılı belirteçler</b>	
CA 50	Pankreas, kolon ve biliyar sistem kanserleri, kronik karaciğer ve safra hastalıkları, pankreatit, kronik böbrek yetmezliği, ülseratif kolit, diabet gibi nedenlerle miktarı artar.
CA 72-4 ya da TAG 72-4	Mide, kolon, akciğer, meme, over ve prostat kanserleri gibi nedenlerle miktarı artar.
CAR-3	Pankreas ve karaciğer kanserleri, karaciğer, safra ve gastrointestinal sistem hastalıkları gibi nedenlerle miktarı artar.
Sialik Asit	Beyin, baş ve boyun kanserleri, ovarian karsinoma gibi nedenlerle miktarı artar.
<b>Reseptör yapılı belirteçler</b>	
ER ve PR	Meme kanserlerinde pozitif reseptörlü hastalara hormon tedavisi uygulanırken, negatif reseptörlü hastalara kemoterapi ve benzeri tedaviler uygulanır.

#### **2.4.1.2. Lipid yapılı belirteçler**

Araştırmalar, insanların beslenme alışkanlıkları ile hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymakta olup; diyet, kanserin oluşumuna da neden olan en önemli faktörlerden biri olarak gösterilmektedir. Yağlar ise büyüme, üreme ve göç dahil hareket için gerekli olan metabolik enerjinin kaynağı olması açısından hastalık ve beslenme arasındaki ilişkiler araştırılırken en fazla sorgulanan gıda bileşeni olmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda yağların aşırı tüketiminin birçok kanser tipinde hücrel fonksiyonların değişimine yol açtığı belirlenmiştir (Shiu ve Paterson., 1984; Byers ve ark., 2002; Yaprak ve ark., 2003; Chang ve Chan, 2007; Kayahan, 2009; Tewari ve ark., 2012; Baumann ve ark., 2014; Mısır, 2014; Patel ve ark., 2014).

Araştırmacılar diyetle alınan fazla yağların kanser riskini artırmasını ise genel olarak; zararlı kimyasal maddelerin yağların içerisinde birikerek vücuda alınmalarına, kanseri teşvik edici cinsiyet hormonlarının seviyelerini yükseltmelerine ve oksidasyonları sonucu oluşan ürünlerin DNA'yı bozmalarına bağlamaktadır (Nkondjock ve ark., 2003;

Baysal ve Criss, 2004; Erman, 2005). Buna karşın araştırmacılar bazı lipitlerin ise diğerlerinden farklı etkilere sahip olarak yeterli miktarda alınmaları halinde kanseri önleyici özellikleri de olabileceklerine işaret etmektedir (Nettleton, 1995). Sağlıklı ve kanserli hücrelerde yapılan çalışmalar sonucunda tümör gelişimine bağlı olarak fosfolipid ve yağ asit kompozisyonlarında değişiklikler bildirilmiş olup (Spector ve Yorek, 1985); bu değişikliklerin membran sentezi, lipid sentez ve yıkımı ile birlikte hücre büyümesi, bölünmesi ve ölümü gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkilediği belirtilmiştir (Santos ve Schulze, 2012).

#### **2.4.1.2.1. Yağ asitleri kompozisyonundaki değişimler**

Yağ asitleri lipit sınıflarının temel bileşenlerini oluşturmakta olup; yağların fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özellikleri birinci derecede yapısındaki yağ asitlerinin miktarına ve cinsine bağlıdır. Bu bakımdan yağ asitlerinin kanser üzerindeki etkilerini; seviyelerindeki değişikliklerle birlikte yağ asitlerinin doymuş veya doymamış yapıda olmaları, karbon atomları sayısı, çift bağ sayıları, cis/trans yapıda olmaları ve esansiyel yağ asidi içerikleri önemli derecede etkilemektedir (Öztaş, 1999; Nkondjock ve ark., 2003; Wu ve ark., 2009; Çakmakçı ve Kahyaoğlu, 2012; Mısır, 2014).

Yağ asitlerinin önemli bir kısmı diyetle sağlanmakla beraber bazı dokularda sıfırdan sentezle de elde edilebilirler. Yapılan çalışmalar sağlıklı hücrelerin, diyetli lipidlerden elde edilen yağ asitlerini kullanırken; kanserli hücrelerin, diyetle sağlanabilmesine rağmen, hücre bölünmesi için gerekli lipidlerin çoğunu sıfırdan sentezlediğini göstermektedir. Yağ asitlerinin sıfırdan sentezi ise yağ asidi sentaz (FAS) ve asetil-CoA karboksilaz (ACA) enzimleri tarafından düzenlenmekte (Kuhajda, 2006; Shannon ve ark., 2007; Hilvo ve ark., 2011; Lin ve ark., 2012; Macásek ve ark., 2012) olup; bu enzimlerin çeşitli kanser tiplerinde fazla miktarda ekspresyon (overekspresyon) olduğu gözlenmiştir (Pala ve ark., 2001; Menendez ve Lupu, 2007; Kuchiba ve ark., 2012; Lin ve ark., 2012; Rahman ve ark., 2012). Enzimlerin sağlıklı deneklerde sadece karaciğerde ve adipoz dokusunda rol oynarken; kanser hücrelerinin malignan fenotipine, hayatta kalmasına ve çoğalmasına da yardım ettiği bildirilmiştir (Semenkovich ve ark., 1995; Lupu ve Mendenez, 2006; Flowers ve Ntambi, 2008).

Yapılan alışmalar aralarında meme (Kuhajda ve ark., 1994; Alo' ve ark., 1996; Milgraum ve ark., 1997; Wang ve ark., 2001a; Vazquez-Martin ve ark., 2009), prostat (Warburg, 1956; Wang ve ark., 2001b; Swinnen ve ark., 2002; Baron ve ark., 2004; Liu, 2006), kolon (Ogino ve ark., 2008; Notarnicola ve ark., 2012), akciğer (Orita ve ark., 2008), karaciğer (Cederbaum ve Rubin, 1976; Xue ve ark., 2008; mesane (Sugino ve ark., 2011), yumurtalık (Gansler ve ark., 1997; Wang ve ark., 2001b), zofagus (Kuhajda, 2006; Wu ve ark., 2009; Orita ve ark., 2010), endometrium (Pizer ve ark., 1998; Sebastiani ve ark., 2004), pankreas (Alo ve ark., 2007; Walter ve ark., 2009), böbrek (Horiguchi ve ark., 2008) ve midenin (Kusakabe ve ark., 2002) de bulunduğu bir çok kanser tipinde, tümör oluşununun erken evrelerinde bile bu enzimlerin upregüle olduğunu göstermekte olup; enzim artışı tümör agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Ito ve ark., 2014) ve sonuç olarak tümör dokularında yağ asidi sentez seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir (Pizer ve ark., 1996). FAS'ın upregüle olduğu moleküler mekanizmalar ise tam olarak bilinmemekle beraber; FAS spesifik inhibitörlerle veya siRNA'larla (small interfering RNA) FAS aktivitesinin inhibisyonu sonucunda; kanser hücre büyümesinin engellendiği, apoptozisin uyarıldığı ve metastazın azaldığı bildirilmiştir (Jiang ve ark., 2012).

Doymamış yağ asitlerinin sentezinde ve uzama yolunda ise desaturazlar görev almakta olup; çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezinde önemli rol oynamaktadırlar. Yapılan alışmalar bu enzimlerin hastalığa bağlı olarak inhibe olabileceğini de göstermiştir (Horrobin, 1993). Diğer enzimlerin tersine tümör hücrelerinin azalan D6D ve D5D faaliyetine sahip oldukları belgelenmiştir (Dunbar ve Bailey, 1975; Morton ve ark., 1979; Nassar ve ark., 1992). Buna karşın D9D enziminin düşük aktivitesiyle meme kanser riskinin azaldığı bildirilmiş olup; meme kanserinin yanı sıra bir çok kanser türünde de bu enzimlerin fazla miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir (Chajs ve ark., 1999; Choi ve ark., 2002).

Bununla birlikte yapılan çalışmalar; yağ asitlerinin ve fosfolipidlerin sentezinde ail-CoA sentetazlar (ACSLs) adı verilen bir grup enzimin de görev aldığını ve bunların da tümör gelişimine bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir. Bunlardan ACSL-4'n kolon kanserlerinde (Cao ve ark., 2000) ve ACSL-1 ve 4'ön bağırsak iltihaplanmalarında (Heimerl ve ark., 2006) upregüle olduğunu ve apoptozisi önleyerek

tümör hücrelerinin hayatta kalmasını sağladıkları bildirilmiştir. Tüm ACSL'ler 8-22 C'lu doymuş ve doymamış yağ asitlerini kullanırken, ACSL4 en çok 20:4 ve 20:5 C'lu yağ asitlerini tercih etmektedir (Miller ve ark., 1977). Dolayısıyla tümör oluşumunu yağ asitlerinin cinsi ve miktarı kadar, sentezlenmesinden sorumlu enzimler de etkilemektedir.

#### **2.4.1.2.1.1. Doymuş yağ asidi kompozisyonundaki değişimler**

Doymuş yağ asitleri deneysel hayvan çalışmalarında (Fay ve ark., 1997) ve kohort çalışmalarda meme kanseri riskinde bir artışla ilişkili bulunurken; vaka-kontrol çalışmalarında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Saadatian ve ark., 2004). Bununla birlikte multiple myelomalı hastalar, kontrollerle karşılaştırıldığında, daha yüksek doymuş yağ asitlerine sahip oldukları gözlenmiştir (Jurczyszyn ve ark., 2014). Yağsız hayvansal protein alımının kanserle bağlantısı olmamakla birlikte; normal ve kolorektal kanserli doku örnekleri karşılaştırıldıklarında ise, yine kanserli doku örneklerinin daha yüksek doymuş yağ asidi yüzdesine sahip oldukları bildirilmiştir (Carper, 1996; Calza ve ark., 2001; Chao ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2013).

Yağ asitleri tek tek değerlendirildiğinde bu sonuçlarla paralel olarak; meme kanserinde (Chajes ve ark., 1995; Saadatian-Elahi ve ark., 2004; Shannon ve ark., 2007) ve kolon ile akciğer hücrelerinin (normal ve malignant) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada (Meng ve ark., 1999) PA (16:0) normal hücre hatlarında düşük seviyelerde belirlenmiş olmakla birlikte; kanserli hücrelerde yükselen farklı doymuş yağ asitleri de bildirilmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda MA (Freeman ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008), pentadekanoik (PA, 15:0), heptadekanoik (HA, 17:0) (Crowe ve ark., 2008), PA (16:0) (Harvei ve ark., 1997; Crowe ve ark., 2008) ile prostat; LA (12:0), MA (Nkondjock ve ark., 2003) ve SA (Zhang ve ark., 2013) ile de kolorektal kanserleri arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir.

Buna karşın daha önceki çalışmalarda ratlarda kimyasal yolla sağlanan bir meme tümörü modelinde, oral dışı yollarla SA verilmesi meme tümörü gelişmesini geciktirmiş olup; SA ile kanser arasında ters bir ilişki bildirilmiştir (Habib ve ark., 1987a). Benzer şekilde meme kanseri hastalarının hayatta kalması konusunda yapılan prospektif bir

çalışmada da metastaz riski ve primer tümördeki membran PC'indeki SA seviyesi arasında güçlü bir negatif ilişki bulunmuştur (Bougnoux ve ark., 1992). Yapılan başka bir çalışmada ise menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riski ile SA arasında yine ters bir ilişki gözlenmiştir (Saadatian-Elahi ve ark., 2004). Bu çalışmaların öncesinde ve sonrasında SA ile meme kanseri arasındaki negatif yönlü ilişkiye işaret eden daha bir çok çalışma da bulunmakla birlikte (Wood ve ark., 1985; Kelly ve ark., 1990; Persad ve ark., 1990; Pandey ve ark., 1995; Chajes ve ark., 1999; Crowe ve ark., 2014); araştırmalar sadece meme kanseriyle de sınırlı kalmamıştır. Ayrıca kolon, akciğer (Meng ve ark., 1999) ve prostat (Crowe ve ark., 2008) gibi farklı tip kanserlerde de yapılan çalışmalarda, SA miktarıyla tümör arasında ters ilişkiler bildirilmiştir (Habib ve ark., 1987a; Fermor ve ark., 1992; Mikirova ve ark., 2004).

Bununla birlikte prostat kanseri ile SA arasında (Gann ve ark., 1994; Harvei ve ark., 1997; Mañnistö ve ark., 2003) ve kolorektal kanser ile de PA (16:0), SA (Nkondjock ve ark., 2003) ve MA (Zhang ve ark., 2013) arasında ilişki bulunmadığını kanıtlayan farklı çalışma sonuçları da mevcuttur.

#### **2.4.1.2.1.2. Tekli doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler**

Pankreas kanserli hastalar kontrol deneklerle karşılaştırıldığında artan tekli doymamış yağ asidi konsantrasyonlarına sahipken (Macásek ve ark., 2012), kolorektal kanserli hastalarda bu seviye tam tersine düşük olarak belirlenmiş olup (Zhang ve ark., 2013); kanserli hücrelerde yağ asitlerindeki bu azalışın, yağ asit desaturaz enzimlerinin aktivitelerindeki azalıştan kaynaklandığı bildirilmiştir (Kinsella, 1990). Yapılan kohort çalışmalarda ise toplam tekli doymamış yağ asitleri ile meme kanseri riski artış gösterirken; vaka-kontrol çalışmalarında ilişki bulunmamıştır (Saadatian-Elahi ve ark., 2004). Bununla birlikte çalışmalar fare meme karsinoma (Lu ve ark., 1997), hepatoma (De Alaniz ve ark., 1994), insan lösemi ve lenfoma hücrelerinin de (Marzo ve ark., 1995) yüksek tekli doymamış yağ asidi seviyelerine ihtiyaç duyduklarını ve bu ihtiyaç duyulan seviyelerin ise D9D kodlayan genlerin aşırı ekspresyonu ile sağlandığını göstermektedir (Habib ve ark., 1987a; Khoo ve ark., 1991; De Alaniz ve ark., 1994; Marzo ve ark., 1995; Lu ve ark., 1997; Pala ve ark., 2001). Bu sonuçların hepsi de tekli

doymamış yağ asitlerinin hücre metabolizması üzerine etkisinin farklı hücre tiplerinde farklı olabileceğine işaret eder (Meng ve ark., 1999).

Yağ asitleri tek tek değerlendirildiğinde ise meme kanserinin yanı sıra (Wood ve ark., 1985; Kelly ve ark., 1990; Persad ve ark., 1990; Chajes ve ark., 1995; Pandey ve ark., 1995; Pala ve ark., 2001; Saadatian-Elahi ve ark., 2004; Shannon ve ark., 2007) farklı tip kanserlerde, malignant hücrelerde artan OA ve PA (16:1) seviyeleri bildirilmiştir (Engan ve ark., 1995; Harvei ve ark., 1997; Meng ve ark., 1999; Mikirova ve ark., 2004). Buna karşın oral squamous hücre karsinomasında ve menopoz sonrası meme kanseri hastalarının eritrosit membran fosfolipitlerinde azalan OA seviyelerinin yanı sıra (Zaridze ve ark., 1990; Engan ve ark., 1995); meme kanserinde (Simonsen ve ark., 1998a; Simonsen ve ark., 1998b; Newmark, 1999) ve kolorektal kanserli dokularda (Zhang ve ark., 2013) PA (16:1) seviyelerinin de azaldığı bildirilmiştir. Multiple myelomalı hastalarda ise hastalara nazaran kontrollerde daha yüksek elaidik asit (EA, 18:1) seviyeleri gözlenmiştir (Jurczynszyn ve ark., 2014). Bununla birlikte PA (16:1) ve meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını belirten farklı çalışma sonuçları da bulunmaktadır (Chajes ve ark., 1999; Saadatian-Elahi ve ark., 2004).

#### **2.4.1.2.1.3. Çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler**

Bu gruptaki yağ asitleri membranların akışkanlığını ve enzim aktivitelerini etkileyerek ve PG ve eikosanoidlerin öncüllerini oluşturarak, hücre membranlarının yapısında tümör gelişimine karşı immun cevap oluşturmada çok önemli biyolojik roller oynamaktadırlar (Kinsella, 1990).

Yapılan çalışmalarda  $\omega$ -6 yağ asitlerinin tümörisit bir etkiye sahip oldukları gözlenmiş olup (Dai ve ark., 2013); AA (20:4) meme (Chajes ve ark., 1995; Pala ve ark., 2001; Kaur ve ark., 2009), kolorektal (Almendingen ve ark., 2007) ve prostat kanserlerinde (Patel ve ark., 2008); LA (18:2c) meme (Welsch ve ark., 1992; Rose, 1997; Bartsch ve ark., 1999; Meng ve ark., 1999), prostat (Wang ve ark., 1995; Godley ve ark., 1996; Pandalai ve ark., 1996; Connolly ve ark., 1997; Rose, 1997; Newcomer ve ark., 2001), kolon ve akciğer kanserlerinde (Meng ve ark., 1999); GLA ise meme kanserlerinde malignant varyantta yüksek seviyelerde belirlenmiştir (Shannon ve ark., 2007). Ayrıca

$\omega$ -6 yağ asitlerinin yanı sıra, yüksek  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 oranının da meme, prostat ve kolorektal kanser risklerini artırdığı bildirilmiştir (Newcomer ve ark., 2001; Simopoulos, 2002; Nkondjock ve ark., 2003; Berquin ve ark., 2008; Gómez Candela ve ark., 2011; Williams ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2013). Buna karşın bazı çalışmalarda ise  $\omega$ -3 yağ asitleri tümör teşvik edici olarak gösterilmekte olup; DHA kolorektal (Almendingen ve ark., 2007) ve prostat kanserleri ile (Crowe ve ark., 2014); EPA prostat (Freeman ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Crowe ve ark., 2014), kolon ve akciğer kanserleri ile (Meng ve ark., 1999); ALA ise prostat kanserleri ile (Gann ve ark., 1994; Pandalai ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Newcomer ve ark., 2001; Brouwer ve ark., 2004; Simon ve ark., 2009) pozitif ilişkili olarak belirtilmiştir.

İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları; prostat kanserinde kandaki EPA, DHA (Cave, 1991; Rose, 1997; Norrish ve ark., 1999; Norrish ve ark., 2000; Astorg, 2004; Larsson ve ark., 2004; Leitzmann ve ark., 2004; Kobayashi ve ark., 2006; Chavarro ve ark., 2007; Chapkin ve ark., 2009; Kim ve ark., 2009) ve ALA seviyelerinin (Connolly ve ark., 1997; Rose, 1997) azaldığını göstermektedir. Benzer şekilde kolorektal kanserli dokularda (Nkondjock ve ark., 2003; Kojima ve ark., 2005; Ghadimi ve ark., 2008; Pot ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2013) ve multiple myelomalı hastalarda (Jurczyszyn ve ark., 2014) EPA ve DHA; akciğer, kolon (Meng ve ark., 1999) ve meme (Pala ve ark., 2001) kanserlerinde ise DHA'ların azaldığı gözlenmiş olup; bu asitlerin güçlü bir apoptozis başlatıcısı olarak, hücreleri kanser riskine karşı koruduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte meme kanserlerinde EPA (Shannon ve ark., 2007; Kaur ve ark., 2009) ve ALA'ların (Klein ve ark., 2000; Maillard ve ark., 2002) yanı sıra;  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 oranı da kanser riskiyle ters ilişkili olarak belirlenmiştir (Simenson ve ark., 1998; Maillard ve ark., 2002; Saadatian-Elahi ve ark., 2004). Benzer şekilde multiple myelomalı hastalarda da bu oran düşük seviyelerde belirlenmiştir (Ward ve ark., 1994). Familial Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) hastalarında ise ALA'nın (Almendingen ve ark., 2007; Berstad ve ark., 2012); pankreas kanserli hastaların lipit esterlerinde ise ALA ve EPA'nın (Zuijdggest-van Leeuwen ve ark., 2002; Macásek ve ark., 2012) azalan konsantrasyonları gözlenmiştir. Bu sonuçlarla paralel olarak NMR ile yapılan görüntülemeler sonucunda apoptozis esnasında çoklu doymamış yağ asitlerinin biriktiği gözlenmiştir. Ayrıca anti tümör ajanının etkisinin izlendiği başka bir çalışmada da, yüksek apoptotik aktiviteye sahip olan tümörlerin daha yüksek  $-(CH_2)_n$  ve  $-CH_3$  yağ

asitleri içeriğine sahip oldukları belirlenmiştir (Hakumaki ve ark., 1999; Huuse ve ark., 2010). Buna karşın çeşitli tümör hücrelerinde in vitro ve in vivo şartlarda yapılan bazı çalışmalar ise;  $\omega$ -3 yağ asitlerinin yanı sıra; LA (18:2c), AA (20:4), DGLA ve GLA gibi  $\omega$ -6 yağ asitlerinin de tümör hücreleri için seçici şekilde sitotoksik olabileceğini göstermektedir (Das ve ark., 1985; Ramesh ve ark., 1992; Ip, 1993; Burns ve Spector, 1994; Madhavi ve Das, 1994; Das, 1995; Klurfeld ve Bull, 1997; Sravan Kumar ve Das, 1997; Hawkins ve ark., 1998; Ramesh ve Das, 1998; Connolly ve ark., 1999; Meng ve ark., 1999; Das ve ark., 2002; Bakshi, 2003; Trombetta ve ark., 2007; Chapkin ve ark., 2008; Miyake ve ark., 2009; Scheim, 2009; Comba ve ark., 2010; Lu ve ark., 2010; Berquin ve ark., 2011; Dai ve ark., 2013).

Özofagal (Zuijdggest-van Leeuwen ve ark., 2002), meme (Vatten ve ark., 1993; Chajes ve ark., 1999; Saadatian-Elahi ve ark., 2002; Terry ve ark., 2002; Wirfalt ve ark., 2004; MacLean ve ark., 2006) ve prostat (Gann ve ark., 1994; Godley ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Newcomer ve ark., 2001; Mañnistö ve ark., 2003; Laaksonen ve ark., 2004; Chavarro ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Park ve ark., 2009; Brasky ve ark., 2011; Crowe ve ark., 2014) kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda ise bu sonuçlardan farklı olarak;  $\omega$ -3 yağ asitleri ile kanser riski arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir. Bununla birlikte prostat kanserinde yapılan bazı çalışmalar ise  $\omega$ -6 yağ asitleriyle de kanser arasında ilişki olmadığını belirtmektedir (Gann ve ark., 1994; Anderson ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Meyer ve ark., 1997; Bairati ve ark., 1998; Zock ve ark., 1998; Schuurman ve ark., 1999; Yang ve ark., 1999; De Stefani ve ark., 2000; Newcomer ve ark., 2001; Mañnisto ve ark., 2003; Laaksonen ve ark., 2004; Leitzmann ve ark., 2004; Chavarro ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Park ve ark., 2009; Brasky ve ark., 2011)

Yapılan çalışmalar, çoklu doymamış yağ asidi içeriklerinin, membranların fiziksel ve fonksiyonel özelliklerini değiştirerek kanser hücrelerini ilaç tedavisine daha hassas hale getirdiklerini ve yağ asitleri ile sağlanan hücre ölümlerinin ise kemoterapi ilaçları ve radyasyon kadar çarpıcı olmasa da, normal hücrelere zarar vermeden malignant hücreler için seçicilik göstermesi bakımından önemli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla tüm bu bulgular etkili bir kanser terapisi için lipitlerin biyomarkör olarak hizmet etme

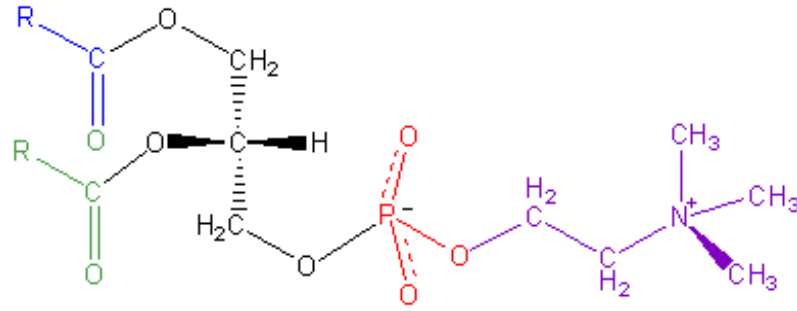
potansiyellerine işaret etmektedir (Burns ve Spector, 1994; Bakshi ve ark., 2003; Das, 2007; Pan, 2013).

#### **2.4.1.2.2. Fosfolipid kompozisyonundaki değişimler**

Çeşitli kanser tipleri üzerinde yapılan araştırmalar membran fosfolipitlerindeki değişimlerin; malignant dönüşümlerle, tümörogenezle ve metastazla ilişkili olduğunu göstermekte olup; fosfolipitlerin kanser hücrelerinin ayırt edici özelliklerinden biri olabileceğine işaret etmektedir (Ackerstaff ve ark., 2003; Glunde ve ark., 2006; Patel ve ark., 2014). Dolayısıyla fosfolipitler ve neoplazi arasındaki bağlantıların daha iyi anlaşılmasının; yeni biyomarkerlerin yanı sıra tedavi için de yeni ve daha iyi stratejilerin geliştirilmesine yardım edebileceği düşünülmektedir (Roy ve Das, 2010). Bu bakımdan lipidomi araştırmalarında fosfolipitlere olan ilgi son yıllarda artmıştır (Min ve ark., 2011).

##### **2.4.1.2.2.1. Fosfatidilkolin profillindeki değişiklikler**

PC hücre membranlarında en çok bulunan fosfolipit olup; yapısında en çok OA ve PA (16:0), baş grubunda ise bir kolin bileşigi içermektedir (Şekil 2.10). Kolin ise hücre membranı sentezi ve fosfolipit metabolizması için gerekli bir mikro besin olmakla beraber önemli bir metil vericisi olarak DNA'yı da modifiye edebilir. Bu bakımdan PC'ler, sadece membranların yapısını oluşturmakla kalmayıp hücre zarında sinyal transdüksiyonunda ve bazı reseptörlerin aktivitesinde de rol oynamaktadır (Bingöl, 1976; Awwad ve ark., 2012; Anonim, 2015a). Dahası başta HDL (High Density Lipoprotein=Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) olmak üzere kanda dolaşan lipoproteinlerin de en önemli bileşenidirler (Fielding ve Fielding, 1995; Jonas, 2002). Bununla birlikte enzimatik olarak parçalanması sonucu oluşan lizofosfatidilkolin (LPC) ise şiddetli hemolitik olup eritrositleri parçalar. Ayrıca emülsifikasyonu sağlayarak, lipidlerin sindirimini de kolaylaştırır (Dumanlı, 2008). Bugüne kadar yapılan çalışmalar toplam hücresel PC sentezinin neoplastik dokularda membran proliferasyonu için bir markör olarak kullanılabilceğini ortaya koymuştur (Roy ve Das, 2010).



**Şekil 2.10.** PC'nin yapısı. Mavi ve yeşil renkler yağ asidini, siyah renk gliserol omurgasını, kırmızı renk fosfatı, mor renk kolini göstermektedir (Anonim, 2015b)

Yapılan çalışmalar düşük ilerleme seviyesine sahip olan malignant hücrelerde artan PC seviyelerine karşın, metastatik meme kanserli hücrelerde PC'lerin azaldığını göstermektedir (Sterin ve ark., 2004). Benzer şekilde fare memeli epitel hücreleri ile farklı agresivlikteki (düşük ve yüksek) kanser hücrelerinin karşılaştırdıkları başka bir çalışmada da, tüm hücre hatlarında en çok bulunan fosfolipit sınıfı olarak PC belirlenmiş olup; daha agresif olan metastatik kanser hücrelerinde PC seviyelerinin azaldığı görülmüştür (Do'ria ve ark., 2012).

Bunların metabolik ürünleri olan LPC seviyelerinin ise daha agresif olan metastatik meme kanserli hücrelerde ilginç bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (Do'ria ve ark., 2012). 23 sağlıklı kontrol ile 23 akciğer kanserli hastanın serumlarının karşılaştırıldığı başka bir araştırmada da benzer şekilde LPC'lerin artan konsantrasyonları dikkat çekmektedir (Li ve ark., 2014). Prostat kanserli hastalarda da yüksek LPC seviyeleri bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2014). LPC'deki bu artışlar; PC'lerin azalışı ile birlikte anjiyogenez, göç ve metastaz ile de ilişkilendirilmiştir (Fang ve ark., 2000; Gaetano ve ark., 2009; Houben and Moolenaar, 2011; Jantscheff ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2011; Guo ve ark., 2012).

İnsan epitel ve meme kanseri (metastatik ve metastatik olmayan) hücre hatlarında yapılan başka bir çalışmada da her bir fosfolipit sınıfının nispi miktarları fare hücre hatları ile yapılan bir önceki çalışma (Do'ria ve ark., 2012) ile benzer olup yine PC tüm hücre hatlarında en çok bulunan fosfolipit sınıfını oluşturmuştur. Buna karşın PC ve LPC'nin nispi miktarları hücre tipleri arasında farklılık göstermemekle beraber; tüm insan hücre hatlarında PC'nin yüksek, LPC'nin düşük nispi artışa sahip olduğu

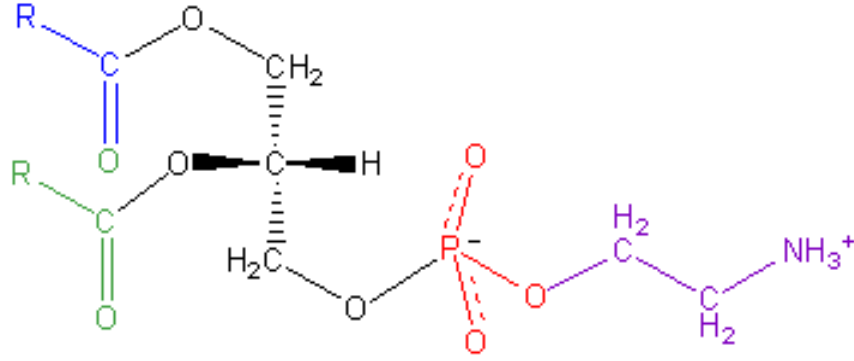
belirtilmiştir (Do'ria ve ark., 2013). Bununla birlikte meme kanserlerinde PC seviyesinin östrojen reseptör negatif tümörlerde daha yüksek seviyelerde olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Merchant ve ark., 1991; Merchant ve ark., 2002). Ayrıca PC meme kanseri dışında; tiroid papillar kanseri (Ishikawa ve ark 2012), prostat kanseri (Keshari ve ark., 2011; Min ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2012; Lim ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014) ve yumurtalık kanseri (Iorio ve ark., 2005) gibi farklı kanser tipleri üzerinde yapılan çalışmalarda da (Ackerstaff ve ark., 2003) benzer şekilde, hücre gelişmesi ve çoğalmasının doğal bir sonucu olarak (Roy ve Das, 2010) sağlıklı hücrelerle karşılaştırıldığında kanserli hücrelerde önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

PC ve LPC'nin yanı sıra kolin fosfolipid metabolizmasının da çeşitli kanser tiplerinde değişikliğe uğradığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tümörlerin ve kanser hücrelerinin kolin metabolit profili, fosfokolin ve kolin içeren bileşiklerin artışı ile karakterize edilmiş olup; yumurtalık, göğüs, prostat ve beyin kanseri gibi birçok kanser tipinde fosfokolinlerin yükseldiği bildirilmiştir. Dolayısıyla kolin kinaz, fosfolipaz C ve fosfolipaz D gibi bu artışa yol açan enzimlerin de antikanser terapilerde önemli olduğu düşünülmektedir (Negendank, 1992; De Certaines ve ark., 1993; Ackerstaff ve ark; 2003; Glunde ve Serkova, 2006; Keshari ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2012). Yükselen fosfokolinlere karşın, gliserofosfokolinlerin azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Iorio ve ark., 2005). Akciğer kanserli hastaların serumlarında ise tam tersine azalan kolin konsantrasyonları gözlenmiştir (Li ve ark., 2014). Yumurtalık kanseri üzerine yapılan başka bir araştırma da yüksek LPA seviyeleri dikkat çekmektedir (Bian ve ark., 2004).

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre PC metabolizması ve onun enzimatik parçalanması sonucu oluşan ürünler, proliferasyon ve apoptoz kontrolüne etki ederek hücre döngüsünün hayati fonksiyonlarından biri olmakta ve neoplastik dokularda bir markör olarak kullanılabilir (Roy ve Das, 2010).

#### 2.4.1.2.2.2. Fosfatidiletanolamin profilindeki değişiklikler

Fosfat grubuna etanolamin bağlı olup (Şekil 2.11); toplam membran fosfolipitlerinin yaklaşık %55'ini oluşturduğu *Drosophila* dışında, biyolojik membranlardaki miktarı PC'den sonra gelmekte ve en çok beyin ve sinir dokusunda bulunmaktadır (Jones ve ark., 1992; Sanden, 2004; Anonim 2015b). Etanolamin, membran akışkanlığını düzenleyen anahtar fosfolipitler olmakla beraber,  $ca^{+2}$  iyonlarının taşınma sürecini de değiştirebilir (Kester ve Sokolove, 1990; Killian ve ark., 1994; Sterin ve ark., 2004).



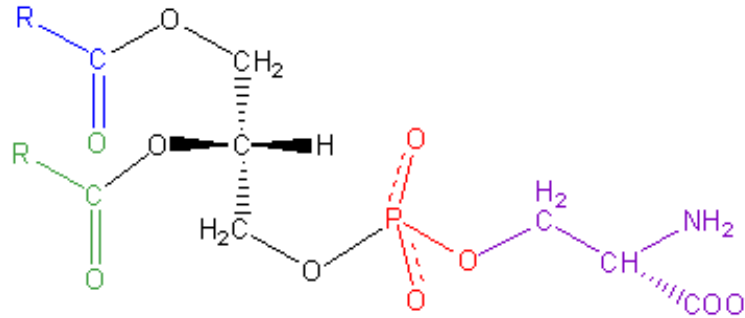
**Şekil 2.11.** PE'nin yapısı. Mavi ve yeşil renkler yağ asidini, siyah renk gliserol omurgasını, kırmızı renk fosfatı, mor renk etanolamini göstermektedir (Anonim, 2015b)

Kötü huylu tümörler ile iyi huylu tümörler ve tümörle ilgisi olmayan meme dokularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, kötü huylu tümörlerde PE'nin önemli düzeyde yükseldiği gözlenmiştir (Merchant ve ark., 1991). Bununla birlikte solid tümörlerde (Ackerstaff ve ark., 2003) ve hormon-dirençli yüksek düzeyde metastatik hücre hatlarında da (Sterin ve ark., 2004) yüksek PE seviyeleri bildirilmektedir. Ancak fare memeli epitel hücreleri ile farklı agresiflikteki (düşük ve yüksek) meme kanser hücre hatlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (Do'ria ve ark., 2012) ve insan epitel hücreleri ile meme kanseri (metastatik ve metastatik olmayan) hücre hatlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada (Do'ria ve ark., 2013), nispi PE içeriği, malignant olmayan epitel hücrelerde daha yüksek

seviyelerde belirlenmiştir. Bununla birlikte prostat kanserinde yapılan bir çalışmada da düşük seviyelerdeki PE kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (Patel ve ark., 2014). Ayrıca yapılan çalışmalar farklı meningiomalarda da PE içeriğinin değiştiğini göstermektedir (Seijo ve ark., 1994).

#### 2.4.1.2.2.3. Fosfatidilserin profilindeki değişiklikler

Negatif yüklü bir fosfolipit olup (Şekil 2.12); normalde hücre membranlarının iç tabakasında bulunmaktadır. Ancak bazı durumlarda PS, aminofosfolipid transferaz enzimi ile membranının dış yaprağına göç ederek kan koagülasyonu ve apoptozis gibi hücrel süreçlere katılabilir (Cohen, 1998; Merchant ve ark., 2002; Vance ve Steenbergen, 2005; Wolfs ve ark., 2005; Küçükaltun, 2007; Shi ve ark., 2008; Chaurio ve ark., 2009). Bununla birlikte PS'nin yoğun olduğu iç yüzeylere protein kinaz C gibi enzimler bağlanarak sinyal yollarını da aktif hale getirebilirler (Stace ve Ktistakis, 2006; Yeung ve ark., 2008).

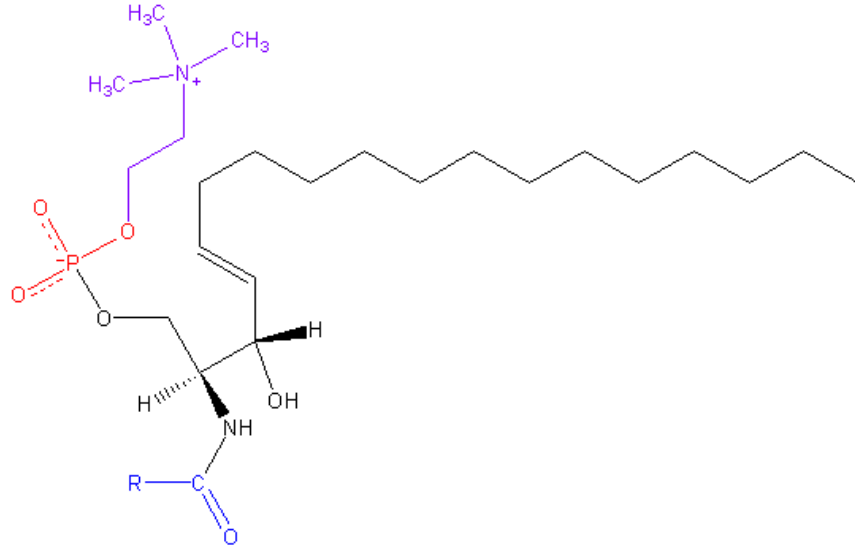


**Şekil 2.12.** PS'nin yapısı. Mavi ve yeşil renkler yağ asidini, siyah renk gliserol omurgasını, kırmızı renk fosfatı, mor renk serini göstermektedir (Anonim, 2015b)

Meme kanseri hücre hatlarında yapılan farklı çalışmalarda (Merchant ve ark., 2002; Sterin ve ark., 2004; Do'ria ve ark., 2012; Do'ria ve ark., 2013) nispi PS miktarı bakımından, normal ve kanserli hücrelerde hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

#### 2.4.1.2.2.5. Sfingomiyelin profilindeki değişiklikler

En önemli sfingolipidlerden biri olan SM, biyomembranların yapısal unsuru olmakla birlikte, membran lipit raftlarını da oluşturlar ve en çok eritrosit membranları ve sinir sistemi miyelin kılıfında bulunurlar. Bunlar miyelin kılıfın etrafını sararak yalıtım görevi yaparken, sinyal iletimini kolaylaştırırlar ve sinyal kaybını da en aza indirirler. Ayrıca kolestrol taşınımını ve metabolizmasını da etkilerler (Dumanlı, 2008; Dedebaş ve Öner, 2010; Coşkun, 2011; Do'ria ve ark., 2012; Do'ria ve ark., 2013; Erdoğan, 2015; Genç, 2015). Bununla birlikte SM'nin katalitik hidrolizinin bir yan ürünü olan seramidler ise; DNA parçalanmasına ve hücre ölümüne yol açan ikinci mesajcıdır (Küçükaltun, 2007). Apoptozise, hayatta kalmaya ve göç etmeye yol açan membran sinyalizasyonu, lipit raftlarındaki nispi seramid/SM/kolestrol seviyeleri ile belirlenmekte olup; hücre dönüşümü ve tümör ilerlemesini etkilemektedirler (Carpinteiro ve ark., 2008; Patra, 2008). Bu bakımdan sfingolipit metabolizmasındaki değişiklikler kanser hücrelerine hayatta kalma avantajları sağlayabilir (Rosen ve Goetzl, 2005). Şekil 2.13.'de SM'nin yapısı görülmektedir.



**Şekil 2.13.** SM'nin yapısı. Mavi renk yağ asidi grubunu, kırmızı renk fosfatı, mor renk kolini, siyah renk sfingozini göstermektedir (Anonim, 2015b)

Malign olmayan fare epitel hücre hatları ile düşük ve yüksek agresiflikteki meme kanseri hücre hatları karşılaştırıldığında, her iki kanser hücresinde de tümörlü olmayan hücrelere nazaran daha yüksek nispi SM miktarı bulunmuştur (Do'ria ve ark., 2012). Başka bir çalışmada da meme kanserli hastalarda SM'nin up-regüle olduğu gözlenmiştir (Kim ve ark., 2013). İnsan epitel ve meme kanseri hücre hatlarında yapılan başka bir çalışmada ise, SM nispi seviyeleri hücre tipleri arasında farklılık göstermediği için, hücrelerin maliniteleri ile ilişkili olarak herhangi bir spesifik özelliğten bahsedilememektedir (Do'ria ve ark., 2013).

#### **2.4.1.3. Genetik yapıli belirteçler**

Kansere sebep olan genler; bölünmeyi kontrol eden bekçi tipi genler (protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler), apoptoz ve DNA tamir genleri olup; kanser bu genlerin işlevini kazanmasına/yitirmesine neden olan çok farklı genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik değişiklikler nokta mutasyonları, gen delesyonları ve yeniden düzenlenmeler şeklinde meydana gelirken; epigenetik değişiklikler DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikleri ifade etmektedir. Yani epigenetik değişikliklerde DNA'nın kendisi mutasyona uğramamakta; sadece işlevi değişmektedir. Sonuç olarak bir hücrenin kansere dönüşümü esnasında gerek genetik, gerekse epigenetik değişiklikler gerçekleşmekte ve bunlar da kanser biyomarkeri olarak kullanılabilir (Zingde, 2001; Melki ve Clark 2002; Jaenisch ve Bird, 2003; Baylin ve Ohm, 2006; Çelik, 2007).

#### **Genetik markerler**

*Protoonkogenler:* Hücre büyümesini kontrol eden protoonkogenler, mutasyona uğrarlarsa onkogen haline dönüşürler. Böylece hücre büyümesinin kontrol mekanizmasını bozarak, kontrolsüz hücre bölünmelerine neden olurlar ve tümör oluşumuna öncülük ederler (Klug ve ark., 2009).

*Tümör (süpresör) baskılayıcı genler:* Hücrelerin bölünmesine engel olarak doğrudan tümörün gelişmesini önleyen genlerdir. Dolayısıyla bu genlerin mutasyona uğraması ile

oluşan genler hücrenin bölünmesini engelleyememekte ve tümör oluşumuna yol açmaktadır (Saraçoğlu, 1998; Lewin, 2004; Klug ve ark., 2009).

*Apoptoz genleri:* Yaşamsal işlevini bitiren hücreler programlanmış hücre ölümü (apoptoz) ile yok edilmekte olup; hücrenin yaşaması apoptozu uyaran ve inhibe eden genlere bağlıdır. Dolayısıyla apoptozu düzenleyen genlerin mutasyonu da kanser oluşumuna yol açmaktadır (Kopnin, 2000).

*DNA tamir genleri:* Organizmanın diğer genlerindeki (protoonkogen, tümör baskılayıcı gen, apoptoz genleri) onarılması mümkün olan hasarları onararak, hücre proliferasyonunu etkileyen genlerdir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar da kansere neden olmaktadır (Yokuş ve Çakır, 2012). Aşağıdaki çizelgede en çok bilinen ve kullanılan bazı genetik belirteçler sunulmuştur (Çizelge 2.4).

**Çizelge 2.4.** Tümör markeri olarak genlerin kullanımı (Hacıbekiroğlu, 2006; Çefle, 2009)

Gen Tipi	Genetik belirteç	Hastalık Tipi
Hücre bölünmesini kontrol eden genler	c-erb B-2 (HER-2 )	Meme kanseri
	RB1	Bir çok sporadik kanser, retinoblastoma
	VHL	Böbrek tümörü, merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastoması, Von Hippel Lindau hastalığı
	NF1	Malin periferik sinir kılıfı tümörü, nörofibromatozis tip 1
	NF2	Meningiom, nörofibromatozis tip 2
	APC	Kolorektal kanser, familyal adenomatöz polipozis
DNA tamir genleri	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Kolon, mide, endometriyum kanseri, herediter non-polipozis kolon kanseri
	BRCA1, BRCA2	Sporadik over ve meme kanseri, herediter meme ve over kanseri
Apoptozis genleri	TP53	Meme ve akciğer kanseri gibi bir çok sporadik kanser, B hücreli lenfoma, Li-Fraumeni sendromu
	P16	Bir çok sporadik kanser, ailesel melanoma

mikro RNA (miRNA) genleri: miRNA'lar, DNA'dan RNA'ya transkripsiyonları yapıp proteinlere çevirileri yapılmayan yani protein kodlamayan RNA'lar olup, insanlardaki sayısı bini geçmektedir. Yapılan çok sayıdaki deneysel çalışma, 21-23 nükleotit uzunluğundaki bu kısa tek iplikçikli RNA moleküllerinin; gen ifadesinin düzenlenmesinde bazılarının onkogen bazılarının ise tümör süpresör gen olarak görev yaptığını dolayısıyla da kanser biyomarkırı olarak kullanılabileceklerini göstermektedir (Ambros, 2004; Bartel, 2004; Gregory ve ark., 2005; Zhang ve ark., 2006; Blenkiron ve Miska, 2007; Jackson ve Standart, 2007; Bartels ve Tsongalis, 2009; Brase ve ark., 2010; Le Quesne ve Caldas; 2010; Karagün ve ark., 2014).

Onkogen miRNA'lar tümör baskılayıcı genleri ya da hücre farklılaşmasını kontrol eden genleri etkileyerek tümör gelişimine neden olurken, tümör baskılayıcı miRNA'lar tam tersine onkogenleri baskılayarak tümör oluşumunu engellemekte ve sonuçta her iki grupta gözlenen değişiklikler de kansere neden olmaktadır. Bunlar genel olarak genin nükleotid dizisini değiştirerek hatalı protein yapımına neden olan, genin kopya sayısını değiştiren ya da transkripsiyonunu arttıran/azaltan değişiklikler olup; onkogenlerde gözlenen değişiklikler onların normalden fazla ifade bulmasına, tümör baskılayıcı genlerde gözlenenler ise ekspresyon azalmasına yol açmaktadır (Calin ve ark., 2002; Cimmino ve ark., 2005; Lu ve ark., 2005; Calin ve Croce, 2006; Wiemer, 2007; Zhang ve ark., 2007; Sayın, 2008). Bununla birlikte farklı kanser türlerinin kendilerine özgü miRNA ekspresyon profilleri bulunmakta dolayısıyla miRNA'lar bir çeşit tümör imzası işlevi görmektedirler. Sonuç olarak tümör dokuları ve normal dokularda farklı seviyelerde ifade edilen miRNA'ların karşılaştırılması; kanserin moleküler patolojisinin anlaşılması, sınıflandırılması ve tedavi geliştirilmesi bakımından son yıllarda umut verici olmuştur (Lu ve ark., 2005; Yanaihara ve ark., 2006; Merritt ve ark., 2008; Bartels ve Tsongalis, 2009; Çefle, 2009; Spizzo ve ark., 2009; Çelik ve ark., 2013). Aşağıdaki çizelgede en çok bilinen ve kullanılan bazı genetik belirteçler sunulmuştur (Çizelge 2.5)

**Çizelge 2.5.** Tümör belirteci olarak onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'lar (Spizzo ve ark., 2009)

<b>miRNA belirteci</b>	<b>Tümör tipi ve regülasyonu</b>
let-7 ailesi (çeşitli)	Akciğer, meme, mide, yumurtalık, prostat ve kolon kanserlerinde, KLL, myomlarda downregülasyon; miR-98 baş ve boyun kanserlerinde downregülasyon.
miR-10b	Meme kanserinde downregülasyon. Metastatik meme kanserinde aşırı sentez (erken aşamalarda metastaz tahmin edilmez).
miR-15a, miR-16-1	KLL, DBBHL, multipl miyelom, hipofiz adenomu, prostat ve pankreas kanserlerinde downregülasyon.
	Nazofarenks karsinomunda upregülasyon.
miR-17-92 genleri; miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1, miR-92-1	Akciğer ve kolon kanseri, lenfoma, multipl miyelom, medulloblastom aşırı ekspresyonu.
miR-106b-93-25	Mide, kolon ve prostat kanserlerinde, nöroblastomada, multipl miyelomda aşırı ekspresyon.
miR-21	Glioblastoma, meme, akciğer, prostat, kolon, mide, özofagus ve serviks kanserlerinde, uterin leiomyosarkomada, DLBCL'de, baş ve boyun kanserlerinde aşırı ekspresyon.
miR-29 ailesi (çeşitli)	KLL, kolon, meme ve akciğer kanserlerinde ve kolanjiokarsinomda downregülasyon.
	Meme kanserinde upregülasyon.
miR-34 ailesi	Pankreas kanseri ve Burkitt lenfomada MYC translokasyonu olmadan downregülasyon.
miR-101	Prostat kanserinde, hepatoselüler karsinomada ve mesane kanserinde downregülasyon.
miR-122a	Karaciğer hücreleri karsinomunda down regülasyon.
miR-124a ailesi (çeşitli)	Kolon, göğüs, gastrik ve akciğer kanserlerinde, lösemide, lenfomada hipermetilasyon.
miR-125a, miR-125b (çeşitli)	Glioblastom, göğüs, prostat ve yumurtalık kanserlerinde downregülasyon.
	Miyelodisplastik sendromda, AML'de, ürotelyal karsinomda upregülasyon.

**Çizelge 2.5.** (Devam) Tümör belirteci olarak onkogenik ve tümör baskılayıcı miRNA'lar (Spizzo ve ark., 2009)

miRNA belirteci	Tümör tipi ve regülasyonu
miR-143, miR-145	Meme, akciğer ve serviks kanserinde, kolon adenom/karsinomda, B hücre habislerinde down regülasyon.
miR-155	Pediyatrik Burkitt lenfomada, Hodgkin lenfomada, Primer mediastinalymphomada, DLBCL'de, göğüs, akciğer, kolon, pankreas kanserlerinde aşırı ekspresyon.
miR-181 ailesi (çeşitli)	Meme, pankreas, prostat kanserinde aşırı ekspresyon.
miR-221, miR-222	KLL, tiroid papiller karsinomu, glioblastomada aşırı ekspresyon, AML'de downregülasyon.
miR-200 ailesi (çeşitli)	Berrak hücreli karsinomada , metastatik meme kanserinde downregülasyon.
miR-372, miR-373	Testis kanserinde miR-373'ün aşırı ekspresyonu.

### Epigenetik markerler

Sağlıklı bir protein ürünü meydana gelinceye kadar replikasyon, transkripsiyon ve translasyon aşamalarını geçmekle beraber, bu aşamaların ne zaman, nerede, nasıl, ne kadar olacağına cevabı da çok önemlidir. Bu süreç, iyi bir müzik dinletisinin ortaya çıkması için, doğru zamanda doğru enstrümanların çalınmasına benzetilecek olursa, bu düzeni sağlayan orkestra şefinin de epigenetik mekanizmalar olduğu söylenebilir (İzmirli, 2013). Dolayısıyla bu sürecin bozulması durumunda kanser gibi sağlık problemleri ortaya çıkabilmektedir. Örneğin, asetil gruplarının histon proteinlerine eklenmesi (asetilasyon) transkripsiyonu artırırken, metil gruplarının DNA'nın bazı düzenlenme bölgelerine eklenmesi (metilasyon) gen transkripsiyonunu azaltmaktadır. Bu sebeple kanserin oluşumunda genetik mekanizmalar kadar epigenetik mekanizmalar da önemli olup; hastalığın tedavi protokolü ayarlanırken yalnızca eksik veya hatalı olan moleküllerin giderilmesi ya da eklenmesi ile ilgili bir süreç değil de bu süreçleri etkileyen epigenetik mekanizmaların da iyi anlaşılacak kişiye özgü tedavilerin

belirlenmesi önemli bir konudur (Sayın, 2008; İzmirli ve ark., 2012). Aşağıdaki çizelgede en çok bilinen bazı epigenetik belirteçler sunulmuştur (Çizelge 2.6).

**Çizelge 2.6.** Kanserde metillendiği gösterilmiş genlerden bazıları (Sayın, 2008)

<b>Gen</b>	<b>Tümör tipi</b>
hMLH1	Kolorektal kanser, mide kanseri
O <sup>6</sup> -MGMT	Beyin, kolon ve akciğer kanseri
BRCA1	Meme, over kanseri
E-kaderin	Mide, meme ve prostat kanseri
CDH13	Endometrial kanser
RAR-beta	Prostat, akciğer, serviks, böbrek kanseri
ESR1	Meme kanseri, kolorektal kanser
DAPK	Akciğer, serviks, meme kanseri
Kaspaz-8	Nöroblastoma
Rb	Retinoblastoma
p14ARF	Kolorektal kanser, meme, böbrek ve mesane kanseri
p16INK4a	Akciğer kanseri, meme, böbrek, mesane kanseri ve lenfoma
APC	Kolorektal kanser
GSTP1	Meme, böbrek kanseri
VHL	Renal hücreli kanser
TIMP3	Gastrointestinal kanserler ve özofagus kanseri
THBS1	T-hücreli lenoma, nöroblastoma, endometrial kanseri

Tümör hücreleri tarafından üretilen bu moleküllerin ideal bir belirteç olabilmesi için; normal dokuda ve diğer hastalıklarda üretilmemesi gerekmektedir. Bununla birlikte ait olduğu doku veya organa özgü olmalı, yalancı pozitif veya negatif sonuç vermemelidir. Dolayısıyla aynı tip tümürlü hastada aynı özgül tümör belirleyici bulunmalıdır. Vücut sıvılarından izole edilebilmelidir ve tümör oluşumunun erken evresinde ortaya çıkarak

tedaviye yardımcı olabilecek potansiyele sahip olmalıdır (McGinley ve Kilpatrick, 2003; Duffy, 2004; Oğuz ve Yasasever, 2004; Türkçapar ve Özden, 2005; Hacıbekiroğlu, 2006; Erdenen, 2007; Karataş, 2010).

Ancak günümüzde bu özelliklere uygun evrensel bir kanser biyomarkeri bulunmamaktadır (Kılıç ve Aykan, 2011; Sefer, 2011). Genel olarak bugüne kadar belirlenen ve kanser tanısında kullanılan spesifik kanser biyomarkerleri çok yetersiz sayıda, protein yapısında ve tayinleri ELİZA gibi özel ve pahalı teknikleri gerektirmektedir ve bir kısmı da yanlış pozitif ve negatif sonuçlar verebilmektedir. Dolayısıyla günümüzde kanser tanısında kullanılabilir yeni ve daha kullanışlı kanser biyomarkerlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Küçükusta, 1992; Karataş, 2010).

Literatürde kanserli hastaların lipid profillerinin sağlıklı bireylerinkinden farklı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ancak çalışmalar yeterli olmamakla birlikte sonuçlar bakımından da istatistiksel olarak önemli farklılıklar gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmada kanser gelişimine bağlı serum lipid kompozisyonlarındaki değişikliklerden yola çıkılarak sağlıklı ve tümörlü hücrelerde yapılacak karşılaştırmalar sonucunda kanser tanısında kullanılabilir yeni kanser biyomarkerlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında araştırma sonuçlarında benzerlik ve farklılıklar görülmüş olup; sonuçlar, yeni çalışmalarla desteklenmesi halinde kanser tanısında kullanılabilir yeni biyomarkerlerin belirlenmesi ihtimalinin kuvvetli olduğunu göstermektedir. Yeni belirlenecek kanser biyomarkerleri kanser tanısını kolaylaştıracağından çalışmanın kanserle mücadelede başarı sağlanmasına katkı sağlayacağı şüphesizdir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan cihazlar

Santrifüj.....	Hettich EBA 20
Santrifüj.....	Hettich EBA 21
Laminar kabin.....	Esco Sınıf II Tip A2
Etüv.....	Memmert INB 500
Vortex tüp çalkalayıcı.....	IKA Genius 3
TLC tankı.....	CAMAG
Gaz kromatografisi.....	Perkin Elmer Clarus 500
pH Metre.....	Hanna HI 2211
Hassas terazi.....	Denver Instrument TB 224A
Derin dondurucu (-80 <sup>0</sup> C ).....	New Brunswick Scientific U-410
Derin dondurucu (-20 <sup>0</sup> C).....	VESTEL GTP 455A
Soğutucu (+4 <sup>0</sup> C).....	UĞUR USS 440 DKTL
Buz makinesi.....	Scotsman AF 80
GC kolon.....	(Rtx-2330) kapiller kolon
Spektrofotometre.....	VARIAN CARRY 50
Su banyosu.....	Termal
Terazi.....	AccuLab VIC212
Otoklav.....	Hirayama HMC HV-110L
Saf su.....	Labconco WaterPro PS
İnkübatör.....	Nuair AutoFlow N-4750
Isıticılı manyetik karıştırıcı.....	IKA RH Basic 2
Işık mikroskop.....	Olympus CX21
Faz-kontrast mikroskop.....	Leica DMIL
Thoma lamı.....	Tiefe Depth
Sıvı azot tankı.....	Locator 4 Thermolyne Dewars
Azot gazı.....	Piyasadan
Helyum gazı.....	Piyasadan

### 3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Sodyum metabisülfid.....	Carlo-Erba
Amidol.....	Merck
Amonyum molibdat.....	Merck
%72'lik Perklorik asit.....	Merck
TLC alimünyum plakalar.....	Merck
İyot.....	Sigma
Glasiyel asetik asit.....	Merck
Dietileter.....	Merck
Hegzan.....	Merck
Yağ asit standardı.....	Sigma
Fosfolipid standartları.....	Sigma
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> .....	Merck
Metanol.....	Merck
Kloroform.....	Merck
KOH.....	Carlo-Erba
DPBS.....	Sigma
Tripsin-EDTA.....	Sigma
NaOH.....	Carlo-Erba
HCl.....	Carlo-Erba
NaHCO <sub>3</sub> .....	Merck
Tripan blue.....	Fluka
Hücre kültür media (DMEM).....	Sigma
Penicilin-Streptomycin.....	Sigma
Fetal bovine serum (FBS).....	Sigma
Pentobarbital.....	Sigma
Ketamine	
Xylazine	

### 3.1.3. Kullanılan sarf malzemeler

Vidalı kapaklı santrifüj tüpü (15 mL).....	Corning Costar
Vidalı kapaklı santrifüj tüpü (50 mL).....	Corning Costar
Parafilm.....	Isolab
Cam test tüpü.....	İldacam
T75 Flask.....	Corning Costar
T150 Flask.....	Corning Costar
T150 Flask.....	Corning Costar
Plastik pipet (10 mL).....	Corning costar
Plastik pipet (25 mL).....	Corning costar
Pipet (2-10 µL).....	Axygen
Pipet (1-200 µL).....	Axygen
Pipet (100-1000 µL).....	Axygen
Pipet tabancası.....	Brand, Eppendorf
Pipet ucu (1-200 µL).....	Corning costar
Pipet ucu (100-1000 µL).....	Corning costar
Pipet ucu (2-10 µL).....	Corning costar
Filtre (0,22 mikron).....	Stericup
Pastör pipet.....	LP Italiana
Eppendorf tüpü (2 mL).....	Isolab
Cam şişe (250 mL, 500 mL, 1 L).....	Isolab
Hematokrit pipeti (Kapiller pipet).....	Isolab
Sarı kapaklı jelli tüp (5 mL).....	Becton Dickinson
HPLC/GC vial.....	Perkin Elmer
Enjektör (2 mL)	

### 3.1.4. Hayvan materyali

Çalışmada sağlıklı 24 adet Wistar Albino Erkek Sıçan kullanılmıştır. Çalışmada yapılan hayvan deneyi için Gaziosmanpaşa üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan izin alınmıştır.

### 3.1.5. Hücre hatları

#### C6 (Sıçan glioma)

C6 sıçan (*Rattus norvegicus*) glioma (glial hücre kanseri) hücreleri adheren özellikte olup, fibroblast morfolojisi gösterir. Bu hücreler glukokortikoid reseptörlere sahiptir, bu reseptörlerin uyarılması gliseril fosfat dehidrogenaz sentezine neden olur. Bu hücrelerde önemli miktarda S-100 ve somatotropin üretimi de olur. İlk defa Benda ve ark. tarafından N-nitrosometilüre ile indüklenen rat (Wistar-Furth ırkı) glial tümöründen klonlanmıştır. Poliovirüslere direçlidirler (ATCC). C6 hücreleri yüksek proliferatif özellik ve çekirdek pleomorfizmi gösterirler, patolojik olarak kanamalı tümör nekroz bölgeleri oluşumuna neden olurlar (Grobber ve ark., 2002).

#### HT29 (Kolon kanseri)

HT29 hücreleri adheren özellikte olup insan kaynaklı kanser hücre hattıdır (44 yaşında Kafkas kökenli bir kadından izole edilmiştir) ve mikrovillus içerir. HT29 hücreleri ürokinaz reseptörlerine sahiptir ancak plazminojen aktivatör aktivitesi belirlenmemiştir. HT29 hücreleri CD4 hücreleri (T hücre tipi) için negatiftir ancak hücre yüzeyi galaktoz seramid ifadesine sahiptir (HIV= İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) için alternatif reseptör olabilir). HT29 hücrelerinde c-myc, K-ras, H-ras, N-ras, Myb, sis and fos onkogenleri ifade edilir. Bu hücrelerde p53 antijeni çok miktarda üretilir ve 273 nolu kodonda G>A mutasyonu olur bunun sonucu Arg>His aminoasidine dönüşür. Kolorektal adenokarsinom olan HT29 hücreleri epitelyal morfoloji gösterirler. HT29 hücreleri IgA (immünoglobülin A), CEA (karsinoembriyogenik antijen), TGF-binding protein (transforme edici büyüme faktörü-beta bağlayıcı protein) ve musin üretirler. HLA, Rh+, A kan grubu gibi antijenleri taşır (ATCC) (Aydm, 2014).

### 3.1.6. Kullanılan çözeltiler ve hazırlanması

*Dulbecco's Modified Eagles Medium, High Glucose (4,5 g/L) (DMEM) Besiyeri:* Laboratuvar ortamında hücrelerin normal metabolik aktivitelerini sürdürebilmeleri için gerekli olan mikroçevreyi sağlayan besleyici solusyondur. 1000 mL hacmindeki bir behere 13,6 gr DMEM tartılıp koyulmuştur ve üzeri deiyonize suyla 800 mL'ye tamamlanmıştır. Manyetik barlı bir karıştırıcı kullanılarak çözüldürülen DMEM üzerine 2,2 gr NaHCO<sub>3</sub> eklenerek karıştırma işlemine devam edilmiştir. Herhangi bir partikül kalmadığından emin olunduktan sonra besiyeri pH'sı 7,2'ye ayarlanarak toplam hacim 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan besiyeri laminar kabin içinde 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek steril edildikten sonra üzerine %10 FBS ve % 2 PenStrep eklenerek katkılı DMEM haline getirilmiştir. Hazırlanan katkılı DMEM kullanılabildiği kadar +4 °C de saklanmıştır.

*Dulbecco's Phosphate Saline (DPBS) Tampon Çözeltisi:* Hücrelerin yıkanması esnasında kullanılan tamponlama sistemidir. 1000 mL hacmindeki bir behere 9,5 gr'lık hazır kullanım paket içerisindeki DPBS koyulmuştur ve üzeri deiyonize suyla 800 mL'ye tamamlanmıştır. DPBS manyetik barlı bir karıştırıcı kullanılarak tamamen çözüldürüldükten sonra pH'sı 7,2'ye ayarlanarak toplam hacim 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan DPBS laminar kabin içinde 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek steril edildikten sonra kullanılabildiği kadar +4 °C de saklanmıştır.

*Kloroform/Metanol (2:1):* 100 mL kloroform ile 50 mL metanol bir şişede karıştırılarak stok çözelti hazırlanmıştır. Fosfolipidlerin silika jelden ayrılması amacıyla kullanılmıştır.

*Metanol/Kloroform (2:1):* 100 mL metanol ile 50 mL kloroform bir şişede karıştırılarak stok çözelti hazırlanmıştır. Serumdan lipidleri ekstrakte etmek amacıyla kullanılmıştır.

*Kloroform/Metanol (7:5):* 70 mL kloroform ile 50 mL metanol bir şişede karıştırılarak stok çözelti hazırlanmıştır. Lipidlerin çözünmesi amacıyla kullanılmıştır.

*1. Yürütme Solüsyonu (Hegzan:Dietileter:Kloroform:Glasiyel asetik asit (21:6:3:1)):* 210 mL hegzan, 60 mL dietileter, 30 mL kloroform ve 10 mL asetik asit bir balon jöje

içerisinde karıştırılarak stok yürütme solüsyonu hazırlanmıştır. Fosfolipidlerin ekim noktasında tutularak lipidlerin ayrılması amacıyla kullanılmıştır.

*2. Yürütme Solüsyonu (Kloroform:Metanol:Su (65:26:4)):* 130 mL kloroform, 52 mL metanol ve 4 mL distile su bir balon joje içerisinde karıştırılarak stok yürütme solüsyonu hazırlanmıştır. Fosfolipidleri birbirinden ayırmak amacıyla kullanılmıştır.

*%5'lik Amonyum Molibdat:* 5 gr amonyum molibdat bir miktar distile suda iyice çözüldükten sonra üzeri yine distile suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Fosfolipid miktarlarını belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

*Amidol Reaktifi:* 20 gr sodyum metabisülfid bir miktar distile suda iyice çözüldükten sonra üzeri yine distile suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Üzerine 0,5 gr amidol ilave edilerek iyice çözünmesi sağlanmıştır. Fosfolipid miktarlarını belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

*Standart Fosfat Çözeltisi:* 1,097 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  tartılmış ve üzerine 250 mL distile su ilave edilmiştir. Böylece mL'sinde 1 gr fosfor bulunan stok çözelti hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden tüplere 1, 2, 3, 4, 5, 10 µl otomatik pipetle alınmış üzerleri distile su ile 100 mL'ye tamamlayarak mL'sinde 0 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg ve 100 µg fosfor bulunan standart çözeltiler hazırlanmıştır. Örneklerin fosfor miktarlarını belirlemek için, fosfor miktarı bilinen standart fosfat çözeltisinden standart grafik formülü elde etmek amacıyla hazırlanmıştır.

*2 N Metanollü KOH:* 56,11 gr KOH beherde az miktar metanolde çözünüp balon jöjeye alınmıştır ve hacim metanol ile 500 mL'ye tamamlanmıştır. Metil esteri oluşturmak amacıyla hazırlanmıştır.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Grupların oluşturulması**

Proje kapsamında yapılan tüm hayvan deneyleri “Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)” tarafından (2014-32) onaylanmış olup, araştırmada kullanılan sıçanlar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp

Araştırma Birimi'nden (DETAB) temin edilmiştir. Yaklaşık 250 gr ağırlığında ve aynı yaşta (12 haftalık) yetişkin Wistar türü erkek albino sıçanlar; Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında  $21\pm 1^{\circ}\text{C}$  oda ısısında, ideal havalandırma şartlarında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışık koşullarında, ad libitum beslenme ile barındırılmıştır. Sıçanlar kontrol, C6 ve HT-29 olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Deneme iki tekerrürlü olarak kurulmuş olup toplam 24 adet sıçan kullanılmıştır.

*Grup 1:* Kontrol Grubu-1 mL katkısız DMEM enjekte edilen grup olup 5 adet sıçan bulunmaktadır.

*Grup 2:* C6 Grubu-1 mL katkısız DMEM içinde süspansiyon edilen  $60 \times 10^6$  C6 hücrelerinin enjekte edildiği grup olup 9 adet sıçan bulunmaktadır.

*Grup 3:* HT-29 Grubu-1 mL katkısız DMEM içinde süspansiyon edilen  $60 \times 10^6$  HT-29 hücrelerinin enjekte edildiği grup olup 10 adet sıçan bulunmaktadır.

### **3.2.2. Hücre kültürü**

Tüm hücre hazırlama işlemleri laminar kabinde, steril ortamda gerçekleştirilmiştir. Sıvı azot tankından çıkarılan hücreler  $37^{\circ}\text{C}$  sıcaklıktaki benmaride 1-2 dk bekletildikten sonra % 10 (v/v) FBS (Fetal Bovine Serum), % 2 (v/v) PenStrep (Penisilin-Streptomisin) ve % 0,22 (wt/v)  $\text{NaHCO}_3$  ilave edilen katkılı DMEM besi yeri içeren steril T75'lik hücre kültür flasklarında  $37^{\circ}\text{C}$  % 5  $\text{CO}_2$  ortamında 3-4 gün inkübe edilmiştir. Hücreler konfluent hale geldiğinde, flasklardaki besi yeri dökülmüştür ve hücreler 10 mL DPBS ile yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra DPBS dökülmüştür ve adheren hücreleri zeminden çözmek için flaske 5-6 mL % 0,25'lik Tripsin-EDTA solüsyonu ilave edilmiştir. Hiç beklenmeden flask el yardımıyla biraz çalkalanarak hücrelerin yüzeyden ayrılması sağlanmıştır ve oluşan hücre süspansiyonu 50 mL'lik steril falkon tüplere aktarılmıştır. Bu falkon tüplere, tripsini nötralize etmek için 10 mL katkılı taze besi yeri eklenmiştir ve hücreler  $1500 \times g$ 'de 5 dk santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısım aspire edildikten sonra hücre pelleti üzerine 4 mL taze besiyeri eklenerek steril pastör pipetle hücreler süspansiyon haline getirilmiştir. Süspansiyon haline getirilen ilk kuşak hücreleri eksponansiyel log fazına sokmak için üçer gün arayla

4 hücre ekimi daha yapılmıştır. Sonunda eksponansiyel log fazına sokulan hücreler çalışma için uygun hale getirilmiştir. Hücre konsantrasyonunu belirlemek için hücre süspansiyonundan alınan 20 µL hücre ile 20 µL % 0,4 (wt/vol) tripan mavisi solüsyonu karıştırılarak, bu karışımın 20 µL'si Thoma lamına pipetlenerek mikroskop altında birinci sayım alanından 5 kare, ikinci sayım alanından 5 kare olmak üzere toplam 10 kare sayılmıştır [1 mL hücre süspansiyonu içindeki hücre sayısı = 10 karede sayılan toplam hücre sayısı / 10 x 2 (Tripan mavisi seyreltme faktörü) x 16 (bir sayım alanındaki toplam kare sayısı) x 10 000 (katsayı)]. Sayım işleminden sonra yeni bir steril 15 mL'lik falkon tüp içinde çalışılacak hücre stok süspansiyonu hazırlanmıştır.

### **3.2.3. Sıçanlarda tümör oluşturulması**

Herhangi bir madde enjekte edilmeden önce sıçanların hepsinden anestezi altında intrakardiyak olarak kan (0,5-1mL) alınmıştır. Anestezik olarak intraperitoneal (ip) yoldan ketamine (60 mg/kg) ve xylazine (10 mg/kg) verilmiştir.

Daha sonra test gruplarındaki sıçanların sağ flank bölgesinden deri altına literatürdeki bilgiler de göz önünde bulundurularak yapılan denemeler sonucunda tümör oluşturduğu bilinen 1 mL katkısız DMEM içinde süspansiyon edilen  $60 \times 10^6$  C6 veya HT-29 tümör hücreleri inoküle edilmiştir (San-Galli ve ark., 1989; Akhter ve ark., 2008; Miura ve ark., 2008; Morrone ve ark., 2009; Miura ve ark., 2010). Tümör inoküle edilmeyen kontrol grubu hayvanlara ise deri altına 1 mL katkısız DMEM enjekte edilmiştir.

Test grubu hayvanlarda tümör boyutu 8-10 mm olduktan sonraki 6. haftanın sonunda (Şekil 3.1), tüm gruplardan anestezi altında intrakardiyak olarak kan alınmıştır.



**a\***

**b**

**c**

**Şekil 3.1.** Tümör oluşum aşamaları (a\*: 1. hafta, b: 3. hafta, c: 6. hafta)

\*1. hafta enjeksiyon öncesini ifade etmektedir.

Deney sonunda tüm sıçanlar ip olarak verilen 100 mg/kg pentobarbital ile sakrifiye edilerek tümör dokuları fotoğraflanmıştır (Şekil 3.2).



**a**

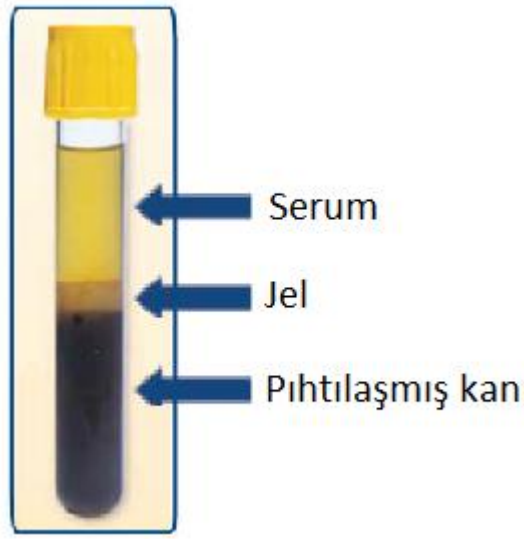
**b**

**c**

**Şekil 3.2.** Dokuların görüntüleri (a: Kontrol, b: HT29-Kanser, c: C6-Kanser)

### 3.2.4. Kan örneklerinin alınması

Kontrol ve hasta gruplarından anestezi altında intrakardiyak olarak (0,5-1mL) jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri, pıhtılaştıktan sonra 4000xg'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında ayrılan serumlar (Şekil 3.3); steril test tüplerine alınarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır (Ferreiro-Vera ve ark., 2012).



Şekil 3.3. Tam kandan serumun ayrılması (Anonim, 2015c)

### 3.2.5. Serum lipit ekstralarının hazırlanması

Kontrol, C6 ve HT-29 gruplarına ait 1 mL serum örneklerinin üzerine 3,75 mL metanol: kloroform çözeltisinden (2:1) eklenerek vorteks yardımı ile homojen hale getirildikten sonra 30 dk buzda inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından tüp üzerine 1,25 mL kloroform ve 1,25 mL distile su ilave edilerek 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrasında oluşan 3 fazdan, altta bulunan lipit fazı, steril bir test tüpüne alınarak azot (N) gazı basıncı altında uçurulmuştur ve oluşan lipit ekstraları -20°C'ye kaldırılmıştır (Bligh ve Dyer, 1959).

### 3.2.6. Serum fosfolipitlerinin ince tabaka kromatografisi ile belirlenmesi

-20<sup>0</sup>C'de saklanan serum total lipit ekstraktından 500 µl alınarak çözücüsü azot gazı altında uçurulmuştur. (Jakobik ve ark., 2009)'un TLC yöntemine göre; bu tüplerin üzerine 0,3 mL kloroform: metanol (7:5) ilave edilerek çözünmesi sağlanmıştır. Çözünen bu ekstrakt, daha önce 110 <sup>0</sup>C'de 1 saat süreyle etüvde bırakılarak aktif hale getirilen silika jel ile kaplı alüminyum tabakalara, tabakanın alt ve sol tarafından 2 cm boşluk kalacak şekilde, hemotokrit pipeti ile tek bir noktadan ekilmiştir.

Ekimi tamamlanan numuneler 10-15 dk açıkta bekletilerek kuruması sağlanmıştır. Sonra ekim yapılan plak, içinde hekzan: dietil eter: kloroform: glasiyel asetik asit (21: 6: 3: 1) çözeltisi bulunan TLC yürütücü tankına ekim noktası çözeltiye yakın olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu aşamada fosfolipidler ekim noktasında tutularak lipidlerin yürümesi sağlanmıştır. Yaklaşık 1,5 saat sonra yürüme işlemi tamamlanan plak, tanktan çıkarılarak açıkta bekletilmek suretiyle çözeltisi uçurulmuştur. Bu işlemden sonra plak 90<sup>0</sup> çevrilerek ekim noktası yine çözeltiye yakın olacak şekilde, içinde kloroform: metanol: su (65: 26: 4) çözeltisi bulunan tanka yerleştirilmiştir. 2-2,5 saat süren yürüme işleminden sonra fosfolipidlerin birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Tanktan çıkarılan plaklar açıkta kurutulduktan sonra fosfolipid yerleri iyot buharıyla belirlenmiştir. Bu işlemler kontrol ve hasta gruplarındaki her bir örnek için ayrı ayrı uygulanmıştır.

Piyasadan temin edilen PC, PI, PE, PS, SM fosfolipid standartlarından ise 100 µl alınarak daha önce aktif hale getirilen TLC plakalarına yine belirtilen şekilde ekim yapılmıştır. Ancak plakalar bu kez sadece içinde kloroform: metanol: su (65: 26: 4) çözeltisi bulunan tanka yerleştirilerek fosfolipidlerin ayrılması sağlanmıştır. Fosfolipid standart yerleri yine iyotla belirlenmiştir.

Daha sonra fosfolipidler yerlerinden kazınarak her biri steril bir test tüpüne alınmıştır. Ayrı tüplere alınan fosfolipidler üzerine 1 mL kloroform: metanol (2:1) çözeltisi ilave edilerek 4000 rpm' de 5 dk santrifüj edilmiştir. Bu işlem 4 kez tekrarlanarak fosfolipidlerin silika jelden tamamen ayrılması sağlanmıştır. Bu yöntemle elde edilen örnekler fosfor tayini için hazır hale getirilmiştir.

### 3. 2. 7. Fosfolipid miktarlarının belirlenmesi

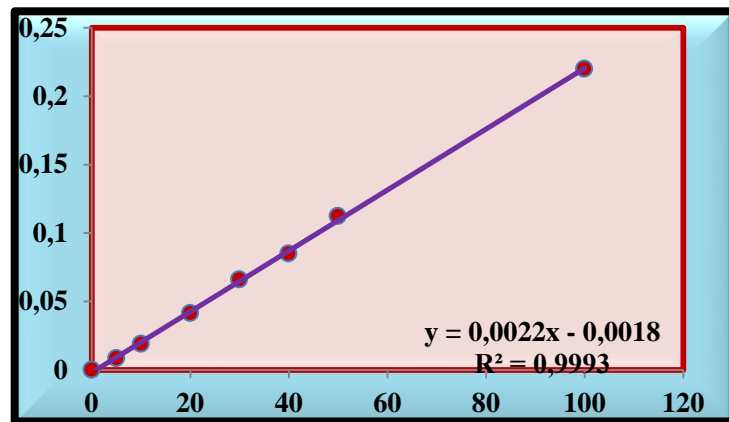
TLC yapılarak fosfolipid fraksiyonlarına ayrılan örneklerin miktarları fosfor tayini ile belirlenmiştir (Kates, 1991). Bu işlem için % 72'lik perklorik asit, % 5'lik amonyum molibdat, amidol (2,4-Diaminofenoldihidrochloride) reaktifi ve standart fosfat çözeltisi kullanılmıştır.

0 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml ve 100 µg/ml fosfor bulunan standart çözeltilerin üzerine 0,4 mL perklorik asit ilave edilmiştir. 4 dk bekletildikten sonra tüpe 4,2 mL saf su, 0,2 mL amonyum molibdat ve 0,2 mL amidol reaktifi katılarak vorteksle iyice homojen hale getirilmiştir. Tüpün ağzı parafilm ile kapatılarak sıcak su banyosunda 7 dk inkübasyona bırakılmıştır. Su banyosundan sonra oda sıcaklığına getirilen fosfat standartları spektrofotometrede köre karşı 830 nm absorbands değerinde okutulmuştur.

Total fosfor tayini için, TLC ile elde edilen saf fosfolipid ekstraktından 1 mL alınarak N gazı basıncı altında kloroform: metanol çözücüsü uçurulmuş ve aynı işlemler bu örnekler için de yapılmıştır. Örneklerdeki fosfor miktarını bulmak için Şekil 3.4'de görüldüğü gibi standart grafiğın verdiği  $y=0,0022x-0,0018$  formülü kullanılmıştır. Örneğın fosfor miktarı  $x=(y+0,0018)/0,0022$  eşitliğinden yararlanılarak hesaplanmıştır.

y: Örneğın absorbands değeri

x: Örneğın fosfor miktarı



Şekil 3.4. Standart fosfor miktarlarına ait grafik

### 3. 2. 8. Serum yağ asitlerinin gaz kromatografisi ile belirlenmesi

-20<sup>0</sup>C'de saklanan serum total lipit ekstraktından 500 µl alınarak çözücüsü N gazı altında uçurulmuştur. Oluşan lipid ekstraktının üzerine 3 mL hekzan ve 3 mL 2 N metanollü KOH eklenerek vorteks yapıldıktan sonra metil esteri oluşturulmuştur. Oluşan yağ asidi esterleri viallere alınarak gaz kromatografisine verilmiştir ve 1 µl hacimde otosampler kullanılarak enjeksiyon yapılmıştır.

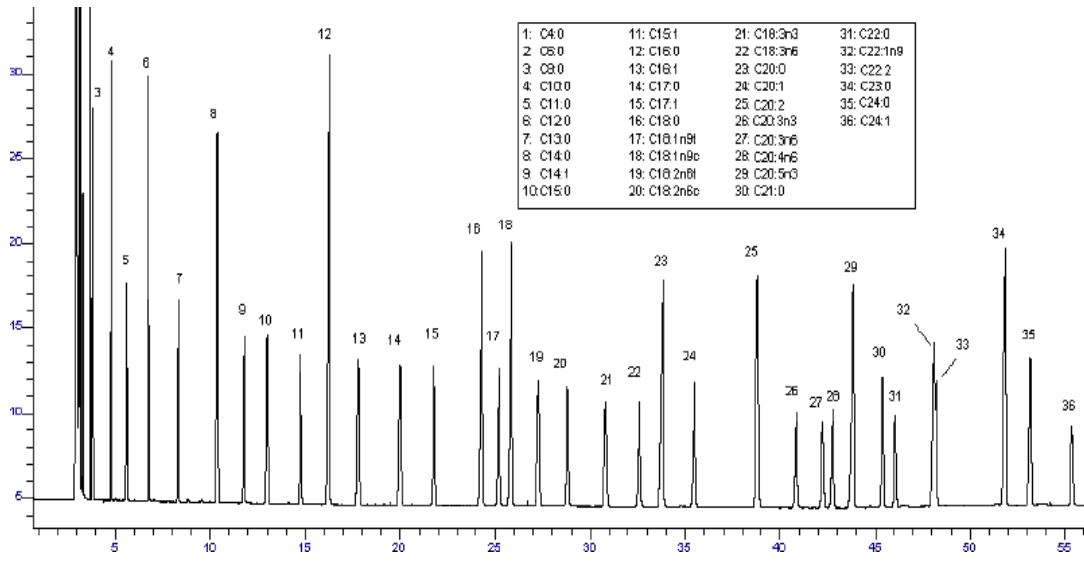
Yağ asitlerinin analizi Perkin Elmer Clarus 500 marka kromatografi cihazında yapılmış olup; FID alev iyonizasyon dedektörü ve Restek (Rtx-2330) kapiller kolon (30 m x 0,25 mm x 0,2 µm) kullanılmıştır. Yağ asitlerinin teşhisinde standart olarak 37 yağ asidinin metil esterleri karışımı kullanılmıştır. GC cihazının dedektör sıcaklığı 250<sup>0</sup>C, enjektör sıcaklığı 250<sup>0</sup>C, enjeksiyon split 50/1, taşıyıcı gaz akış hızı helyum 1 mL/dk olarak cihaza verilmiştir. Fırın sıcaklık programı Çizelge 3.1'de verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** Gaz kromatografi analizlerinde kullanılan fırın programı

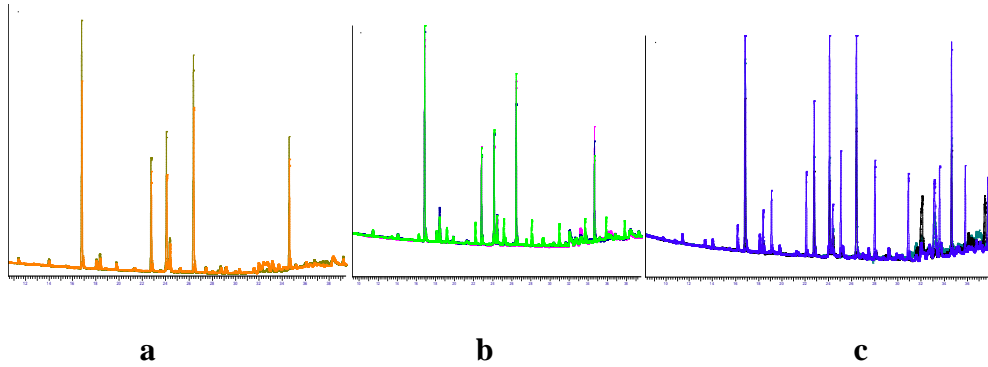
Başlangıç sıcaklığı (°C)	Bekleme süresi (dk)	Sıcaklık artış hızı (°C/dk)	Bitiş sıcaklığı (°C)
120	2	2/dk	180
180	0	4/dk	200
200	3	0	200

Fırın sıcaklığı programı toplam 40 dk'dır.

Numunelerimizden elde edilen kromatogramlarla standartlardan elde edilen kromatogramlar karşılaştırılarak yağ asidi çeşitleri ve nisbi % miktarları belirlenmiştir (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6).



Şekil 3.5. Standart yağ asitlerinin kromatogramı



Şekil 3.6. Grupların 6 hafta sonundaki kromatogramları

### 3. 3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser grupları arasındaki karşılaştırmalar için SPSS (Statistic Program for Social and Science) programı kullanılmıştır. 6 hafta sonundaki gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında;  $p < 0,05$  önemlilik değerinde bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmıştır. Varyans analizinde gruplar arasında farklılık çıkması halinde, bu farklılığın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığı; çoklu karşılaştırmalı (*post-hoc*) duncan testi uygulanarak hesaplanmıştır.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Fosfolipid Kompozisyonundaki Değişimler

Kontrol, HT29 ve C6 kanser gruplarından, 6 hafta sonunda alınan serum örneklerine ait TLC sonuçlarına göre; PC, PE, PS ve SM olmak üzere dört farklı serum fosfolipidi belirlenmiştir. Fosfolipidlerin miktar tayinleri fosfor analizi ile yapılmış olup; SM hariç, fosfolipid miktarları kontrol ve kanser grupları arasında önemli derecede farklılık göstermiştir ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda takip edilen özellikler için örnek büyüklük farklılıkları ise; alınan her serum örneğinde bütün fosfolipidlerin ölçülememesinden ileri gelmektedir (Çizelge 4.1).

**Çizelge 4.1.** Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum fosfolipid miktarlarına ( $\mu\text{g/mL}$ ) ait ortalamalar  $\pm$  standart sapmalar ve (gözlem sayıları)

Fosfolipid İsmi	Kontrol Grubu	HT29 Kanser Grubu	C6 Kanser Grubu
PC	9,563 $\pm$ 2,221 <sup>b</sup> (5)	4,166 $\pm$ 1,808 <sup>a</sup> (9)	6,823 $\pm$ 3,702 <sup>ab</sup> (8)
PE	11,581 $\pm$ 3,084 <sup>c</sup> (5)	4,717 $\pm$ 2,731 <sup>a</sup> (9)	8,460 $\pm$ 2,454 <sup>b</sup> (8)
PS	7,909 $\pm$ 1,898 <sup>b</sup> (5)	3,292 $\pm$ 1,700 <sup>a</sup> (7)	4,545 $\pm$ 3,511 <sup>a</sup> (7)
SM	8,554 $\pm$ 1,418 <sup>a</sup> (5)	7,936 $\pm$ 3,619 <sup>a</sup> (10)	6,792 $\pm$ 5,120 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam fosfolipid</b>	37,609 $\pm$ 2,021 <sup>b</sup> (5)	18,236 $\pm$ 4,043 <sup>a</sup> (10)	23,914 $\pm$ 11,055 <sup>a</sup> (9)

<sup>a,b,c</sup> Farklı harfler 6. haftadaki gruplar arasındaki Duncan testine göre önemli farklılığa ( $p<0,05$ ) işaret etmektedir.

Çalışmamızda major fosfolipidler, gruplar arasında farklılık göstermekte olup; kontrol ve C6 kanser gruplarında PE, HT29 kanser grubunda ise SM olarak belirlenmiştir (Çizelge 4.1). Yapılan farklı çalışmalarda da, kontrol ve C6 kanser grubu bulgularımızla benzer şekilde; PE ve PC fosfolipidleri genel olarak gruplarda yüksek seviyelerde bildirilmiştir (Jones ve ark., 1992; Sanden, 2004; Do'ria ve ark., 2012).

Gruplar 6 hafta sonundaki fosfolipid miktarları bakımından karşılaştırıldığında; kanser gruplarındaki fosfolipid miktarları kontrol grubuna göre düşük seviyelerde belirlenmiş olup; bu farklılık PC, PE ve PS fosfolipidleri için önem arz ederken ( $p < 0,05$ ); SM için önemli bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Kanser grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise PC, PE ve PS fosfolipidleri HT29 kanser grubunda; SM fosfolipidi ise C6 kanser grubunda en düşük seviyelerde belirlenmiştir. Gruplar 6. haftadaki toplam fosfolipid miktarları bakımından karşılaştırıldığında ise; kanser grupları kontrole göre önemli derecede düşük bulunmuş olup; en düşük fosfolipid miktarı HT29 kanser grubunda belirlenmiştir (Çizelge 4.1).

Literatüre bakıldığında ise çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmakla birlikte; farklı sonuçlar da mevcuttur. Düşük ilerleme seviyesine sahip olan malignant hücreler ile metastatik meme kanserli hücrelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada (Sterin ve ark., 2004) ve fare memeli epitel hücreleri ile düşük ve yüksek olmak üzere farklı agresiflikteki kanser hücrelerinin karşılaştırıldıkları başka bir çalışmada (Do'ria ve ark., 2012), sonuçlarımızla uyumlu olarak; kanser hücrelerinde PC seviyelerinin azaldığı gözlenmiş olup; metastatik kanserli hücrelerde ve yüksek agresiflikteki kanserli hücrelerde azalışların daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Do'ria ve ark., 2012). PC'deki %59'a kadar olan bu düşüşler ise; sıfırdan sentezlenen yağ asit seviyesindeki azalışlarla ilişkilendirildiği için PC, in vivo olarak FAS inhibisyon biyomarkeri olarak belirlenmiştir (Ross ve ark., 2008). Bununla birlikte PC yapısında en çok OA ve PA (16:0), baş grubunda ise bir kolin bileşiği içermektedir (Anonim, 2015a). Çalışmamızda bu yağ asitlerinin, önemsiz ( $p > 0,05$ ) olmakla birlikte; kanser gruplarında kontrol grubuna göre düşük seviyelerde olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu yağ asitlerindeki azalışlar; PC fosfolipid miktarında da azalmaya neden olabilir. Ayrıca fosfolipidlere bağlı yağ asitlerinin doymamışlık derecesi ile membranların lipid akışkanlığı doğru orantılı olup (Popp-Snijders ve ark., 1984); bu yağ asitlerinin azalması membran geçirgenliğini etkileyerek, enzimlerin ve hormonların aktivitelerini de azaltıyor olabilir. Yine PC'nin yapısında bulunan kolin önemli bir metil vericisi olması bakımından DNA'yı modifiye edebilir ve metil grupları DNA'nın bazı düzenleme bölgelerine eklenerek gen transkripsiyonunu azaltabilir. Dolayısıyla yağ asit sentezinden sorumlu enzimlerin gen regülasyonu da bu durumdan etkileniyor olabilir (Bingöl, 1976; Awwad ve ark., 2012, Anonim 2015a). Bu sonuçların tersine Do'ria ve ark. (2013)'ün insan

epitel ile metastatik ve metastatik olmayan meme kanseri hücre hatlarında yaptıkları başka bir çalışmada ise; PC'nin tüm hücre hatlarında yüksek nispi artışa sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı araştırmacıların gözlemlerindeki bu farklılığın sebebi olarak; insanlarda habis olmayan hücrelerin göç potansiyeli bulunurken, farelerde bu potansiyelin olmayışı düşünülmektedir (Do'ria ve ark., 2013). Benzer şekilde meme kanserinde yapılan başka çalışmalarda da östrojen reseptör negatif tümörlerde PC seviyesi yüksek bulunmuştur (Merchant ve ark., 1991; Merchant ve ark., 2002). Yine bu sonuçlarla uyumlu olarak PC; tiroid papillar (Ishikawa ve ark 2012), prostat (Keshari ve ark., 2011; Min ve ark., 2011; Zhou ve ark., 2012; Lim ve ark., 2014; Patel ve ark., 2014) ve yumurtalık (Iorio ve ark., 2005) kanserleri gibi farklı tip kanserli hücrelerde de yüksek seviyelerde gözlenmiş olup; bu kanserlerin yanı sıra kolon kanserinde de (Kuchiba ve ark., 2012) yağ asitlerinden sorumlu enzimlerin fazla miktarda ifade edildiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda PE'nin kontrol grubuna göre kanser gruplarında düşük seviyelerde belirlenmesi ise; PE'nin membran akışkanlığını etkileyerek enzim ve hormon aktivitelerini etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü etanolamin, membran akışkanlığını düzenleyen fosfolipitlerden biridir. Bununla birlikte;  $Ca^{+2}$  iyonlarının taşınmasında da etkilidir (Kester ve Sokolove, 1990; Killian ve ark., 1994; Sterin ve ark., 2004).  $Ca^{+2}$ 'nin ise kolon kanseri riskini azaltmak için önemli mineraller arasında yer aldığı bildirilmektedir (Anonim 2015d). Dolayısıyla çalışmamızda PE'nin, HT29 kanser grubunda düşük çıkması, bu grupta  $Ca^{+2}$ 'nin de azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple PE fosfolipid miktarlarındaki bu azalışlar; sinyal iletimi ve iyon taşınımını içeren membran fonksiyonlarındaki anormalliklere işaret edebilir. Literatüre bakıldığında da çalışmamızla uyumlu sonuçlar bulunmaktadır. Fare memeli epitel hücresi ile düşük ve yüksek düzeyli agresiflikteki meme kanseri hücre hatlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (Do'ria ve ark., 2012) ve aynı araştırmacıların insan epitel ile metastatik ve metastatik olmayan meme kanseri hücre hatlarını karşılaştırdıkları başka bir çalışmada (Do'ria ve ark., 2013) PE malignant olmayan hücrelerde daha yüksek seviyelerde gözlenmiştir. Prostat kanserinde yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde, düşük seviyelerdeki PE, kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (Patel ve ark., 2014). Bu sonuçların tersine kötü huylu meme tümörlerinde (Merchant ve ark., 1991), solid tümörlerde (Ackerstaff ve ark., 2003) ve hormon-dirençli yüksek düzeyde

metastatik hücre hatlarında (Sterin ve ark., 2004) PE'nin yükseldiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar kolin kinaz enziminin PC ve PE'nin sentezinde gerekli bir enzim olduğunu ve tümörle birlikte sentezinin arttığını göstermiştir. Bu artışın sebebi olarak; enzimin aşırı sentezlenmeleri halinde onkogenik aktiviteye sahip oldukları düşünülmektedir (Ramirez de Molina ve ark., 2005; Iorio ve ark., 2010). Dolayısıyla bu fosfolipitlerin malignant hücrelerde yüksek çıkması kolin kinaz enzimindeki artışlarla da ilgili olabilir. Ayrıca fosfolipidlerin sentezinde ACSLs enzimleri de görev almakta olup; ACSL-4'ün kolon kanserlerinde (Cao ve ark., 2000) ve ACSL-1 ve 4'ün bağırsak iltihaplanmalarında (Heimerl ve ark., 2006) upregüle olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple kanser hücrelerindeki yüksek fosfolipid miktarlarını bu enzim grubu da etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda PS'nin kontrole göre kanser gruplarında düşük seviyelerde bulunması ise; fosfolipidin apoptoz sürecindeki hareketiyle ilgili olabilir. Çünkü PS sağlıklı hücrelerde aminofosfolipid transferaz enzimi ile apoptoz sırasında membranın dış yaprağına geç ederek kan koagülasyonuna katılırken (Cohen, 1998; Merchant ve ark., 2002; Vance ve Steenbergen, 2005; Wolfs ve ark., 2005; Küçükaltun, 2007; Shi ve ark., 2008; Chaurio ve ark., 2009); kanserli hücrelerde bu enzim azalabilir dolayısıyla da PS'nin taşınımı gerçekleşmeyebilir ve koagülasyon olumsuz etkileniyor olabilir. Bununla birlikte PS'nin apoptoz sırasında hücre zarının akışkanlığını azaltarak zarın parçalanmasını sağladığı da bildirilmiştir (Anel ve ark., 1992). Bu durum da fosfolipit miktarını etkileyen faktörlerden biri olabilir. Ayrıca PS'nin yoğun olduğu iç yüzeylerde protein kinaz C enzimleri sinyal yollarını aktif hale getirirken (Stace ve Ktistakis, 2006; Yeung ve ark., 2008); kanserli hücrelerde PS'nin azalmasına bağlı olarak bu enzimin de aktivitesi azalabilir ve sinyal yolları olumsuz etkileniyor olabilir. Literatüre bakıldığında ise meme kanseri üzerinde yapılan farklı çalışmalar; sonuçlarımızdan farklı olarak PS miktarında önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir (Merchant ve ark., 2002; Sterin ve ark., 2004; Do'ria ve ark., 2012; Do'ria ve ark., 2013).

SM ise sinir hücrelerinde miyelin kılıfında yoğun bulunmakta olup (Dumanlı, 2008); beyindeki nöron döngülerini etkileyebilir. Dolayısıyla çalışmamızda gruplar arasındaki farklılık önemli bulunmamakla birlikte ( $p>0,05$ ); beyin tümör gelişimine bağlı olarak C6 kanser grubunda diğer gruplara göre düşük çıkmış olabilir. Do'ria ve ark. (2013)'ün

insan epitel ve meme kanseri hücre hatlarında yaptıkları bir çalışmada da sonuçlarımızla uyumlu olarak, SM nispi miktarları hücre tipleri arasında farklılık göstermemiştir. Sonuçlarımızdan farklı olarak malign olmayan fare epitel hücre hatları ile düşük ve yüksek agresiflikteki meme kanseri hücre hatlarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, SM her iki kanser hücre hattında da yüksek bulunmuş olup (Do'ria ve ark., 2012); bu sonuç meme kanserli hastalarda SM'nin up-regüle olduğunu gösteren diğer bir çalışmayla uyumlu bulunmuştur (Kim ve ark., 2013). Anlaşılacağı üzere farklı çalışmalardan gelen bazı veriler; tümör gelişmesi bakımından daha yüksek SM içeriğinin, hücrelerin hayatta kalması için önemli olabileceğini göstermektedir. Bunun sebebi olarak SM içeren vesiküllerin angiogenik kapasiteye sahip olmaları düşünülebilir (Kim ve ark., 2002). Ayrıca yüksek SM konsantrasyonu ve kolesterol taşıyan lipid raftlarının, N-cadherin gibi yapışma proteinlerinin hareketini durdurduğu ve integrin aktivasyonunu düzenlediği ileri sürülmüş olup; her iki proteinin de kanser gelişiminde ve malignant ilerlemede rol aldığı bildirilmiştir (Causeret ve ark., 2005; Patra, 2008; Paschos ve ark., 2009). Bununla birlikte araştırmalar seramid bakımından zengin lipid raftlarının apoptozisi teşvik ettiğini ve kanser hücre raftlarında seramid tükenmesinin artan SM sentezi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Do'ria ve ark., 2012). Ancak araştırmacılar hücre ölümü ile ilgili olan SM havuzlarının ve seramidin, mitokondrilerde veya membran lipid raftlarında bulunmasından dolayı toplam nispi miktardan ziyade kompartmana spesifik SM içeriğinin daha önemli belirleyiciler olabileceğine dikkat çekmektedir (Birbes ve ark., 2001; Patra, 2008).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda lipid miktarlarının düşük çıkma sebebinin diyet olmadığı; hastalıkla ilişkili metabolik bozuklukların veya hormonal faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (Bani ve ark., 1986). Çalışmamızda da fosfolipidlerde azalışa neden olan bu faktörler; membran yapısındaki bozulmaların yanısıra; hücre döngüsü, sinyal ve ikinci mesajcı moleküllerin iletimi, iyon taşınımı, inflamasyon ile ilgili gen ifadesinin düzenlenmesi, enzim aktivasyonu, bağışıklık sistemi, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptoz gibi hücrenel faaliyetlerle de ilişkili olabilir.

## 4.2. Yağ Asitleri Kompozisyonundaki Değişimler

### 4.2.1. Doymuş yağ asidi kompozisyonundaki değişimler

Kontrol, HT29 ve C6 kanser gruplarından 6 hafta sonunda alınan serum örneklerine ait gaz kromatografisi sonuçlarına göre; KA, LA (12:0), tridekanoik (TA, 13:0), MA, PA (15:0), PA (16:0), (HA, 17:0), SA, AA (20:0), heneikosanoik (HA, 21:0), BA, trikosanoik (TA, 23:0), lignocerik asit (LA, 24:0) olmak üzere on üç farklı serum doymuş yağ asidi belirlenmiştir. Bu yağ asitlerinden bazıları kontrol ve kanser grupları arasında önemli derecede farklılık gösterirken ( $p<0,05$ ); bazılarında farklılık önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Takip edilen özellikler için örnek büyüklük farklılıkları ise alınan her serum örneğinde bütün yağ asitlerinin ölçülememesinden ileri gelmektedir (Çizelge 4.2).

**Çizelge 4.2.** Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum doymuş yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar  $\pm$  standart sapmalar ve (gözlem sayıları)

Yağ Asidi Kimyasal Formülü	Yağ Asidi Kimyasal İsmi	Kontrol Grubu	HT29 Kanser Grubu	C6 Kanser Grubu
C10:0	KA	0,242 $\pm$ 0,012 <sup>a</sup> (4)	0,218 $\pm$ 0,056 <sup>a</sup> (9)	0,361 $\pm$ 0,088 <sup>b</sup> (9)
C12:0	LA	0,075 $\pm$ 0,036 <sup>a</sup> (4)	0,092 $\pm$ 0,077 <sup>a</sup> (8)	0,074 $\pm$ 0,050 <sup>a</sup> (9)
C13:0	TA	0,124 $\pm$ 0,101 <sup>a</sup> (5)	0,098 $\pm$ 0,110 <sup>a</sup> (9)	0,096 $\pm$ 0,094 <sup>a</sup> (9)
C14:0	MA	0,590 $\pm$ 0,047 <sup>a</sup> (5)	0,686 $\pm$ 0,153 <sup>a</sup> (9)	0,593 $\pm$ 0,080 <sup>a</sup> (9)
C15:0	PA	0,580 $\pm$ 0,112 <sup>a</sup> (5)	0,563 $\pm$ 0,079 <sup>a</sup> (9)	0,571 $\pm$ 0,084 <sup>a</sup> (9)
C16:0	PA	25,608 $\pm$ 1,005 <sup>a</sup> (5)	25,110 $\pm$ 1,733 <sup>a</sup> (9)	25,023 $\pm$ 1,612 <sup>a</sup> (9)
C17:0	HA	0,796 $\pm$ 0,148 <sup>a</sup> (5)	0,755 $\pm$ 0,114 <sup>a</sup> (9)	0,722 $\pm$ 0,138 <sup>a</sup> (8)
C18:0	SA	12,066 $\pm$ 1,374 <sup>a</sup> (5)	11,721 $\pm$ 1,234 <sup>a</sup> (9)	11,838 $\pm$ 1,275 <sup>a</sup> (9)
C20:0	AA	0,242 $\pm$ 0,085 <sup>a</sup> (4)	0,231 $\pm$ 0,061 <sup>a</sup> (9)	0,511 $\pm$ 0,328 <sup>b</sup> (9)

**Çizelge 4.2.** (Devam) Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum doymuş yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar ± standart sapmalar ve (gözlem sayıları)

Yağ Asidi Kimyasal Formülü	Yağ Asidi Kimyasal İsmi	Kontrol Grubu	HT29 Kanser Grubu	C6 Kanser Grubu
C21:0	HA	0,295±0,139 <sup>b</sup> (4)	0,091±0,082 <sup>a</sup> (9)	0,128±0,091 <sup>a</sup> (9)
C22:0	BA	1,235±0,729 <sup>b</sup> (4)	0,711±0,168 <sup>a</sup> (8)	0,312±0,116 <sup>a</sup> (8)
C23:0	TA	0,437±0,206 <sup>a</sup> (4)	0,422±0,209 <sup>a</sup> (9)	0,436±0,151 <sup>a</sup> (9)
C24:0	LA	0,012±0,004 <sup>a</sup> (5)	0,008±0,005 <sup>a</sup> (9)	0,010±0,004 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam doymuş yağ asidi</b>		41,798±2,207 <sup>a</sup> (5)	40,622±1,297 <sup>a</sup> (9)	40,565±2,419 <sup>a</sup> (9)

<sup>a,b,c</sup> Farklı harfler 6. haftadaki gruplar arasındaki Duncan testine göre önemli farklılığa ( $p<0,05$ ) işaret etmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplarda en yüksek doymuş yağ asitleri olarak PA (16:0) ve SA belirlenirken; en düşük doymuş yağ asitleri olarak LA (24:0) ve LA (12:0) belirlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise; doymuş yağ asitlerinden KA ve AA (20:0) C6 kanser grubunda önemli derecede yüksek seviyelerde belirlenirken ( $p<0,05$ ); HA (21:0) ve BA her iki kanser grubunda da kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer doymuş yağ asitleri ve toplam doymuş yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.2). Sonuçlarımızla uyumlu olarak prostat kanseri ile SA arasında (Gann ve ark., 1994; Harvei ve ark., 1997; Mañnistö ve ark., 2003) ve kolorektal kanser ile de PA (16:0), SA (Nkondjock ve ark., 2003) ve MA (Zhang ve ark., 2013) arasında ilişki bulunmadığını kanıtlayan farklı çalışma sonuçları da mevcuttur.

Çalışmamızda önemli derecede farklılık gösteren yağ asitleriyle ilgili herhangi bir veriye rastlanmamakla beraber; literatürde fikir birliği de bulunmamaktadır. Çalışmamızda farklılık göstermeyen LA (12:0), MA (Nkondjock ve ark. 2003) ve SA (Zhang ve ark., 2013) ile kolorektal kanser; MA (Freeman ve ark. 2007; Crowe ve ark., 2008), PA (16:0) (Harvei ve ark., 1997; Crowe ve ark., 2008), önemli fark bulunmamakla birlikte PA (15:0) ve HA (17:0) (Crowe ve ark., 2008) ile prostat

kanseri; PA (16:0) ile de meme (Chajes ve ark., 1995; Saadatian-Elahi ve ark., 2004; Shannon ve ark., 2007), kolon ve akciğer (Meng ve ark., 1999) kanserleri arasında pozitif bir ilişki belirtilmiştir. PA (16:0)'daki artışlar daha yüksek FAS aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (Pala ve ark., 2001; Swinnen ve ark., 2002). Yapılan çalışmalar diyetteki yüksek doymuş yağ asitlerinin  $\Delta 9$  aktivitesini 2-3 kat artırdığını göstermekle birlikte (Gellhorn ve Benjamin, 1966a; Gellhorn ve Benjamin, 1966b; Rao ve Abraham, 1975; Berra ve Rapelli, 1987; Ntambi ve ark., 1996; Waters ve Ntambi, 1996; Pala ve ark., 2001); D9D'ların PA (16:0)'ın desaturasyonunda görev aldığını ve kanserli hastalarda ise bunların sentezinin arttığını da göstermektedir (Choi ve ark., 2002). Ayrıca bu sonuçların D9D ve stearoil-CoA desaturaz (SCD) enzimlerinin yanı sıra, hiper insülinemia ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü insülin ve yağ asitlerinin bu genlerin ekspresyonlarını düzenlediği ispatlanmıştır (Wood ve ark., 1985; Khoo ve ark., 1991; Weiner ve ark., 1991; Kaput ve ark., 1994; Legrand ve ark., 1994; Ntambi, 1995; Waters ve Ntambi, 1996). Sonuç olarak yapılan çalışmalar kanser hastalarında FAS'ın arttığını (Rashid ve ark., 1997) ve agresif tümörlerde fazla miktarda bulunan doymuş yağ asitlerinin, membran akışkanlığını azalttığını göstermektedir (Ollila ve ark., 2007). Çalışmamızda da kanser gruplarında belirlenen doymuş yağ asidindeki farklılıkların bu durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu sonuçların tersine meme (Wood ve ark., 1985; Habib ve ark., 1987a; Kelly ve ark., 1990; Persad ve ark., 1990; Bougnoux ve ark., 1992; Fermor ve ark., 1992; Pandey ve ark., 1995; Chajes ve ark., 1999; Saadatian ve ark., 2004; Crowe ve ark., 2014), kolon, akciğer (Meng ve ark., 1999) ve prostat (Crowe ve ark., 2008) gibi farklı tip kanserlerde yapılan çalışmalar ise SA ile kanser arasında ters bir ilişki olduğunu da göstermektedir.

#### **4.2.2. Tekli doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler**

Kontrol, HT29 ve C6 kanser gruplarından 6 hafta sonunda alınan serum örneklerine ait gaz kromatografisi sonuçlarına göre; cis-10-pentadekanoik (cPA) , PA (16:1), cis-10-heptadekanoik (cHA), OA, EA (18:1), erukik (EA, 22:1), nervonik asit (NA) olmak üzere yedi farklı serum tekli doymamış yağ asidi belirlenmiştir. Bu yağ asitlerinden bazıları kontrol ve kanser gruplarında önemli derecede farklılık gösterirken ( $p < 0,05$ ); bazılarında ise farklılık önemli bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Takip edilen özellikler için

örnek büyüklük farklılıkları ise alınan her serum örneğinde bütün yağ asitlerinin ölçülememesinden ileri gelmektedir (Çizelge 4.3).

**Çizelge 4.3.** Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum tekli doymamış yağ asidi miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar  $\pm$  standart sapmalar ve (gözlem sayıları)

Yağ Asidi Kimyasal Formülü	Yağ Asidi Kimyasal İsmi	Kontrol Grubu	HT29 Kanser Grubu	C6 Kanser Grubu
C15:1	cPA	0,020 $\pm$ 0,017 <sup>a</sup> (5)	0,013 $\pm$ 0,005 <sup>a</sup> (9)	0,024 $\pm$ 0,018 <sup>a</sup> (9)
C16:1	PA	1,645 $\pm$ 0,302 <sup>b</sup> (4)	1,267 $\pm$ 0,921 <sup>b</sup> (9)	0,305 $\pm$ 0,255 <sup>a</sup> (8)
C17:1	cHA	0,110 $\pm$ 0,046 <sup>b</sup> (5)	0,051 $\pm$ 0,043 <sup>a</sup> (9)	0,126 $\pm$ 0,053 <sup>b</sup> (9)
C18:1n9c	OA	15,134 $\pm$ 0,954 <sup>a</sup> (5)	14,563 $\pm$ 1,308 <sup>a</sup> (9)	14,506 $\pm$ 0,976 <sup>a</sup> (9)
C18:1n9t	EA	3,350 $\pm$ 0,120 <sup>a</sup> (4)	3,214 $\pm$ 0,351 <sup>a</sup> (9)	2,908 $\pm$ 0,911 <sup>a</sup> (9)
C22:1n9	EA	11,098 $\pm$ 1,832 <sup>a</sup> (5)	12,160 $\pm$ 2,455 <sup>ab</sup> (9)	14,180 $\pm$ 1,579 <sup>b</sup> (9)
C24:1	NA	0,400 $\pm$ 0,371 <sup>b</sup> (5)	0,132 $\pm$ 0,152 <sup>a</sup> (9)	0,075 $\pm$ 0,062 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam tekli doymamış yağ asidi</b>		30,758 $\pm$ 0,943 <sup>a</sup> (5)	31,402 $\pm$ 1,303 <sup>a</sup> (9)	32,093 $\pm$ 1,617 <sup>a</sup> (9)

<sup>a,b,c</sup> Farklı harfler 6. haftadaki gruplar arasındaki Duncan testine göre önemli farklılığa ( $p<0,05$ ) işaret etmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplarda en yüksek tekli doymamış yağ asidi olarak OA belirlenirken, en düşük tekli doymamış yağ asidi olarak cPA belirlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise; PA (16:1) C6 kanser grubunda, cHA HT29 kanser grubunda, NA ise her iki kanser grubunda da önemli derecede düşük belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ancak EA (22:1) tüm gruplarda farklılık göstermekle birlikte; kontrol grubuna göre kanser gruplarında önemli derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer tekli doymamış yağ asitleri ve toplam tekli doymamış yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.3).

Literatüre bakıldığında çalışmamızda gruplar arasında farklılık gözlenen cHA, EA (22:1) ve NA ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanılmamakla birlikte; çalışmamızla uyumlu olarak meme kanserinde (Simonsen ve ark., 1998a; Simonsen ve ark., 1998b; Newmark, 1999) ve kolorektal kanserli dokularda (Zhang ve ark., 2013) tekli doymamış yağ asidi olarak azalan PA (16:1) seviyeleriyle birlikte, çalışmamızda farklılık bulunmayan OA seviyelerinin de azaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde oral squamous hücre karsinomasında ve menopoz sonrası meme kanseri hastalarının eritrosit membran fosfolipitlerinde de azalan OA seviyeleri dikkat çekmektedir (Zaridze ve ark., 1990; Engan ve ark., 1995). EA (18:1) seviyeleri ise multiple myelomalı hastalara nazaran yine kontrollerde daha yüksek seviyelerde gözlenmiştir (Jurczynszyn ve ark., 2014). Bu sonuçların tersine meme kanserinin yanı sıra (Wood ve ark., 1985; Kelly ve ark., 1990; Persad ve ark., 1990; Chajes ve ark., 1995; Pandey ve ark., 1995; Pala ve ark., 2001; Saadatian-Elahi ve ark., 2004; Shannon ve ark., 2007) farklı tip kanserlerde, malignant hücrelerde artan OA ve PA (16:1) seviyeleri de bildirilmiştir (Engan ve ark., 1995; Harvei ve ark., 1997; Meng ve ark., 1999; Mikirova ve ark., 2004). Dolayısıyla bu yağ asitlerinin biyosentezinin engellenmesinin tümör gelişimini önleyeceği düşünülmektedir (Pala ve ark., 2001). Lipid miktarlarındaki yüksekliği araştırmacılardan bazıları diyetle ilişkilendirirken (Legaspi ve ark., 1987); bazıları ise hastalıkla ilişkili metabolik bozukluklara ve hormonal faktörlere bağlamışlardır (Bani ve ark., 1986; Habib ve ark., 1987b). Kanser hastalarının doku, kan ve idrar örneklerinde yapılan bir çalışmada; OA'daki artışlar hastalığa bağlı olarak değişen D9D aktivitesiyle ilişkilendirilirken (Habib ve ark., 1987b); aynı yıl yapılan başka bir çalışma kanser hastalarının plazma yağ asit miktarlarındaki artışa işaret etmiştir (Legaspi ve ark., 1987). Benzer şekilde PA (16:1)'in artan konsantrasyonları da, tümör gelişimine bağlı olarak D9D enzim aktivitesindeki artışlara bağlanmıştır (Choi ve ark., 2002; Shannon ve ark., 2007). Bu sonuçlardan farklı olarak literatürde PA (16:1) ve meme kanseri riski arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Chajes ve ark., 1999; Saadatian-Elahi ve ark., 2004).

#### 4.2.3. Çoklu doymamış yağ asidi kompozisyonundaki değişimler

Kontrol, HT29 ve C6 kanser gruplarında 6 hafta sonunda alınan serum örneklerine ait gaz kromatografisi sonuçlarına göre; linolelaidik (LA, 18:2t), LA (18:2c), GLA, ALA, cis-11,14-eikosadienoik (EDA), DGLA, EPA olmak üzere yedi farklı serum çoklu doymamış yağ asidi belirlenmiştir. Belirlenen bu yağ asitlerinden ALA ve EPA  $\omega$ -3 grubumuzu oluştururken; LA (18:2t), LA (18:2c), GLA ve DGLA  $\omega$ -6 grubumuzu oluşturmaktadır. Bu yağ asitlerinden bazıları kontrol ve kanser gruplarında önemli derecede farklılık gösterirken ( $p<0,05$ ); bazılarında ise farklılık önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Takip edilen özellikler için örnek büyüklük farklılıkları ise alınan her serum örneğinde bütün yağ asitlerinin ölçülememesinden ileri gelmektedir (Çizelge 4.4).

**Çizelge 4.4.** Kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarının 6 hafta sonundaki serum çoklu doymamış yağ asit miktarlarına (% bolluk) ait ortalamalar  $\pm$  standart sapmalar ve (gözlem sayıları)

Yağ Asidi Kimyasal Formülü	Yağ Asidi Kimyasal İsmi	Kontrol Grubu	HT29 Kanser Grubu	C6 Kanser Grubu
C18:2n6t	LA	0,072 $\pm$ 0,053 <sup>a</sup> (4)	0,096 $\pm$ 0,104 <sup>a</sup> (9)	0,056 $\pm$ 0,038 <sup>a</sup> (9)
C18:2n6c	LA	21,914 $\pm$ 2,256 <sup>a</sup> (5)	23,107 $\pm$ 1,718 <sup>a</sup> (9)	22,690 $\pm$ 1,259 <sup>a</sup> (9)
C18:3n6	GLA	0,545 $\pm$ 0,303 <sup>a</sup> (4)	0,294 $\pm$ 0,193 <sup>a</sup> (7)	0,373 $\pm$ 0,260 <sup>a</sup> (8)
C18:3n3	ALA	1,220 $\pm$ 0,228 <sup>a</sup> (4)	2,297 $\pm$ 0,663 <sup>b</sup> (9)	1,672 $\pm$ 0,406 <sup>a</sup> (8)
C20:2	EDA	0,102 $\pm$ 0,073 <sup>a</sup> (4)	0,522 $\pm$ 0,114 <sup>b</sup> (9)	0,942 $\pm$ 0,492 <sup>c</sup> (9)
C20:3n6	DGLA	0,010 $\pm$ 0,000 <sup>a</sup> (4)	0,550 $\pm$ 0,222 <sup>b</sup> (9)	0,172 $\pm$ 0,123 <sup>a</sup> (9)
C20:5n3	EPA	0,032 $\pm$ 0,019 <sup>a</sup> (5)	0,137 $\pm$ 0,022 <sup>b</sup> (9)	0,075 $\pm$ 0,069 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam <math>\omega</math>-3 yağ asidi</b>		1,008 $\pm$ 0,586 <sup>a</sup> (5)	2,435 $\pm$ 0,658 <sup>b</sup> (9)	1,562 $\pm$ 0,675 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam <math>\omega</math>-6 yağ asidi</b>		22,416 $\pm$ 2,360 <sup>a</sup> (5)	23,983 $\pm$ 1,809 <sup>a</sup> (9)	23,251 $\pm$ 1,429 <sup>a</sup> (9)
<b>Toplam çoklu doymamış yağ asidi</b>		23,506 $\pm$ 2,397 <sup>a</sup> (5)	26,941 $\pm$ 2,072 <sup>a</sup> (9)	25,755 $\pm$ 1,700 <sup>a</sup> (9)

<sup>a,b,c</sup> Farklı harfler 6. haftadaki gruplar arasındaki Duncan testine göre önemli farklılığa ( $p<0,05$ )

işaret etmektedir.

Çalışmamızda tüm gruplarda en yüksek çoklu doymamış yağ asidi olarak LA (18:2c) belirlenirken, en düşük çoklu doymamış yağ asidinin tüm gruplarda değiştiği gözlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise;  $\omega$ -3 yağ asitlerinden ALA ve EPA ile bir  $\omega$ -6 yağ asidi olan DGLA kontrol grubuna göre kanser gruplarında yüksek bulunmuş olup; bu farklılık sadece HT29 kanser grubu için önem arz etmiştir ( $p<0,05$ ). EDA ise tüm gruplarda önemli farklılık göstermekle birlikte ( $p<0,05$ ); en yüksek C6 olmak üzere yine kontrol grubuna göre kanser gruplarında önemli derecede yüksek seviyelerde belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Diğer çoklu doymamış yağ asitleri ve toplam çoklu doymamış yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık ( $p>0,05$ ) gözlenmemiştir (Çizelge 4.4).

Literatüre bakıldığında çalışmamızdan farklı olarak; GLA'ların meme (Shannon ve ark., 2007); LA (18:2c)'lerin ise meme ile birlikte (Welsch ve ark., 1992; Rose, 1997; Bartsch ve ark., 1999; Meng ve ark., 1999), prostat (Wang ve ark., 1995; Godley ve ark., 1996; Pandalai ve ark., 1996; Connolly ve ark., 1997; Rose, 1997; Newcomer ve ark., 2001) kolon ve akciğer (Meng ve ark., 1999) kanserlerinde malignant varyantta yüksek seviyelerde belirlendiği gözlenmiştir. Çalışmamızda tespit edilmemekle birlikte yapılan başka çalışmalarda ise, benzer şekilde yine  $\omega$ -6 yağ asitlerinden AA (20:4)'lerin meme (Chajes ve ark., 1995; Pala ve ark., 2001; Kaur ve ark., 2009) kanserinin yanı sıra; kolorektal (Almendingen ve ark., 2007) ve prostat (Patel ve ark., 2008) kanserlerinde de tümör oluşumunu teşvik ettikleri belirtilmiştir. Kolon ve kolorektal kanserlerindeki bu yükselişlerin ACSL4 enzimleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü ACSL4 en çok 20:4 ve 20:5 C'lu yağ asitlerini tercih etmektedir (Miller ve ark., 1977). Yapılan çalışmalar ACSL-4'ün kolon kanserlerinde (Cao ve ark., 2000) upregüle olduğunu ve apoptozisi önleyerek tümör hücrelerinin hayatta kalmasını sağladıklarını göstermiştir. LA (18:2c)'lerin kanserle pozitif ilişkili bulunması ise, bu yağ asitlerinin membranlara akışkanlık kazandırarak membrana bağlı olan enzimlerin ve reseptörlerin davranışlarını belirlediklerini ve gen ekspresyonunu etkilediklerini düşündürmektedir. Dolayısıyla da bunların hücrel iletişim ve homeostazı sağlayan hücrel boşluk junctionlarını engelleme yoluyla tümör oluşumunu teşvik ettikleri bildirilmiştir. AA (20:4)'ler ise eikosanoidlerin öncülü olmaları bakımından; metabolitlerinin, immun baskılanmasında ve tümör hücrelerinin metastaz şeklinde yayılmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (Chapkin ve ark., 1989; De

Haan ve ark., 1994; Lupulescu, 1996; Hayashi ve ark., 1997; Das, 2006; Pidgeon ve ark., 2007; Dai ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar hücrelerde eikosanoid miktarlarının artmasının, hücre bölünmesini hızlandırdığını ve iltihablanmaya ve kanser oluşumuna yol açtığını göstermiştir (Wang ve Dubois, 2010). Çünkü  $\omega$ -6 yağ asitlerinden kaynaklanan bu eikosanoidler; damarlaşmayı arttırmakta, apoptozisi engellemekte ve iltihaplanmayı teşvik etmektedir. Sonuç olarak da bu ürünlerin artışı; aşırı hücre proliferasyonuna, inflamasyon rahatsızlıklarına, alerjenin gelişmesine ve atardamar duvarlarında iltihaplı akyuvarların birikimine sebep olmaktadır (Calder, 2002; Aydın, 2004; Wada ve ark., 2007). Çalışmamızda da kanser hücrelerinde yüksek belirlenen yağ asitlerinin bu durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

FAP hastalarında (Almendingen ve ark., 2007; Berstad ve ark., 2012), meme karsinomasında (Zaridze ve ark., 1990; Vatten ve ark., 1993; Engan ve ark., 1995; Chajes ve ark., 1999; Pala ve ark., 2001), prostat (Kaul ve ark., 1987; Gann ve ark., 1994; Laaksonen ve ark., 2004; Bidoli ve ark., 2005; Chavarro ve ark., 2007), kolon ve akciğer (Vatten ve ark., 1993; Pala ve ark., 2001) gibi farklı kanser tiplerinde yapılan çalışmalarda ise bu bulguların tersine; azalan LA (18:2c) seviyeleri bildirilmiştir. Bununla birlikte pankreas kanserinde azalan LA (18:2c)'e ilaveten sonuçlarımızdan farklı olarak DGLA (Zuijdgeest-van Leeuwen ve ark., 2002; Macášek ve ark., 2012), mesane ve gastrointestinal kanserlerde ALA (Chaudry ve ark., 1991), prostat kanserinde GLA, DGLA (Chavarro ve ark., 2007) ve AA (20:4) (Chaudry ve ark., 1991), kolon ve akciğer kanserlerinde ise AA (20:4) ve DGLA (Meng ve ark., 1999) seviyelerinde de düşüşler gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise menopoz öncesi kadınlarda LA (18:2c) seviyelerinde, menopoz sonrası kadınlarda ise AA (20:4) seviyelerindeki artışlarla ilişkili olarak meme kanseri riskinde azalış belirlenmiş ve bu sonuçlar daha düşük besinsel yağ alımıyla da ilişkilendirilmiştir (Zaridze ve ark., 1990). Aynı diyetle beslenen kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışma sonuçları ise; düşük besinsel yağ alımının yanı sıra; tat farklılıkları ve anoreksia (yeme bozukluğu) gibi beslenme bozukluklarının da kanser hastalarının yağ asit miktarlarındaki değişimleri tetiklediğini göstermiştir (Baró ve ark., 1998). Ayrıca bu sonuçlar kanserde meydana gelen desatürasyon ve lipit peroksidasyon süreçlerindeki değişikliklerin daima çoklu doymamış yağ asitlerinin tükenmesini tetiklediğini düşündürmektedir (Chaudry ve ark., 1991; De Castro ve ark., 2008). Yağ asit miktarlarındaki bu düşüşlerin tümör hücrelerindeki D6D

enzim aktivitesindeki azalmadan kaynaklandığı bildirilmiştir (Bégin ve ark., 1986; Kinsella, 1990). Yapılan çalışmalar AA (20:4)'ün karaciğerde yağ asit D6D inhibisyonu gösterdiğini belirtmektedir (Kinsella ve ark., 1990; Reddy ve ark., 1991). Meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da desaturaz enzim aktivitesinin azalışına bağlı olarak kanser riskinin azaldığı bildirilmiştir (Chajès ve ark., 1999). Ayrıca bu gruptaki yağ asitlerinin hücre döngüsü boyunca memeli tümör hücrelerini etkileyebileceği de öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük serumlu ortamda tümör hücrelerini çoğalttıklarında, 18:2 yağ asitlerinin DNA sentezini arttırdığı ve G fazını kısalttığı; bunun da, hücre döngüsünün S fazındaki hücre sayısını artırarak mutasyonlu geni eksilttiği görülmüştür (Rose, 1997).

Bazı çalışmalarda ise  $\omega$ -6'ların tersine;  $\omega$ -3 yağ asitleri tümör teşvik edici olarak gösterilmiş olup; bunların kanserli dokularda arttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, HT29 kanser grubu bulgularımızla uyumlu olarak (Çizelge 4.4) ALA prostat (Gann ve ark., 1994; Pandalai ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Newcomer ve ark., 2001; Brouwer ve ark., 2004; Simon ve ark., 2009); EPA prostat (Freeman ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Crowe ve ark., 2014), kolon ve akciğer (Meng ve ark., 1999); çalışmamızda gözlenmeyen diğer  $\omega$ -3 yağ asitlerinden DHA ise kolorektal (Almendingen ve ark., 2007; Berstad ve ark., 2012) ve prostat (Crowe ve ark., 2014) kanserleriyle pozitif ilişkili olarak belirtilmiştir. Burada çoğunlukla sağlığa yararlı olarak bahsedilen  $\omega$ -3 yağ asitlerinin nasıl kansere neden olduklarını gösteren mekanizmalar net olmamakla birlikte; bazı şartlarda (pişirilme metodu, tazeliği, tüketim miktarı gibi) kanserojenik maddelere dönüşmüş olabilecekleri veya pro-inflammatör özellik kazanmış olma ihtimalleri düşünülebilir.

Bu sonuçlardan farklı olarak  $\omega$ -3 yağ asit seviyeleri ile kanser arasında ters orantılı ilişkilerin gözlemlendiği çalışmalar da mevcuttur. İn vitro çalışmalardan ve hayvan çalışmalarından gelen verilere göre tümör gelişmesi durumunda; kandaki EPA ve DHA seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Cave, 1991; Rose, 1997; Norrish ve ark., 1999; Norrish ve ark., 2000; Astorg, 2004; Larsson ve ark., 2004; Leitzmann ve ark., 2004; Kobayashi ve ark., 2006; Chavarro ve ark., 2007; Chapkin ve ark., 2009; Kim ve ark., 2009). EPA ve DHA, kolorektal kanserli dokularda (Nkondjooek ve ark., 2003; Kojima ve ark., 2005; Ghadimi ve ark., 2008; Pot ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2013) ve

multiple myelomalı hastalarda da (Jurczyszyn ve ark., 2014) düşük seviyelerde gözlenmiştir. Bununla birlikte DHA seviyeleri ile akciğer, kolon (Meng ve ark., 1999) ve meme (Pala ve ark., 2001), EPA seviyeleri ile ise meme (Shannon ve ark., 2007; Kaur ve ark., 2009) kanserleri arasında da ters ilişkiler bildirilmiştir. DHA'nın kanser gruplarında düşük miktarlarda belirlenmesi; hücre ve vezikül membranlarındaki ilişkiyi göstermekte olup; bunların yüksek miktarlarının hücreyi apoptozise uğratarak sitotoksik özellik gösterebileceğine işaret edilmiştir (Williams ve ark., 1999). Bununla birlikte yapılan çalışmalar azalan DHA seviyelerinin; hücre döngüsünde antiprolatif ajan olarak faaliyet gösterdiklerini ve bazı kaspaz aktivitelerini arttırarak proapoptotik aktivitede rol oynadıklarını da göstermiştir (Chamras ve ark., 2002; Corsetto ve ark., 2011). Bu sonuçlarla uyumlu olarak FAP hastalarında yine  $\omega$ -3 yağ asitlerinden ALA'nın (Almendingen ve ark., 2007; Berstad ve ark., 2012); pankreas kanserli hastaların lipit esterlerinde ALA ve EPA'nın (Zuijdgeest-van Leeuwen ve ark., 2002; Macášek ve ark., 2012), karaciğer kanserli hastalarda ise ALA ve DHA'nın (Hanai ve ark., 1993) azalan konsantrasyonları gözlenmiştir. ALA seviyeleri prostat (Connolly ve ark., 1997; Rose, 1997) ve meme (Klein ve ark., 2000; Maillard ve ark., 2002) kanserleriyle de ters ilişkili olarak belirlenmiştir. Ayrıca yağ asitlerindeki bu azalışları; tümör hücreleri tarafından metabolik substrat olarak kullanılmalarına bağlayan araştırmacılar da bulunmaktadır (Hanai ve ark., 1993). Yapılan çalışmalar  $\omega$ -3 yağ asitlerinin, membran lipidlerinden salındıktan sonra  $\omega$ -6 yağ asitlerine ters aktivitede bulunan eikosanoidlere dönüştüğüne ve bu eikosanoidlerin de hücre bölünmesini ve COX enzim aktivitesini engelleyerek kanser önleyici etki gösterdiklerine işaret etmektedir (Larsson ve ark., 2004). Böylece eikosanoid biyosentezinden türetilen AA (20:4)'ün baskılanmasını sağlayarak; hücre çoğalması, apoptozis, metastaz ve kanser hücrelerine immun cevabın değişimi gibi antikanser faaliyetlerde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Dolayısıyla  $\omega$ -3 yağ asitlerinin transkripsiyon faktör aktivitesi, gen ekspresyonu ve sinyal iletimini de etkiledikleri söylenebilir. Ayrıca östrojen metabolizmasını değiştirerek östrojenle uyarılmış hücre büyümesini azalttığı; serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin de azalmasına ya da artmasına sebep oldukları bildirilmiştir. Bunların yanısıra membran akışkanlığını ve insülin duyarlılığını da etkilemektedirler (Larsson ve ark., 2004; Pauwels ve ark., 2008). Sonuç olarak  $\omega$ -3 yağ asitlerinin bu özelliklerinden biri, birkaçı

veya hepsi; kanserin ilerlemesini ve artmasını engelleyerek tümör gelişimini durduruyor olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda ise bu sonuçlardan farklı olarak;  $\omega$ -3 yağ asitlerinden EPA, DHA (Gann ve ark., 1994; Godley ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Newcomer ve ark., 2001; Mañnistö ve ark., 2003) ve ALA ile (Mañnistö ve ark., 2003; Laaksonen ve ark., 2004; Chavarro ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Park ve ark., 2009; Brasky ve ark., 2011; Crowe ve ark., 2014) prostat kanseri arasında ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde  $\omega$ -6 yağ asitlerinden LA (18:2c) (Gann ve ark., 1994; Anderson ve ark., 1996; Harvei ve ark., 1997; Meyer ve ark., 1997; Bairaty ve ark., 1998; Zock ve ark., 1998; Schuurman ve ark., 1999; Yang ve ark., 1999; De Stefani ve ark., 2000; Mañnistö ve ark., 2003; Leitzmann ve ark., 2004; Crowe ve ark., 2008; Park ve ark., 2009; Brasky ve ark., 2011) ve AA (20:4) ile de (Gann ve ark., 1994; Harvei ve ark., 1997; Yang ve ark., 1999; Newcomer ve ark., 2001; Mañnistö ve ark., 2003; Laaksonen ve ark., 2004; Chavarro ve ark., 2007; Crowe ve ark., 2008; Park ve ark., 2009; Brasky ve ark., 2011) prostat kanseri arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda gruplar, toplam  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 yağ asitleri bakımından karşılaştırıldığında ise; toplam  $\omega$ -3 kanser gruplarında kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde gözlenmiş olup; bu fark sadece HT29 kanser grubu için önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Gruplar  $\omega$ -6 yağ asitleri bakımından karşılaştırıldığında ise, farklılık önem arz etmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Çizelge 4.4). Literatüre bakıldığında ise; yüksek seviyelerdeki toplam  $\omega$ -6 miktarının çalışmamızdan farklı olarak; meme, prostat ve kolorektal kanser risklerini artırdığı görülmektedir (Newcomer ve ark., 2001; Simopoulos, 2002; Nkondjock ve ark., 2003; Berquin ve ark., 2008; Gómez Candela ve ark., 2011; Williams ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar yüksek seviyelerdeki toplam  $\omega$ -3 miktarının ise; sonuçlarımızın tersine; prostat (Karmali ve ark., 1987; Connolly ve ark., 1997; Rose, 1997), multiple myeloma (Ward ve ark., 1994), akciğer (Zuijgeest-van Leeuwen ve ark., 2002) ve meme kanser risklerini azalttığını bildirmiş olup;  $\omega$ -3 yağ asitlerinin lipid peroksidasyonunu tetikleyerek; membran akışkanlığını artırdığını ve apoptozisi başlattıklarını göstermiştir (Cheeseman, 1993; Koumura ve ark., 2005). Araştırmacılar bu sonuçlarla orantılı olarak  $\omega$ -3 yağ asitlerinin tümör gelişimini engelleme derecesinin,

$\omega$ -6 seviyeleri ile de ilişkili olabileceğini düşünmektedirler (Simenson ve ark., 1998; Maillard ve ark., 2002; Saadatian-Elahi ve ark., 2004). Çünkü  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 yağ asitlerinin anti- ve pro-inflammatör eicosanoidlerin salınımında rekabet ettiklerini ve bu rekabetin sonucunda  $\omega$ -3'lerin pro-inflammatör sinyal iletim yollarını engelleyerek sitokin üretimini baskıladıklarını ve anti-inflammatör etki gösterdiklerini; buna karşın  $\omega$ -6'ların ise pro-inflammatör eicosanoidlerin öncülü olarak hizmet ederek inflamasyon sağladıklarını düşünmektedirler. Böylece  $\omega$ -3 yağ asitlerinin  $\omega$ -6 yağ asitleri aleyhinde artışı sonucunda,  $\omega$ -6 metabolitlerinin üretimi azalarak bunların tümör teşvik etme etkilerine karşı koyan bir etki olduğu varsayılmıştır (Ward ve ark., 1994; Nettleton, 1995; Connolly ve ark., 1999; Brasky ve ark., 2011; Gómez Candela ve ark., 2011; Greene ve ark., 2011; Davidson ve ark., 2012; Morimoto ve ark., 2012; Turan ve ark., 2013; Jurczyszyn ve ark., 2014). Ancak bu sonuçlardan farklı olarak toplam  $\omega$ -3 yağ asitleri ile özofagal (Zuijgeest-van Leeuwen ve ark., 2002) ve meme (Vatten ve ark., 1993; Chajes ve ark., 1999; Saadatian-Elahi ve ark., 2002; Terry ve ark., 2002; Wirfalt ve ark., 2004; MacLean ve ark., 2006) gibi çeşitli kanser riskleri arasında, herhangi bir ilişkinin bulunmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Sonuçlar arasındaki bu farklılıkların;  $\omega$ -6 ve  $\omega$ -3 gruplarında incelenen yağ asitlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda gruplar toplam yağ asitleri bakımından karşılaştırıldığında ise; kontrol ve kanser grupları arasında önemli bir farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.4). Literatürde ise fikir birliği bulunmamakla birlikte; sonuçlarımızdan farklı olarak, toplam doymuş ve tekli doymamış yağ asitleri deneysel hayvan çalışmalarında (Fay ve ark., 1997) ve kohort çalışmalarda meme kanseri riski ile artış gösterirken; vaka-kontrol çalışmalarında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Saadatian-Elahi ve ark., 2004). Karaciğer kanserli hastalarda da doymuş ve tekli doymamış yağ asitleri, kontrol grubuna göre, kanser hücre hatlarında yüksek bulunmuştur (Kumar ve ark., 1991). Yine bu sonuçlarla uyumlu olarak kolon kanserli hastalar (Lee ve ark., 1997) ve multiple myelomalı hastalar doymuş (Jurczyszyn ve ark., 2014); pankreas kanserli hastalar tekli doymamış yağ asitlerinin artan konsantrasyonlarına sahipken (Macásek ve ark., 2012); kolorektal kanserli hastalarda ise bu seviyelerin tam tersine düştüğü gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2013). Buna karşın kolorektal kanserli hastalarda AA (20:4), LA (18:2c), ALA ve DHA gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin seviyelerindeki artışlar,

kanser riskiyle pozitif ilişkili bulunmuştur (Nkondjock ve ark., 2003). Benzer şekilde çoklu doymamış yağ asitlerinin tümörisit bir etkiye sahip olduğunu gösteren başka çalışmaların yanı sıra (Dai ve ark., 2013); tümör hücreleri için sitotoksik olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Hakumaki ve ark., 1999; Huuse ve ark., 2010). Sonuç olarak kanserli hastalarda yağ asitlerindeki artışlar; enerji gereksiniminin artmasıyla ilişkili olabileceği gibi enzim aktivitesine de bağlı olabilir. Çünkü tümör gelişimine bağlı olarak enzimlerin sentezinden sorumlu olan genlerin up regüle olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla kanserli hastalarda belirlenen düşük miktarlardaki yağ asitlerinin ise; bunların sentezinden sorumlu enzimlerin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

## 5. SONUÇ

Kanser gelişiminin serum lipid kompozisyonuna etkisini araştırmak için yapılan bu çalışmada; 6 hafta sonunda kontrol, HT29 kanser ve C6 kanser gruplarından alınan tam kanlardan serumlar ayrıldıktan sonra; TLC ile fosfolipitler ve GC-FID ile de yağ asitleri elde edilerek, gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır.

Çalışmada PC, PE, PS ve SM olmak üzere dört farklı serum fosfolipidi takip edilmiş olup; kontrol ve C6 kanser gruplarında PE, HT29 kanser grubunda ise SM major fosfolipidler olarak belirlenmiştir. Gruplar fosfolipid miktarları bakımından karşılaştırıldığında; kanser gruplarındaki fosfolipid miktarları kontrol grubuna göre düşük seviyelerde gözlenmiş olup; bu farklılık PC, PE ve PS fosfolipidleri için önem ( $p<0,05$ ) arz ederken; SM için önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Kanser grupları arasında karşılaştırma yapıldığında; PC, PE ve PS fosfolipidleri HT29 kanser grubunda; SM fosfolipidi ise C6 kanser grubunda daha düşük seviyelerde belirlenmiştir. Gruplar 6. haftadaki toplam fosfolipid miktarları bakımından karşılaştırıldığında ise; kanser grupları kontrole göre önemli derecede düşük bulunmuş olup ( $p<0,05$ ); en düşük fosfolipid miktarı HT29 kanser grubunda gözlenmiştir. Bu sonuçlar yüksek fosfolipid miktarlarının kanser riskiyle ters orantılı olabileceğini ve PC, PE ve PS fosfolipidlerinin hücreleri özellikle de kolon kanseri riskine karşı koruyabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada KA, LA (12:0), TA (13:0), MA, PA (15:0), PA (16:0), HA (17:0), SA, AA (20:0), HA (21:0), BA, TA (23:0), LA (24:0) olmak üzere on üç farklı serum doymuş yağ asidi takip edilmiş olup; tüm gruplarda en yüksek doymuş yağ asitleri olarak PA (16:0) ve SA belirlenirken; en düşük doymuş yağ asitleri olarak LA (24:0) ve LA (12:0) belirlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise; doymuş yağ asitlerinden KA ve AA (20:0) C6 kanser grubunda önemli derecede yüksek seviyelerde belirlenirken ( $p<0,05$ ); HA (21:0) ve BA her iki kanser grubunda da kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer doymuş yağ asitleri ve toplam doymuş yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma sonuçları KA ve AA (20:0) doymuş yağ asitlerinin beyin glioma kanserleri için tümör teşvik edici olabileceklerini gösterirken; HA (21:0) ve BA doymuş yağ asitlerinin her iki kanser hücresi için de sitotoksik olabileceklerini düşündürmektedir.

Çalışmada cPA, PA (16:1), cHA, OA, EA (18:1), EA (22:1), NA olmak üzere yedi farklı serum tekli doymamış yağ asidi takip edilmiş olup; tüm gruplarda en yüksek tekli doymamış yağ asidi olarak OA belirlenirken, en düşük tekli doymamış yağ asidi olarak cPA belirlenmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise; PA (16:1) C6 kanser grubunda, cHA HT29 kanser grubunda, NA ise her iki kanser grubunda da önemli derecede düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ancak EA (22:1) tüm gruplarda farklılık göstermekle birlikte; kontrol grubuna göre kanser gruplarında önemli derecede daha yüksek belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Diğer tekli doymamış yağ asitleri ve toplam tekli doymamış yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma sonuçları; PA (16:1)'in beyin glioma, cHA'in kolon, NA'in ise her iki kanser riskiyle negatif ilişkili olabileceğini; buna karşın EA (22:1)'in ise her iki kanser riskiyle de pozitif ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada LA (18:2t), LA (18:2c), GLA, ALA, EDA, DGLA, EPA olmak üzere yedi farklı serum çoklu doymamış yağ asidi takip edilmiş olup; tüm gruplarda en yüksek çoklu doymamış yağ asidi olarak LA (18:2c) belirlenirken, en düşük çoklu doymamış yağ asidinin tüm gruplarda değiştiği gözlenmiştir. Bu yağ asitlerinden ALA ve EPA  $\omega$ -3 grubumuzu oluştururken; LA (18:2t), LA (18:2c), GLA ve DGLA  $\omega$ -6 grubumuzu oluşturmuştur. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında; ALA, EPA ve DGLA kontrol grubuna göre kanser gruplarında yüksek belirlenmiş ancak bu farklılık sadece HT29 kanser grubu için önem arz etmiştir ( $p<0,05$ ). EDA ise tüm gruplarda önemli farklılık göstermekle birlikte ( $p<0,05$ ); en yüksek C6 olmak üzere yine kontrol grubuna göre kanser gruplarında önemli derecede yüksek seviyelerde belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Diğer çoklu doymamış yağ asitleri ve toplam çoklu doymamış yağ asitleri bakımından ise gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çoklu doymamış yağ asitleri toplam omega yağ asitleri bakımından değerlendirildiğinde ise;  $\omega$ -6 bakımından gruplar arasında farklılık görülmezken ( $p>0,05$ );  $\omega$ -3 yağ asitleri HT29 kanser grubunda yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar ALA, EPA, DGLA ve toplam  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kolon; EDA'in ise beyin glioma kanserleri için teşvik edici olabileceklerini düşündürmektedir.

Özetleyecek olursak çalışmamızda 6 hafta sonunda kontrol ve kanser gruplarına ait serum fosfolipidleri karşılaştırıldığında; PC, PE ve PS kanser gruplarında düşük

seviyelerde belirlenmiş, SM'de önemli bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Toplam fosfolipid miktarları ise kanser gruplarında özellikle de HT29 kanser grubunda düşük bulunmuştur. Gruplar serum yağ asitleri bakımından karşılaştırıldığında; doymuş yağ asitlerinden KA ve AA (20:0) C6 kanser grubunda yüksek seviyelerde belirlenirken; HA (21:0) ve BA, kanser gruplarında düşük bulunmuştur. Tekli doymamış yağ asitlerinden PA (16:1) C6, cHA HT29, NA ise iki kanser grubunda da düşük seviyelerde belirlenmiştir. EA (22:1) ise kanser gruplarında kontrole göre yüksek bulunmuş olup; en yüksek C6 kanser grubunda gözlenmiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinden ALA, EPA ve DGLA HT29; EDA ise C6 kanser grubunda yüksek seviyelerde belirlenmiştir. Toplam  $\omega$ -6 bakımından farklılık bulunmazken ( $p>0,05$ );  $\omega$ -3 yağ asitleri HT29 kanser grubunda yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Gerek bizden önceden yapılan çalışmalar gerekse sonuçlarımız yağ asit ve fosfolipid miktarlarındaki değişimlerin; malignant dönüşümlerle, tümörögenезle ve metastazla ilişkili olabileceğine ve tümör teşvik edici veya önleyici olarak sağlıklı ve kanserli hücreler arasında ayırt edici özellik gösterebileceklerine işaret etmektedir. Sonuçlarımız literatür ile karşılaştırıldığında benzerlik ve farklılıklar bulunmakla birlikte; literatürde de fikir birliği olmadığı görülmektedir. Gözlemler arasındaki bu farklılıkların kullanılan materyal, yöntem veya hesaplama farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaptığımız literatür taraması sonucunda kolon ve beyin kanserlerine yönelik lipidomik çalışmaların da sınırlı sayıda olduğu gözlemlenmiş olup; bu sebeple çalışmamızda farklılık gösteren bazı fosfolipid ve yağ asitleriyle ilgili herhangi bir veriye ulaşamamıştır. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda gruplar arasında farklılık gösteren fosfolipid ve yağ asitlerinin biyomarker olma potansiyeline sahip değerli moleküller olduklarını düşünmekteyiz. Dolayısıyla bulgularımızın yeni çalışmalarla desteklenmesi halinde bu moleküllerin biyomarker olma özellikleri ortaya konabilirse; kolon ve beyin glioma kanserlerinin basit bir kan tahlili ile ilk evrelerde belirlenebilmesi, hatta riskin yüksek olması durumunda kanser başlamadan bile önlem alınabilmesi mümkün olacaktır. Ayrıca tedavide uygulanan ilaçların etkisi de çok daha hızlı anlaşabilecektir. Bu biyomarkerler hayat kurtarmanın yanı sıra ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemler olması bakımından da avantaj sağlayacaktır. Dolayısıyla da bu çalışmaların bilime, insanlığa ve ülke ekonomisine büyük bir katkı sağlayacağı şüphesizdir.

## 6. KAYNAKLAR

- Ackerstaff, E., Glunde, K. ve Bhujwala, Z. M., 2003. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *J Cell Biochem*, 90 (3), 525-533.
- Aebersold, R. ve Mann, M., 2003. Mass spectrometry based proteomics. *Nature*, 422 (6928), 198-207.
- Akhter, J., Yao, P., Johnson, L. A., Riordan, S. M. ve Morris, D. L., 2008. A new peritoneal carcinomatosis model in cyclosporine immunosuppressed rats. *Anticancer Res*, 28 (1A), 105-108.
- Almendinger, K., Høstmark, A. T., Fausa, O., Mosdøl, A., Aabakken, L. ve Vatn, M.H., 2007. Familial adenomatous polyposis patients have high levels of arachidonic acid and docosahexaenoic acid and low levels of linoleic acid and alpha-linolenic acid in serum phospholipids. *Int J Cancer*, 120 (3), 632-637.
- Alo, P. L., Visca, P., Marci, A., Mangoni, A., Botti, C. ve Di Tondo, U., 1996. Expression of fatty acid synthase (FAS) as a predictor of recurrence in stage I breast carcinoma patients. *Cancer*, 77 (3), 474-482.
- Alo, P. L., Amini, M., Piro, F., Pizzuti, L., Sebastiani, V., Botti, C., Murari, R., Zotti, G. ve Di Tondo, U., 2007. Immunohistochemical expression and prognostic significance of fatty acid synthase in pancreatic carcinoma. *Anticancer Res*, 27 (4B), 2523-2527.
- Altınışık, M., 2006. Tümör belirteçlerinin klinik tanıda önemi. ADÜTF Biyokimya ABD Ders Notları.
- Amayo, A. A. ve Kuria, J. G., 2009. Clinical application of tumour markers: a review. *East Afr Med J*, 86 (12), S76-S83.
- Ambros, V., 2004. The functions of animal microRNAs. *Nature*, 431 (7006), 350-355.
- Amiour, N. ve Merlino, M., 2002. Proteomic analysis amphiphilic proteins of hexaploid wheat kernels. *Proteomics*, 2 (6), 632-641.
- Anderson, S. O., Wolk, A., Bergström, R., Giovannucci, E., Lindgren, C., Baron, J. ve Adami, H.O., 1996. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 68 (6), 716-722.
- Anderson, N. L. ve Anderson, N. G., 1998. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words. *Electrophoresis*, 19 (11), 1853-1861.
- Anel, A., Naval, J., Desportes, P., González, B., Uriel, J., ve Piñeiro, A., 1992. Increased cytotoxicity of polyunsaturated fatty acids on human tumoral B and T-cell lines compared with normal lymphocytes. *Leukemia*, 6 (7), 680-688.
- Anonim 2014a. <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipidomics> (04.12.2014).

Anonim 2014b.

[http://mosaiques-diagnostics.de/diapatpcms/mosaiquescms/front\\_content.php?idcat=166](http://mosaiques-diagnostics.de/diapatpcms/mosaiquescms/front_content.php?idcat=166) (04.12.2014).

Anonim, 2015a. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Fosfatidilkolin> (31.03.2015).

Anonim, 2015b. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Fosfolipit> (01.04.2015).

Anonim 2015c. <http://imgarcade.com/1/blood-serum-sample/> (01.05.2015).

Anonim2015d. <http://iyigeleniyeyecekler.com/kalsiyum-iceren-yiyecekler/> (01.06.2015).

Astorg, P., 2004. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: A review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Causes Control*, 15 (4), 367–386.

Atıcı, E., 2007. Tıp tarihinde kanser ve lösemi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 22 (4), 197-204.

Auyang, Y. S., 2006. Cancer causes and cancer research on many levels of complexity. <http://www.creatingtechnology.org/biomed/> (01. 06. 2015).

Awwad, H. M., Geisel, J. ve Obeid, R., 2012. The role of choline in prostate cancer. *Clin Biochem*, 45 (18), 1548-53.

Aydın, A., 2004. Sağlığımız ve omega-3 yağ asitleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi, No: 41, s.181-189.

Aydın, A., 2014. [Ag(CN)2]<sup>-</sup> ve [Au(CN)2]<sup>-</sup> içeren yeni koordinasyon polimerlerinin antikanser aktivitelerinin ve etki mekanizmalarının belirlenmesi. Doktora Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Biyoloji ABD, Tokat.

Bairati, I., Meyer, F., Fradet, Y. ve Moore, L., 1998. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol*, 159 (4), 1271-1275.

Bakshi, A., Mukherjee, D., Bakshi, A., Banerji, A. K. ve Das, U. N., 2003. Gamma-linolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition*, 19 (4), 305-309.

Bal, S. H. ve Budak, F., 2013. Genomik, proteomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 39 (1), 65-69.

Bani, I. A., Williams, C. M., Boulter, P. S., ve Dickerson, J. W., 1986. Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer. *British journal of cancer*, 54 (3), 439–46.

Baraldi, E., Carraro, S., Giordano, G., Reniero, F., Perilongo, G. ve Zacchello, F., 2009. Metabolomics: Moving towards personalized medicine. *Ital J Pediatr*, 35 (1), 30, 1-4.

- Baró, L., Hermoso, J. C., Núñez, M. C. ve Jiménez-Rios, J. G. A., 1998. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *British journal of cancer*, 77 (11), 1978-1983.
- Baron, A., Migita, T., Tang, D. ve Loda, M., 2004. Fatty acid synthase: a metabolic oncogene in prostate cancer? *J Cell Biochem*, 91 (1), 47-53.
- Bartel, D. P., 2007. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116 (2), 281-297.
- Bartels, C. L. ve Tsongalis, G. J., 2009. MicoRNAs: Novel biomarkers for human cancer. *Clinical Chemistry*, 55 (4), 623-631.
- Bartsch, H., Nair, J. ve Owen, R.W., 1999. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*, 20 (12), 2209 -2218.
- Baskın, Y., 2011. Kanser tanı ve tedavisinde bireysel tıp uygulamaları. XXIII. Ulusal Biyokimya Kongresi, Adana.
- Başaran, E., Aras, S. ve Cansaran-Duman, D., 2010. Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67 (2), 85-96.
- Baumann, J., Sevinsky, C. ve Conklin, D. S., 2014. Lipid biology of breast cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1831 (10), 1509-1517.
- Baylin, S. B. ve Ohm, JE., 2006. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer*, 6 (2), 107-116.
- Baysal, A., 2004. Beslenme. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.
- Baysal, A. ve Criss, W., 2004. Kanseri tanıyalım. Hatiboğlu Yayınevi, 191s, Ankara.
- Beger, R. D., 2013. A review of applications of metabolomics in cancer. *Metabolites*, 3 (3), 552-574.
- Bégin, M. E., Ells, G., Das, U. N. ve Horrobin, D. F., 1986. Differential killing of human carcinoma cells supplemented with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of the National Cancer Institute*, 77 (5), 1053-1062.
- Berquin, I. M., Edwards, I. J. ve Chen, Y.Q., 2008. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. *Cancer Letters*, 269 (2), 363-377.
- Berquin, I. M., Edwards, I. J., Kridel, S. J. ve Chen, Y.Q., 2011. Polyunsaturated fatty acid metabolism in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 30 (3-4), 295-309.
- Berra, B. ve Rapelli, S., 1987. Utilization of dietary fats with particular reference to olive oil: biochemical and nutritional aspects. *La Rivista delle Sostanze Grasse*, 64, 317-324.

- Berstad, P., Thiis-Evensen, E., Vatn, M. H. ve Almendingen, K., 2012. Fatty acids in habitual diet, plasma phospholipids, and tumour and normal colonic biopsies in young colorectal cancer patients. *J Oncol*, 2012 (2012), 1-9.
- Bettmann, O., 1956. 17th century surgeons operate for cancer, a pictorial history of medicine. Thomas C.C. Publisher, p. 175, Springfield.
- Bian, D., Su, S., Mahanivong, C., Cheng, R. K., Han, Q., Pan, Z.K., Sun, P. ve Huang, S., 2004. Lysophosphatidic acid stimulates ovarian cancer cell migration via a Ras-MEK kinase 1 pathway. *Cancer Res*, 64 (12), 4209–4217.
- Bidoli, E., Talamini, R., Bosetti, C., Negri, E., Maruzzi, D., Montella, M., Franceschi, S. ve La Vecchia C., 2005. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and prostate cancer risk. *Ann Oncol*, 16 (1), 152-157.
- Bingöl, G., 1976. Lipidler. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 41, s. 76. Ankara.
- Birbes, H., El Bawab, S., Hannun, Y. A. ve Obeid, L. M. 2001. Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis. *FASEB J*, 15 (14), 2669-2679.
- Blenkiron, C. ve Miska, E.A., 2007. miRNAs in cancer: approaches, aetiology, diagnostics and therapy. *Hum Mol Genet*, 16 (1), R106-113.
- Bligh, E. G. ve Dyer, W. J., 1959. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol*, 37 (8), 911-917.
- Bougnoux, P., Chajes, V., Lanson, M., Hacene, K., Body, G., Couet, C. ve Le Floch, O., 1992. Prognostic significance of tumor phosphatidylcholine stearic acid level in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 20 (3), 185-194.
- Brase, J. C., Wuttig, D., Kuner, R. ve Sülmann, H., 2010. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*, 9 (306), 2-9.
- Brasky, T.M., Till, C., White, E., Neuhauser, M.L., Song, X., Goodman, P., Thompson, I.M., King, I.B., Albanes, D. ve Kristal, A.R., 2011. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*, 173 (12), 1429-1439.
- Bren, L., 2005. Metabolomics: Working toward personalized medicine. *FDA Consum*, 39 (6), 28-33.
- Brouwers, J. F. H. M., Vernooji, E. A. A. M., Tielens, A. G. M. ve van Golde, L. M. G., 1999. Rapid separation and identification of phosphatidylethanolamine molecular species. *J Lipid Res*, 40 (1), 164–169.
- Brouwer, I. A., Katan, M. B. ve Zock, P. L., 2004. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr*, 134 (4), 919-922.

- Brown, A., 2000. Understanding food. Fish and shellfish. Wadsworth/Thomson Learning, 299, USA.
- Budak, Ş.Ö. ve Dönmez, S., 2012. Gıda biliminde yeni omik teknolojileri. *Gıda*, 37 (3), 173-179.
- Burns, C. P. ve Spector, A. A., 1994. Biochemical effects of lipids on cancer therapy. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 5 (3), 114-123.
- Busch, H., 1979. The complexity of the cancer problem. *Fed Proc*, 38, 94-96.
- Byers, T., Nestle, M., McTiernan, A., Doyle, C., Currie-Williams, A., Gansler, T., Thun, M. ve American Cancer Society, 2001 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2002. American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*, 52 (2), 92-119.
- Calder, P. C., 2002. Dietary modification of inflammation with lipids. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 61(3), 345–58.
- Calin, G.A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Aldler, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F. ve Croce, C. M., 2002. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99 (24), 15524-15529.
- Calin, G. A. ve Croce, C. M., 2006. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*, 6 (11), 857-866.
- Calza, S., Ferraroni, M., LaVecchia, C., Franceschi, S. ve Decarli, A. 2001. Low-risk diet for colorectal cancer in Italy. *European Journal of Cancer Prevention*, 10 (6), 515-521.
- Cao, Y., Pearman, A. T., Zimmerman, G. A., McIntyre, T. M. ve Prescott, S. M., 2000. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97 (21), 11280–11285.
- Carbonaro, M., 2008. Proteomics: Present and future in food quality evaluation. *Trend Food Sci Tech*, 15 (3-4), 209-216.
- Carper, J., 1996. *Stop Aging Now*. HarperPerennial, 372 s., New York.
- Carpinteiro, A., Dumitru, C., Schenck, M. ve Gulbins, E., 2008. Ceramide-induced cell death in malignant cells. *Cancer Lett*, 264 (1), 1-10.
- Causeret, M., Taulet, N., Comunale, F., Favard, C. ve Gauthier-Rouviere, C., 2005. N-cadherin association with lipid rafts regulates its dynamic assembly at cell–cell junctions in C2C12 myoblasts. *Mol Biol Cell*, 16 (5), 2168–2180.

- Cave, W.T. Jr., 1991. Dietary n-3 (w-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis. *FASEB J*, 5 (8), 2160–2166.
- Cederbaum, A. I., ve Rubin, E., 1976. Fatty acid oxidation, substrate shuttles, and activity of the citric acid cycle in hepatocellular carcinomas of varying differentiation. *Cancer Res* 36 (9 pt.1), 2980-2987.
- Celis, J. E. ve Gromour, P., 2003. Proteomics in translational cancer research-toward and integrated approach. *Cancer Cell*, 3 (1), 9-15.
- Chajès, V., Lanson, M., Fetissof, F., Lhuillery, C. ve Bougnoux, P., 1995. Membrane fatty acids of breast carcinoma: contribution of host fatty acids and tumor properties. *Int J Cancer*, 63 (2), 169-175.
- Chajès, V.; Hultén, K., Van Kappel, A.L., Winkvist, A., Kaaks, R., Hallmans, G., Lenner, P. ve Riboli, E., 1999. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer*, 83 (5), 585-90.
- Champe, P. C. ve Harvey, R. A., 2005. Lippincott biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri, 536 s, Ankara.
- Chamras, H., Ardashian, A., Heber, D., ve Glaspy, J. A., 2002. Fatty acid modulation of MCF-7 human breast cancer cell proliferation, apoptosis and differentiation. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13 (12), 711–716.
- Chang, B.H.J. ve Chan, L., 2007. Regulation of triglyceride metabolism. III. Emerging role of lipid droplet protein ADFP in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 292 (6), G1465-1468.
- Chao, A., Thun, M. J., Connell, C. J. ve McCullough, M. L., 2005. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 293 (2), 172-183.
- Chapkin, R. S. , Hubbard, N. E., Buckman, D. K. ve Erickson, K. L., 1989. Linoleic acid metabolism in metastatic and nonmetastatic murine mammary tumor cells. *Cancer Res*, 49 (17), 4724-4728.
- Chapkin, R. S., Seo, J., McMurray, D. N. ve Lupton, J. R., 2008. Mechanisms by which docosahexaenoic acid and related fatty acids reduce colon cancer risk and inflammatory disorders of the intestine. *Chem Phys Lipids*, 153 (1), 14-23.
- Chapkin, R. S., Kim, W., Lupton, J. R. ve McMurray, D. N., 2009. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81 (2-3), 187-191.
- Chaudry, A., McClinton, S., Moffat, L. E., ve Wahle, K. W., 1991. Essential fatty acid distribution in the plasma and tissue phospholipids of patients with benign and malignant prostatic disease. *British journal of cancer*, 64 (6), 1157–1160.

- Chaurio, R. A., Janko, C., Muñoz, L. E., Frey, B., Herrmann, M., ve Gaipl, U. S., 2009. Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation. *Molecules* (Basel, Switzerland), 14 (12), 4892-4914.
- Chavarro, J.E., Stampfer, M. J., Li, H., Campos, H., Kurth, T. ve Ma, J., 2007. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16 (7), 1364-1370.
- Cheeseman, K. H., 1993. Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular aspects of medicine*, 14 (3), 191-197.
- Chen, G., Gharib, T. G., Huang, C. C., Taylor, J. M., Misek, D. E., Kardia, S. L., Giordano, T. J., Lannetoni, M. D., Orringer, M. B., Hanash, S. M. ve Beer, D. G., 2002. Discordant protein and mRNA expression in lung adenocarcinomas. *Mol Cell Proteomics*, 1 (4), 304-313.
- Chi, P. D., Liu, W., Chen, H., Zhang, J. P., Lin, Y., Zheng, X., Liu, W. ve Dai, S., 2014. High-density lipoprotein cholesterol is a favorable prognostic factor and negatively correlated with creatinine protein level in non-small. *Cell Lung Carcinoma*, 9 (3), e91080.
- Cho, W. S. C., 2007. Contribution of Oncoproteomics to Cancer 2. Biomarker Discovery. *Mol Cancer*, 6, 25.
- Choi, Y., Park, Y., Storkson, J. M., Pariza, M. W., ve Ntambi, J. M., 2002. Inhibition of stearoyl-CoA desaturase activity by the cis-9,trans-11 isomer and the trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 294 (4), 785-790.
- Chua, G., Robinson, M. D., Morris, Q. ve Hughes, T. R., 2004. Transcriptional Networks: Reverse-Engineering Gene Regulation on a Global Scale. *Curr Opin Microbiol*, 7 (6), 638-646.
- Cimmino, A., Calin, G. A., Fabbri, M., Iorio, M.V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S.E., Aqeilan, R.I., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C.G., Kipps, T.J., Negrini, M. ve Croce, C. M., 2005. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102 (39), 13944-13949.
- Cohen, L., 1992. Lipids in cancer: An introduction. *Lipids*, 27 (10), 791-792.
- Cohen, J. J., 1998. Apoptosis. To be or not to be. *Postgraduate Syllabus (AAAA-I)*, 1:1-19.
- Cole, A. L., Subbanagounder, G., Mukhopadhyay, S., Berliner, J.A. ve Vora, D. K., 2003. Oxidized phospholipid-induced endothelial cell/monocyte interaction is mediated by a cAMP-dependent R-Ras/PI3-Kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23 (8), 1384-1390.

- Comba, A, Maestri, D. M., Berra, M.A., Garcia, C.P., Das, U.N., Eynard, A.R. ve Pasqualini, M.E., 2010. Effect of  $\omega$ -3 and  $\omega$ -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model. *Lipids Health Dis*, 9, 112.
- Connolly, J. M., Coleman, M. ve Rose, D. P., 1997. Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer*, 29 (2), 114-119.
- Connolly, J.M., Gilhooly, E.M. ve Rose, D. P., 1999. Effects of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with an algal source of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice. *Nutr Cancer*, 35 (1), 44-49.
- Corsetto, P. A., Montorfano, G. i., Zava, S., Jovenitti, I. E., Cremona, A., Berra, B. ve Rizzo, A. M., 2011. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. *Lipids in health and disease*, 10, 73.
- Coşkun, T., 2007. Nütrisyonel genomik. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 50 (1), 47-66.
- Coşkun, A., 2011. Hücre zarı. *Bilim ve Teknik*. Sayı 525, 84-87.
- Crowe, F. L., Allen, N. E., Appleby, P. N., Overvad, K., Aardestrup, I. V., Johnsen, N. F., Tjønneland, A., Linseisen, J., Kaaks, R., Boeing, H., Kröger, J., Trichopoulos, A., Zavitsanou, A., Trichopoulos, D., Sacerdote, C., Palli, D., Tumino, R., Agnoli, C., Kiemeny, L.A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Chirlaque, M.D., Ardanaz, E., Larrañaga, N., Quirós, J.R., Sánchez, M.J., González, C.A., Stattin, P., Hallmans, G., Bingham, S., Khaw, K.T., Rinaldi, S., Slimani, N., Jenab, M., Riboli, E. ve Key, T.J., 2008. Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 88 (5), 1353-1363.
- Crowe, F.L., Appleby, P.N., Travis, R.C., Barnett, M., Brasky, T.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Chajes, V, Chavarro, J.E., Chirlaque, M.D., English, D.R., Gibson, R.A., Giles, G. G., Goodman, G. E., Henning, S.M., Kaaks, R., King, I.B., Kolonel, L. N., Kristal, A. R., Neuhauser, M. L., Park, S.Y., Severi G, Siddiq, A, Stampfer, M.J., Stattin, P., Tangen, C.M., Tjønneland, A., Trichopoulos, D., Tumino, R., Wilkens, L. R., Key, T. J., Allen, N. E. ve Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group., 2014. Circulating fatty acids and prostate cancer risk: individual participant meta-analysis of prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 106 (9). pii: dju240.
- Cui, Z. ve Houweling, M., 2002. Phosphatidylcholine and cell death. *Biochim Biophys Acta*, 1585 (2-3), 87-96.

- Cullis, P. R., Fenske, D. B. ve Hope, M. J., 1996. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. New Comprehensive Biochemistry Vol 31, Eds. Vance, D. E and Vance, J.E. Elsevier Science, Amsterdam, 1-33.
- Currie, E., Schulze, A., Zechner, R., Walther, T. C. ve Farese, Jr. R. V., 2013. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metabolism*, 18 (2), 153-161.
- Çakmakçı, S. ve Kahyaoğlu, D. T., 2012. Yağ asitlerinin sağlık ve beslenme üzerine etkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5 (2), 133-137.
- Çefle, K., 2009. Kanser genetiği. Klinik gelişim. *Klinik Fizyopatoloji*, 22 (3), 50-59.
- Çelebier, M., 2014. Metabolomik çalışmalarda yazılım ve veribankası desteği: LC-MS verilerinin değerlendirilmesinde XCMS kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 23 (2), 168-185.
- Çelik, S., 2007. Kronik miyeloid lösemili hastalarda DAP kinaz geninin metilasyon analizleri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Temel Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Çelik, D. A., Koşar, P. A. ve Özçelik, N., 2013. MikroRNA'lar ve kanser ile ilişkisi. *S. D.Ü. Tıp Fak Derg*, 20 (3), 121-127.
- Dai, J., Shen, J., Pan, W., Shen, S. ve Das, U.N., 2013. Effects of polyunsaturated fatty acids on the growth of gastric cancer cells in vitro. *Lipids Health Dis*, 12, 71.
- Daniel, H. ve Wenzel, U., 2006. Nutritional genomics: Concepts, tools and expectations. Eds. Bregelius-Flohe R, Joost H-G, *Nutritional Genomics: Impact on Health and Disease*. Weinheim: Wiley-Vch Verlag GmbH & KGaA, 3-21.
- Das, U.N., Ramadevi, G., Rao, K.P. ve Rao, M.S., 1985. Prostaglandins and their precursors can modify genetic damage induced by gamma radiation and benzo (a) pyrene. *Prostaglandins*, 29 (6), 911-920.
- Das, U.N., 1995. Tumoricidal action of gamma-linolenic acid with particular reference to the therapy of human gliomas. *Med Sci Res*, 23, 507-513.
- Das, U.N., Swamy, S.M.K. ve Tan, B.K.H., 2002. Effect of essential fatty acids and their metabolites on human lymphocytic leukemia and human colon adenocarcinoma lymph node cells in vitro. *Nutrition*, 18 (4), 348-350.
- Das, U.N., 2006. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J*, 1 (4), 420-439.
- Das U. N., 2007. Gamma-linolenic acid therapy of human glioma-a review of in vitro, in vivo, and clinical studies. *Med Sci Monit*, 13 (7), RA119-131.
- Das, U. N., 2015. Polyunsaturated fatty acids in cancer and their influence on biochemical and metabolic events and body composition. *Nutrition*, 31 (4):582-584.

- Davidson, J., Rotondo, D., Rizzo, M.T. ve Leaver, H.A., 2012. Therapeutic implications of disorders of cell death signaling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid metabolism. *Br J Pharmacol*, 166 (4), 1193–1210.
- De Alaniz, M.J. ve Marra, C.A., 1994. Role of delta 9 desaturase activity in the maintenance of high levels of monoenoic fatty acids in hepatoma cultured cells. *Mol Cell Biochem*, 137 (1), 85–90.
- De Castro, J., Rodríguez, M.C., Martínez-Zorzano, V. S., Hernández-Hernández, A., Llanillo, M. ve Sánchez-Yagüe, J., 2008. Erythrocyte and platelet phospholipid fatty acids as markers of advanced non-small cell lung cancer: comparison with serum levels of sialic acid, TPS and Cyfra 21-1. *Cancer Invest*, 26 (4), 407-418.
- De Certaines, J.D., Larsen, V.A., Podo, F., Carpinelli, G., Briot, O. ve Henriksen, O., 1993. In vivo <sup>31</sup>P MRS of experimental tumours. *NMR Biomed*, 6 (6), 345-365.
- Dedebaş, T., ve Öner, Z., 2010. Süt sfingolipidlerinin sağlık üzerine etkisi. *Akademik Gıda*, 8 (1), 39-43.
- De Haan, L.H., Bosselaers, I., Jongen, W. M., Zwijsen, R.M. ve Koeman, J.H., 1994. Effect of lipids and aldehydes on gap-junctional intercellular communication between human smooth muscle cells. *Carcinogenesis*, 15 (2), 253-256.
- Del Boccio, P. ve Urbani, A., 2005. Homo sapiens proteomics: Clinical Perspectives. *Ann Ist Super Sanita*, 41 (4), 479-482.
- Denkert, C., Budczies, J., Kind, T., Weichert, W., Tablack, P., Sehouli, J., Niesporek, S., Könsgen, D., Dietel, M. ve Fiehn, O., 2006. Mass spectrometry-based metabolic profiling reveals different metabolite patterns in invasive ovarian carcinomas and ovarian borderline tumors. *Cancer Res*, 66 (22), 10795-10804.
- De Stéfani, E., Deneo-Pellegrini, H., Boffetta, P., Ronco, A. ve Mendilaharsu, M., 2000. Alpha-linolenic acid and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9 (3), 335-338.
- Dettmer, K. ve Hammock, B. D., 2004. Metabolomics – a new exciting field within the “omics” sciences. *Environ Health Persp*, 112 (7), A396-A397.
- Doherty, M.K., Mc Lean, L., Hayter, J. R., Pratt, J.M., Robertson, D.H. ve El Shafei, A., 2004. The proteome of chicken skeletal muscle; changes in soluble protein expression during growth in a layer strain. *Proteomics*, 4 (7), 2082-2093.
- Dória, M. L., Cotrim, Z., Macedo, B., Simões, C., Domingues, P., Helguero, L. ve Domingues, M.R., 2012. Lipidomic approach to identify patterns in phospholipid profiles and define class differences in mammary epithelial and breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*, 133 (2), 635-648.
- Dória, M.L., Cotrim, C.Z., Simões, C., Macedo, B., Domingues, P., Domingues, M.R., Helguero, L.A., 2013. Lipidomic analysis of phospholipids from human mammary epithelial and breast cancer cell lines. *J Cell Physiol*, 228 (2), 457-468.

- Duffy, M.J., 2004. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem*, 41 (Pt 5), 370-377.
- Dumanlı, M. B., 2008. Depresif Hastaların eritrosit membran fosfolipid kompozisyonunun araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat.
- Dunbar, L.M. ve Bailey, J.M., 1975. Enzyme deletions and essential fatty acid metabolism in cultured cells. *J Biol Chem*, 250 (3), 1152-1153.
- Elaine, T. M., Cindy, D. ve Milner, J., 2006. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics. *Pract Dietetics*, 106 (3), 403-413.
- Engan, T., Bjerve, K.S., Hoe, A.L. ve Krane, J., 1995. Characterization of plasma lipids in patients with malignant disease by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy and gas liquid chromatography. *Blood*, 85 (5), 1323-1330.
- Erdemir, F. ve Uysal, G., 2010. Genetik, genomik bilimi ve hemşirelik. *DEUHYO ED*, 3 (2), 96-101.
- Erdenen, F., 2007. Tümör belirteçleri. *İstanbul Tıp Dergisi*, 4 (49), 5215-5219.
- Erdoğan, S., 2015. Sfingolipidler ve steroidler. [http://www.suaterdogan.com/wp-content/uploads/2014/02/Ders14\\_Sfingolipidler-steroidler.pdf](http://www.suaterdogan.com/wp-content/uploads/2014/02/Ders14_Sfingolipidler-steroidler.pdf) (20.03.2015).
- Erman, Y., 2005. Erkek ve kadınların diyet-kanser ilişkisi hakkında bilgi ve inanışları. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ev Ekonomisi (Beslenme Bilimleri) Anabilim Dalı, Ankara.
- Eseceli, H., Değirmencioğlu, A. ve Kahraman, R., 2006. Omega yağ asitlerinin insan sağlığı yönünden önemi. Türkiye 9. Gıda Kongresi, 24-26 Mayıs 2006, Bolu.
- Faergeman, N.J. ve Knudsen, J., 1997. Role of long-chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signaling. *Biochem J*, 323 ( Pt 1), 1-12.
- Fang, X., Gaudette, D., Furui, T., Mao, M., Estrella, V., Eder, A., Pustilnik, T., Sasagawa, T., Lapushin, R., Yu, S., Jaffe, R.B., Wiener, J. R., Erickson, J.R. ve Mills, G.B., 2000. Lysophospholipid growth factors in the initiation, progression, metastases, and management of ovarian cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 905:188-208.
- Fay, M.P., Freedman, L.S., Clifford, C.K. ve Midthune, D.N., 1997. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res*, 57 (18), 3979-3988.
- Fermor, B.F., Masters, J.R., Wood, C.B., Miller, J., Apostolov, K. ve Habib, N.A., 1992. Fatty acid composition of normal and malignant cells and cytotoxicity of stearic, oleic and sterculic acids in vitro. *Eur J Cancer*, 28A (6-7), 1143-1147.
- Fernandis, A. Z. ve Wenk, M. R., 2009. Lipid-based biomarkers for cancer. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life*, 877 (26), 2830-2835.

- Ferreiro-Vera, C., Priego-Capote, F. ve Luque de Castro, M.D., 2012. Comparison of sample preparation approaches for phospholipids profiling in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1240, 21-28.
- Fielding, C. J. ve Fielding, P. E., 1995. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*, 36 (2), 211-228.
- Flowers, M.T. ve Ntambi, J. M., 2008. Role of stearoyl-coenzyme a desaturase in regulating lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 19 (3), 248-256.
- Freeman, V.L., Flanigan, R.C. ve Meydani, M., 2007. Prostatic fatty acids and cancer recurrence after radical prostatectomy for early-stage prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 18 (2), 211–218.
- Freitas, R. A. Jr., 1999. Cell membrane. *Nanomedicine, Volume 1, Basic Capabilities*, Landes Bioscience, Georgetown, TX.
- Gaetano, C.G., Samadi, N., Tomsig, J.L., Macdonald, T. L., Lynch, K. R. ve Brindley, D.N., 2009. Inhibition of autotaxin production or activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells. *Mol Carcinog*, 48 (9), 801-809.
- Gann, P.H., Hennekens, C.H., Sacks, F.M., Grodstein, F., Giovannucci, E.L. ve Stampfer, M.J., 1994. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 86 (4), 281-286.
- Gansler, T.S., Hardman, W. 3rd., Hunt, D.A., Schaffel, S. ve Hennigar, R.A., 1997. Increased expression of fatty acid synthase (OA-519) in ovarian neoplasms predicts shorter survival. *Hum Pathol*, 28 (6), 686-692.
- Gellhorn, A. ve Benjamin, W., 1966a. The effect of insulin on monounsaturated fatty acid synthesis in diabetic rats. The stability of the informational RNA and of the enzyme system concerned with fatty acid desaturation. *Biochim Biophys Acta*, 116 (3), 460-466.
- Gellhorn, A. ve Benjamin, W., 1966b. Fatty acid biosynthesis and RNA function in fasting, aging and diabetes. *Adv Enzyme Regul*, 4, 19-41.
- Genç, A., 2015. Niemann-Pick hastalığı <http://www.ahmetgnc.com/wp-content/uploads/2012/03/Niemann-Pick-Hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf> (20.03.2015).
- Ghadimi, R., Kuriki, K., Tsuge, S., Takeda, E., Imaeda, N., Suzuki, S., Sawai, A., Takekuma, K., Hosono, A., Tokudome, Y., Goto, C., Esfandiary, I., Nomura, H. ve Tokudome, S., 2008. Serum concentrations of fatty acids and colorectal adenoma risk: a case-control study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9 (1), 111-118.
- Ghosh, D. ve Poisson, L.M., 2009. "Omics" data and levels of evidence for biomarker discovery. *Genomics*, 93 (1), 13-16

- Glunde, K., Ackerstaff, E., Mori, N., Jacobs, M. A. ve Bhujwalla, Z. M., 2006. Choline phospholipid metabolism in cancer: consequences for molecular pharmaceutical interventions. *Molecular pharmaceuticals*, 3(5), 496–506.
- Glunde, K. ve Serkova, N.J., 2006. Therapeutic targets and biomarkers identified in cancer choline phospholipid metabolism. *Pharmacogenomics*, 7 (7), 1109-1123.
- Godley, P.A., Campbell, M.K., Gallagher, P., Martinson, F.E.A., Mohler, J.L. ve Sandier, R.S., 1996. Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (11), 889-895.
- Gogus, U. ve Smith, C., 2010. n-3 Omega fatty acids: a review of current knowledge. *Int J Food Sci Technol*, 45 (3), 417-436.
- Gómez Candela, C., Bermejo López, L. M. ve LoriaKohen, V., 2011. Importance of a balanced omega6/omega 3 ratio for the maintenance of health. *Nutritional recommendations*. *Nutrición Hospitalaria*, 26 (2), 323-329.
- Goodacre, R., 2005. Metabolomics-the way forward. *Metabolomics*, 1 (1), 1-2.
- Greenbaum, D., Colangelo, C., Williams, K. ve Gerstein, M., 2003. Comparing protein abundance and mRNA expression levels on a genomic scale. *Genome Biol*, 4 (9), 117.
- Greenly, L.W., 2002. A nutritionprimer: fat and cholesterol. *Journal of Chiropractic Medicine*, 1 (4), 201-206.
- Greene, E.R., Huang, S., Serhan, C.N. ve Panigrahy, D., 2011. Regulation of inflammation incancer by eicosanoids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 96 (1-4), 27-36.
- Gregory, R. I., Chendrimada, T. P., Cooch, N. ve Shiekhattar, R., 2005. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*, 123 (4), 631-640.
- Griffin, J. L. ve Kauppinen, R.A., 2007. A metabolomics perspective of human brain tumours. *FEBS J*, 274 (5), 1132-1139.
- Griffin, J.L. ve Salek, R.M., 2007. Metabolomic applications to neuroscience: more challenges than chances? *Expert Rev Proteomics* , 4 (4), 435-437.
- Griffiths, W.J., Karu, K., Hornshaw, M., Woffendin, G. ve Wang, Y., 2007. Metabolomics and metabolite profiling: past heroes and future developments. *Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng)*, 13 (1), 45-50.
- Grobben, B., De Deyn, P.P. ve Slegers, H., 2002. Rat C6 glioma as experimental model system for the study of glioblastoma growth and invasion. *Cell Tissue Res*, 310 (3), 257-270.

- Guo, Y., Wang, X., Qiu, L., Qin, X., Liu, H., Wang, Y., Li, F., Wang, X., Chen, G., Song, G., Li, F., Guo, S. ve Li, Z., 2012. Probing gender-specific lipid metabolites and diagnostic biomarkers for lung cancer using fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Clin Chim Acta*, 414, 135-41.
- Habib, N.A., Wood, C.B., Apostolov, K., Barker, W., Hershman, M.J., Aslam, M., Heinemann, D., Fermor, B., Williamson, R.C., Jenkins, W.E., Masters, J. R. W. ve Embleton, M.J., 1987a. Stearic acid and carcinogenesis. *Br J Cancer*, 56 (4), 455-458.
- Habib, N. A., Wood, C. B., Apostolov, K., Thompson, A., Barker, W., Mentha, G., Coutilno, J. ve Hershman, M., 1987b. Desaturation-producing factor present in the tissue, blood, and urine of cancer patients. *Cancer detection and prevention*, 10 (1-2), 57-61.
- Hacıbekiroğlu, M., 2006. Meme kanserinde tümör marker'lar ve biyokimyasal değişimler. *İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi*, 54, 35-41.
- Hakumäki, J.M., Poptani, H., Sandmair, A.M., Ylä-Herttua, S. ve Kauppinen, R.A., 1999. <sup>1</sup>H MRS detects polyunsaturated fatty acid accumulation during gene therapy of glioma: implications for the in vivo detection of apoptosis. *Nat Med*, 5 (11), 1323-1327.
- Han, X. ve Gross, R.W., 2003. Global analyses of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples by esi mass spectrometry: A bridge to lipidomics. *J Lipid Res*, 44 (6), 1071–1079.
- Hanai, T., Hashimoto, T., Nishiwaki, K., Ono, M., Akamo, Y., Tanaka, M., Mizuno, I., ve Yura, J., 1993. Comparison of prostanoids and their precursor fatty acids in human hepatocellular carcinoma and noncancerous reference tissues. *The Journal of surgical research*, 54 (1), 57-60.
- Hardman, W. E., 2002. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *The Journal of nutrition*, 132 (11 Suppl), 3508S–3512S.
- Harris, W.S., Miller, M., Tighe, A.P., Davidson, M.H. ve Schaefer, E.J., 2007. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*, 197 (1), 12-24.
- Hartwich, J., Dembinska-Kieć, A., Gruca, A., Motyka, M., Partyka, L., Skrzeczyńska, J., Bzowska, M., Pryjma, J., Huber, J., Leitinger, N. ve Schmitz, G., 2002. Regulation of platelet adhesion by oxidized lipoproteins and oxidized phospholipids. *Platelets*, 13 (3), 141-151.
- Harvei, S., Bjerve, K.S., Tretli, S., Jellum, E., Røsbjerg, T.E. ve Vatten, L., 1997. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer*, 71 (4), 545-551.

- Hawkins, R.A., Sangster, K. ve Arends, M.J., 1998. Apoptotic death of pancreatic cancer cells induced by polyunsaturated fatty acids varies with double bond number and involves an oxidative mechanism. *J Pathol*, 185 (1), 61-70.
- Hayashi, T., Matesic, D.F., Nomata, K., Kang, K.S., Chang, C.C. ve Trosko, J.E., 1997. Stimulation of cell proliferation and inhibition of gap junctional intercellular communication by linoleic acid. *Cancer Lett*, 112 (1), 103-111.
- Heimerl, S., Moehle, C., Zahn, A., Boettcher, A., Stremmel, W., Langmann, T. ve Schmitz, G., 2006. Alterations in intestinal fatty acid metabolism in inflammatory bowel disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1762 (3), 341-50.
- Hilvo, M., Denkert, C., Lehtinen, L., Müller, B., Brockmöller, S., Seppänen-Laakso, T., Budczies, J., Bucher, E., Yetukuri, L., Castillo, S., Berg, E., Nygren, H., Sysi-Aho, M., Griffin, J. L., Fiehn, O., Loibl, S., Richter-Ehrenstein, C., Radke, C., Hyötyläinen, T., Kallioniemi, O., Iljin, K. ve Oresic, M., 2011. Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression. *Cancer research*, 71 (9), 3236–3245.
- Horiguchi, A., Asano, T., Ito, K., Sumitomo, M. ve Hayakawa, M., 2008. Fatty acid synthase over expression is an indicator of tumor aggressiveness and poor prognosis in renal cell carcinoma. *J Urol*, 180 (3), 1137-1140.
- Hornstra, G., 2001. Importance of polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 families for early human development. *European journal of lipid science technology*, 103 (6), 379-389.
- Horrobin, D.F., 1993. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6-desaturase. *The American journal of clinical nutrition*, 57 (5 Suppl), 732S–736S; discussion 736S–737S.
- Houben, A.J. ve Moolenaar, W.H., 2011. Autotaxin and LPA receptor signaling in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 30 (3-4), 557-565.
- Hu, C., van der Heijden, R., Wang, M., van der Greef, J., Hankemeier, T. ve Xu, G., 2009. Analytical strategies in lipidomics and applications in disease biomarker discovery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 877 (26), 2836-2846.
- Huuse, E.M., Jensen, L.R., Goa, P.E., Lundgren, S., Anderssen, E., Bofin, A., Gribbestad, I.S. ve Bathen, T.F., 2010. Monitoring the effect of docetaxel treatment in MCF7 Xenografts using multimodal in vivo and ex vivo magnetic resonance methods, histopathology, and gene expression. *Transl Oncol*, 3 (4), 252-263.
- Iorio, E., Mezzanzanica, D., Alberti, P., Spadaro, F., Ramoni, C., D'Ascenzo, S., Millimaggi, D., Pavan, A., Dolo, V., Canevari, S. ve Podo, F., 2005. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. *Cancer Res*, 65 (20), 9369-9376.

- Iorio, E., Ricci, A., Bagnoli, M., Pisanu, M. E., Castellano, G., Di Vito, M., Venturini, E., Glunde, K., Bhujwala, Z. M., Mezzanzanica, D., Canevari, S. ve Podo, F., 2010. Activation of phosphatidylcholine cycle enzymes in human epithelial ovarian cancer cells. *Cancer research*, 70 (5), 2126-2135.
- Ip, C., 1993. Controversial issues of dietary fat and experimental mammary carcinogenesis. *Prev Med*, 22 (5), 728-737.
- Ishikawa, S., Tateya, I., Hayasaka, T., Masaki, N., Takizawa, Y., Ohno, S., Kojima, T., Kitani, Y., Kitamura, M., Hirano, S., Setou, M. ve Ito, J., 2012. Increased expression of phosphatidylcholine (16:0/18:1) and (16:0/18:2) in thyroid papillary cancer. *PLoS One*, 7 (11), e48873.
- Ito, T., Sato, K., Maekawa, H., Sakurada, M., Orita, H., Shimada, K., Daida, H., Wada, R., Abe, M., Hino, O. ve Kajiyama, Y., 2014. Elevated levels of serum fatty acid synthase in patients with gastric carcinoma. *Oncol Lett*, 7 (3), 616-620.
- İzmirli, M., Altın, S., Dernek, B. O. ve Ünsal, M., 2007. SSK Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Merkezi'nin 1999-2004 yılları kanser istatistikleri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 22 (4), 172-182.
- İzmirli, M., Tufan, T. ve Alptekin, D., 2012. DNA metilasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 274-282.
- İzmirli, M., 2013. Epigenetik mekanizmalar ve kanser tedavisinde epigenetik yaklaşımlar. *Van Tıp Dergisi*, 20 (1), 48-51.
- Jackson, R. J. ve Standart, N., 2007. How do microRNA's regulate gene expression? *Sci STKE*, 2007 (367), 1-13.
- Jacobs, D.M., Gaudier, E. ve van Duynhoven, J., 2009. Non-digestible food ingredients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: A role for metabolomics. *Curr Drug Metabolism*, 10 (1), 41-54.
- Jaenisch, R. ve Bird, A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genet*, 33, 245-254.
- Jakobik, V., Burus, I. ve Decsi, T., 2009. Fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in healthy subjects from birth to young adulthood. *European journal of pediatrics*, 168 (2), 141-147.
- Jantscheff, P., Schlesinger, M., Fritzsche, J., Taylor, L.A., Graeser, R., Kirfel, G., Fürst, D.O., Massing, U. ve Bendas, G., 2011. Lysophosphatidylcholine pretreatment reduces VLA-4 and P-Selectin-mediated b16.f10 melanoma cell adhesion in vitro and inhibits metastasis-like lung invasion in vivo. *Mol Cancer Ther*, 10 (1), 186-197.
- Jian-Zhong, H. ve Yan-Bo, W., 2008. Proteomics: present and future in food science and technology. *Trend Food Sci Tech*, 19 (1), 26-30.

- Jiang, B., Li, E.H., Lu, Y.Y., Jiang, Q., Cui, D., Jing, Y.F. ve Xia, S.J., 2012. Inhibition of fatty-acid synthase suppresses P-AKT and induces apoptosis in bladder cancer. *Urology*, 80 (2), 484.e9-15.
- Jonas, A., 2002. Lipoprotein structure. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Eds. Bernardi, G., Vance, D. E., Vance J. E., 4. Baskı, Elsevier, Amsterdam, 483-504.
- Jones, H.E., Harwood, J.L., Bowen, I.D. ve Griffiths, G., 1992. Lipid composition of subcellular membranes from larvae and prepupae of *Drosophila melanogaster*. *Lipids*, 27 (12), 984-987.
- Jurczyszyn, A., Czepiel, J., Gdula-Argasińska, J., Czapkiewicz, A., Biesiada, G., Drózd, M., Perucki, W. ve Castillo, J.J., 2014. Erythrocyte membrane fatty acids in multiple myeloma patients. *Leuk Res*, 38 (10), 1260-1265.
- Kadl, A., Huber, J., Gruber, F., Bochkov, V. N., Binder, B. R. ve Leitinger, N., 2002. Analysis of inflammatory gene induction by oxidized phospholipids in vivo by quantitative real-time RT-PCR in comparison with effects of LPS. *Vasc Pharmacol*, 38 (4), 219-227.
- Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlıoğlu, M., Başpınar, N. ve Tiftik, A. M., 2010. *Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevleri*, 670, Ankara.
- Kaput, J. , Swartz, D., Paisley, E., Mangian, H., Daniel, W.L. ve Visek, W.J., 1994. Diet-disease interactions at the molecular level: an experimental paradigm. *J Nutr*, 124(8 Suppl), 1296S-1305S.
- Karabulut, H. A. ve Yandı, İ., 2006. Su ürünlerindeki omega-3 yağ asitlerinin önemi ve sağlık üzerine etkisi. *Ege Üniv Su Ürünleri Derg*, 23 (1/3), 339-342.
- Karaca, E. ve Aytaç, S., 2007. Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler. *OMÜ Zir Fak dergisi*, 22, 123-131.
- Karagün, B. Ş., Antmen, B., Şaşmaz, İ. ve Kılınç, Y., 2014. MikroRNA ve kanser. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 12 (1), 45-56.
- Karataş, E., 2010. Tümör belirteçleri. Bitirme Projesi, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Karmali, R.A., Reichel, P., Cohen, L.A., Terano, T., Hirai, A., Tamura, Y. ve Yoshida, S., 1987. The effects of dietary omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor. *Anticancer Res*, 7 (6), 1173-1179.
- Kates, M., 1991. *Techniques of Lipidology*. 2nd. Isolation, analysis and identification of lipids. Elsevier Science publishers, Amsterdam.
- Kaul, L., Heshmat, M.Y., Kovi, J., Jackson, M.A., Jackson, A.G., Jones, G.W., Edson, M., Enterline, J.P., Worrell, R.G. ve Perry, S.L., 1987. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer*, 9 (2-3), 123-128.

- Kaur, B., Jørgensen, A. ve Duttaroy, A.K., 2009. Fatty acid uptake by breast cancer cells (MDA-MB- 231): effects of insulin, leptin, adiponectin, and TNF $\alpha$ . *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 80 (2-3), 93-99.
- Kauwell, G. P. A., 2005. Emerging concepts in nutrigenomics: A preview of what is to Come. *Nutr Clin Pract*, 20 (1), 75-87.
- Kawashima, A., Sugawara, S., Okita, M., Akahane, T., Fukui, K., Hashiuchi, M., Kataoka, C. ve Tsukamoto, I., 2009. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and intakes of energy and nutrient in Japanese men with abdominal obesity or metabolic syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 55 (5), 400-406.
- Kaya, Y., Duyar, H. A. ve Erdem, M. E., 2004. Balık yağ asitlerinin insan sağlığı için önemi. *E. Ü. Su ürünleri dergisi*, 21 (3-4), 365-370.
- Kayahan, M., 2009. Sağlıklı beslenme açısından trans yağ asitleri. II. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, 27-29 Mayıs 2009, s. 7-11. Van.
- Kelly, S.B., Miller, J., Wood, C.B., Williamson, R. C. ve Habib, N.A., 1990. Erythrocyte stearic acid desaturation in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 33 (12), 1026–1030.
- Keshari, K.R., Tsachres, H., Iman, R., Delos Santos, L., Tabatabai, Z.L., Shinohar, K., Vigneron, D.B. ve Kurhanewicz, J., 2011. Correlation of phospholipid metabolites with prostate cancer pathologic grade, proliferative status and surgical stage - impact of tissue environment. *NMR Biomed*, 24 (6), 691-699.
- Kester, M.B. ve Sokolove, P.M., 1990. The effect of adriamycin and duramycin on calcium translocation in liposome systems modeled on the inner mitochondrial membrane. *Arch Biochem Biophys*, 280 (2), 405-411.
- Khoo, D. E., Fermor, B., Miller, J., Wood, C. B., Apostolov, K., Barker, W., Williamson, R. C. N. ve Habib, N. A., 1991. Manipulation of body-fat composition with sterculic acid can inhibit mammary carcinomas in vivo. *Brit J Cancer*, 63 (1), 97-101.
- Kılıç, L. ve Aykan, F., 2011. Onkoloji ve tümör belirteçleri. *Klinik Gelişim*, 24, 1-3.
- Killian, J.A., Koorengel, M.C., Bouwstra, J.A., Gooris, G., Dowhan, W. ve de Kruijff, B., 1994. Effect of divalent cations on lipid organization of cardiolipin isolated from *Escherichia coli* strain AH930. *Biochim Biophys Acta*, 1189 (2), 225–232.
- Kim, C.W., Lee, H.M., Lee, T.H., Kang, C., Kleinman, H.K. ve Gho, Y.S., 2002. Extracellular membrane vesicles from tumor cells promote angiogenesis via sphingomyelin. *Cancer Res*, 62 (21), 6312-6317
- Kim, W., McMurray, D.N. ve Chapkin, R.S., 2009. Chemotherapeutic properties of n-3 polyunsaturated fatty acids-old concepts and new insights. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, 9 (1), 38-44.

- Kim, I. C., Lee, J. H., Bang, G., Choi, S. H., Kim, Y. H., Kim, K. P., Kim, H. K. ve Ro, J., 2013. Lipid profiles for HER2-positive breast cancer. *Anticancer Res*, 33 (6), 2467-2472.
- Kinsella, J. E., 1990. Lipids, membrane receptors, and enzymes: effects of dietary fatty acids., *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 14 (5 Suppl), 200S–217S.
- Klein, V., Chajès, V., Germain, E., Schulgen, G., Pinault, M., Malvy, D., Lefrancq, T., Fignon, A., Le Floch, O., Lhuillery, C. ve Bougnoux, P., 2000. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*, 36 (3), 335-340.
- Klug, W. S., Cummings, M. R. ve Spencer, C. A., 2009. Lipid metabolizması. *Genetik Kavramlar*, Edit. Öner, C., Palme yayıncılık, Ankara, 433-451.
- Klurfeld, D.M. ve Bull, A.W., 1997. Fatty acids and colon cancer in experimental models. *Am J Clin Nutr*, 66 (6 Suppl), 1530S-1538S.
- Kobayashi, N., Barnard, R.J., Henning, S.M., Elashoff, D., Reddy, S.T., Cohen, P., Leung, P., Hong-Gonzalez, J., Freedland, S.J., Said, J., Gui, D., Seeram, N.P., Popoviciu, L.M., Bagga, D., Heber, D., Glaspy, J.A. ve Aronson, W.J., 2006. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clin Cancer Res*, 12 (15), 4662-4670.
- Kocagöz, T., 2009. Genomik ve proteomiğin infeksiyon hastalıklarındaki yeri ve önemi. *ANKEM Derg*, 23 (2), 48-52.
- Kojima, M., Wakai, K., Tokudome, S., Suzuki, K., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Kawado, M., Hashimoto, S., Hayakawa, N., Ozasa, K., Toyoshima, H., Suzuki, S., Ito, Y., Tamakoshi, A. ve JACC Study Group, 2005. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Am J Epidemiol*, 161 (5), 462-471.
- Konukoğlu, D., 2008. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri. *Türk Aile Hek Derg*, 12 (3), 121-129.
- Kopnin, B.P., 2000. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)*, 65 (1), 2-27.
- Koumura, T., Nakamura, C. ve Nakagawa, Y., 2005. Involvement of hydroperoxide in mitochondria in the induction of apoptosis by the eicosapentaenoic acid. *Free radical research*, 39 (3), 225–235.
- Kuchiba, A., Morikawa, T., Yamauchi, M., Imamura, Y., Liao, X., Chan, A. T., Meyerhardt, J. A., Giovannucci, E., Fuchs, C. S. ve Ogino, S., 2012. Body mass index and risk of colorectal cancer according to fatty acid synthase expression in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*, 104 (5), 415-420.

- Kuhajda, F. P., Jenner, K., Wood, F.D., Hennigar, R.A., Jacobs, L.B., Dick, J.D. ve Pasternack, G.R., 1994. Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 (14), 6379-6383.
- Kuhajda, F. P., 2006. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. *Cancer Res*, 66 (12), 5977-5980.
- Kumar, K., Sachdanandam, P. ve Arivazhagan, R., 1991. Studies on the changes in plasma lipids and lipoproteins in patients with benign and malignant breast cancer. *Biochemistry international*, 23 (3), 581-589.
- Kumar, M. ve Sarin, S. K., 2009. Biomarkers of disease in medicine. *Current Trends in Science, Platinum Jubilee Special Issue*, 403-417.
- Kurban, S. ve Mehmetoğlu, İ., 2010. Proteomik. *Yeni Tıp Dergisi*, 27, 70-75.
- Kusakabe, T., Nashimoto, A., Honma, K. ve Suzuki, T., 2002. Fatty acid synthase is highly expressed in carcinoma, adenoma and in regenerative epithelium and intestinal metaplasia of the stomach. *Histopathology*, 40 (1), 71-79.
- Küçükaltun, S.S., 2007. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı'nda hava yolu epitel hücreleri, lenfosit, nötrofil ve makrofaj apoptozisi. *Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana*.
- Küçükusta, A. R., 1992. Tümör markerleri. *Endoskopi*, 1, 50-52.
- Laaksonen, D.E., Laukkanen, J.A., Niskanen, L., Nyssönen, K., Rissanen, T.H., Voutilainen, S., Pukkala, E., Hakkarainen, A. ve Salonen, J.T., 2004. Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study. *Int J Cancer*, 111 (3), 444-450.
- Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M. ve Wolk, A., 2004. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American journal of clinical nutrition*, 79 (6), 935-945.
- Lee, D., 1997. *Essential fatty acids*. Pleasant Grove, UT: Woodland Publishing.
- Legaspi, A., Jeevanandam, M., Starnes, H. F. ve Brennan, M. F., 1987. Whole body lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism: clinical and experimental*, 36 (10), 958-963.
- Legrand, P., Catheline, D., Hannetel, J.M. ve Lemarchal, P., 1994. Stearoyl-CoA desaturase activity in primary culture of chicken hepatocytes. Influence of insulin, glucocorticoid, fatty acids and cordycepin. *Int J Biochem*, 26 (6), 777-785.
- Leitzmann, M.F., Stampfer, M.J., Michaud, D.S., Augustsson K., Colditz, G.C., Willett W.C. ve Giovannucci, E.L., 2004. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*, 80 (1), 204-216.

- Le Quesne, J. ve Caldas, C., 2010. Micro-RNAs and breast cancer. *Molecular Oncology*, 4(3), 230-241.
- Lewin, B., 2004. *Gene VIII*. Pearson Prentice Hall, 845, United States of America.
- Li, Y., Song, X., Zhao, X., Zou, L. ve Xu, G., 2014. Serum metabolic profiling study of lung cancer using ultra highperformance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 966 (2014) 147-153.
- Lim, S., Bang, D. Y., Rha, K. H., Moon ve M. H., 2014. Rapid screening of phospholipid biomarker candidates from prostate cancer urine samples by multiple reaction monitoring of UPLC-ESI-MS/MS and statistical approaches. *Bull Korean Chem Soc*, 35 (4), 1133-1138.
- Lin, V. C. H., Tsai, Y. C., Lin, J. N., Fan, L. L., Pan, M. H., Ho, C. T., Wu, J. Y. ve Way, T. D., 2012. Activation of AMPK by pterostilbene suppresses lipogenesis and cell-cycle progression in p53 positive and negative human prostate cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60 (25), 6399-6407.
- Liu, Y., 2006. Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 9 (3), 230-234.
- Lu, J., Pei, H., Kaeck, M. ve Thompson, H.J., 1997. Gene expression changes associated with chemically induced rat mammary carcinogenesis. *Mol Carcinog*, 20 (2), 204-215.
- Lu, J., Getz, G., Miska, E.A., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., Sweet-Cordero, A., Ebert, B.L., Mak, R.H., Ferrando, A.A., Downing, J.R., Jacks, T., Horvitz, H.R. ve Golub, T.R., 2005. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 435 (7043), 834-848.
- Lu, X., Yu, H., Ma, Q., Shen, S. ve Das, U.N., 2010. Linoleic acid suppresses colorectal cancer cell growth by inducing oxidant stress and mitochondrial dysfunction. *Lipids Health Dis*, 9, 106.
- Ludwig, J.A. ve Weinstein, J. N., 2005. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer*, 5 (11), 845-856.
- Lupu, R. ve Menendez, J.A., 2006. Targeting fatty acid synthase in breast and endometrial cancer: an alternative to selective estrogen receptor modulators? *Endocrinology*, 147 (9), 4056-4066.
- Lupulescu, A., 1996. Prostaglandins, their inhibitors and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 54 (2), 83-94.
- Macášek, J., Vecka, M., Žák, A., Urbánek, M., Krechler, T., Petruželka, L., Staňková, B. ve Zeman, M., 2012. Plasma fatty acid composition in patients with pancreatic cancer: correlations to clinical parameters. *Nutr Cancer*, 64 (7), 946-955.

- MacLean, C.H., Newberry, S.J., Mojica, W.A., Khanna, P., Issa, A.M., Suttorp, M.J., Lim, Y.W., Traina, S.B. Hilton, L., Garland, R. ve Morton, S.C., 2006. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association*, 295 (4), 403-415.
- Madhavi, N. ve Das, U.N., 1994. Effect of n-6 and n-3 fatty acids on the survival of vincristine sensitive and resistant human cervical carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*, 84 (1), 31-41.
- Maillard, V., Bougnoux, P., Ferrari, P., Jourdan, M.L., Pinault, M., Lavillonni`Ere, F., Body, G., Floch, O.L. ve Chaj`Es, V., 2002. N-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in tours, France. *Int J Cancer* , 98 (1), 78-83.
- Männistö, S., Pietinen, P., Virtanen, M.J., Salminen, I., Albanes, D., Giovannucci, E. ve Virtamo, J., 2003. Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12 (12), 1422-1428.
- Marco, M. ve Bennik, H., 2007. Impact of bacterial genomics on determining quality and safety in the dairy production chain. *Int Dairy J*, 112, 195-196.
- Marko-Varga, G., 2004. Proteomics principles and challenges. *Pure Appl Chem*, 76 (4), 829-837.
- Marti, J., Piquemal, D., Manchon, L. ve Commes, T., 2002. Transcriptomes for serial analysis of gene expression. *J Soc Biol*, 196 (4), 303-307.
- Marzo, I., Martínez-Lorenzo, M.J., Anel. A., Desportes, P., Alava, M.A., Naval, J. ve Piñeiro, A., 1995. Biosynthesis of unsaturated fatty acids in the main cell lineages of human leukemia and lymphoma. *Biochim Biophys Acta*, 1257 (2), 140-148.
- McGinley, P.J. ve Kilpatrick, E.S., 2003. Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem*, 40 (Pt 6), 643-647.
- Melki, J.R. ve Clark, S.J., 2002. DNA methylation changes in leukaemia. *Semin Cancer Biol*, 12 (5), 347-357.
- Menendez, J.A. ve Lupu, R., 2007. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer*, 7 (10), 763-777.
- Meng, X., Riordan, N. H., Riordan, H. D., Jackson, J., Zhong, J., Li, Y., Gonzalez, M. J., Mcclune, B. ve Pappan, K., 1999. Different fatty acid composition between normal and malignant cell lines. *BioMedicina*, 2 (4), 5-7.
- Merchant, T.E., Meneses. P., Gierke. L.W., Den Otter, W. ve Glonek, T. 1991. 31P magnetic resonance phospholipid profiles of neoplastic human breast tissues. *Br J Cancer*, 63 (5), 693-698.
- Merchant, T.E., Kasimos, J.N., Vroom, T., de Bree, E., Iwata, J.L., de Graaf, P.W. ve Glonek, T., 2002. Malignant breast tumor phospholipid profiles using P-31 magnetic resonance. *Cancer Lett*, 176 (2), 159-167.

- Merill, A. H. ve Sandhoff, K., 2002. Sphingolipids: Metabolism and cell signalling. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, Eds. Bernardi, G., Vance, D. E., Vance, J. E. 4. Baskı. Elsevier, Amsterdam, 373-407.
- Merritt, W.M., Lin, Y.G., Han, L.Y., Kamat, A.A., Spanuth, W.A., Schmandt, R., Urbauer, D., Pennacchio, L.A., Cheng, J.F., Nick, A.M., Deavers, M.T., Mourad-Zeidan, A., Wang, H., Mueller, P., Lenburg, M. E., Gray, J.W., Mok, S., Birrer, M.J., Lopez-Berestein, G., Coleman, R.L., Bar-Eli, M. ve Sood, A.K., 2008. Dicer, drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med*, 359 (25), 2641-2650.
- Meyer, F., Bairati, I., Fradet, Y. ve Moore, L., 1997. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer*, 29 (2), 120-126.
- Mısır, G. B., 2014. Balıklarda lipitler, yağ asitleri ve bunların bazı önemli metabolik fonksiyonları. *Yunus Araştırma Bülteni*, 2014 (1), 51-61.
- Mikrova, N., Riordan, H.D., Jackson, J.A., Wong, K., Miranda-Massari, J. R. ve Gonzalez, M. J., 2004. Erythrocyte membrane fatty acid composition in cancer patients. *P R Health Sci J*, 23 (2), 107-113.
- Milgraum, L.Z., Witters, L.A., Pasternack, G.R. ve Kuhajda, F.P., 1997. Enzymes of the fatty acid synthesis pathway are highly expressed in in situ breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 3 (11), 2115-2120.
- Miller, R.P., Rotenberg, K.S. ve Adir, J., 1977. Effect of dose on the pharmacokinetics of intravenous nicotine in the rat. *Drug Metab Dispos*, 5 (5), 436-443.
- Mills, G. B. ve Moolenaar, W. H., 2003. The emerging role of lysophosphatidic acid in cancer. *Nature reviews, Cancer*, 3 (8), 582-591.
- Min, H.K., Lim, S., Chung, B.C. ve Moon, M.H., 2011. Shotgun lipidomics for candidate biomarkers of urinary phospholipids in prostate cancer. *Anal Bioanal Chem*, 399 (2), 823-830.
- Mishra, N. C., 2010. *Introduction to proteomics: Principles and Applications*. USA, Wiley.
- Miura, F.K., Alves, M.J., Rocha, M.C., Silva, R.S., Oba-Shinjo, S.M., Uno, M., Colin, C., Sogayar, M.C. ve Marie, S.K., 2008. Experimental model of C6 brain tumors in athymic rats. *Arq Neuropsiquiatr*, 66 (2A), 238-241.
- Miura, F.K., Alves, M., Rocha, M.C., da Silva, R., Oba-Shinjo, S.M. ve Marie, S.K., 2010. Xenograft transplantation of human malignant astrocytoma cells into immunodeficient rats: an experimental model of glioblastoma. *Clinics (Sao Paulo)*, 65 (3), 305-309.
- Miyake, J.A., Benadiba, M. ve Colquhoun, A., 2009. Gamma-linolenic acid inhibits both tumour cell cycle progression and angiogenesis in the orthotopic C6 glioma model through changes in VEGF, Flt1, ERK1/2, MMP2, cyclin D1, pRb, p53 and p27 protein expression. *Lipids Health Dis*, 8 (1), 8.

- Moore, J. B. ve Weeks, M. E., 2011. Proteomics and systems biology: Current and future applications in the nutritional sciences. *Adv Nutr*, 2 (4), 355-364.
- Morimoto, Y., Conroy, S.M., Ollberding, N.J., Henning, S.M., Franke, A.A., Wilkens, L.R., Goodman, M.T., Hernandez, B.Y., Le Marchand, L., Henderson, B.E., Kolonel, L.N. ve Maskarinec, G., 2012. Erythrocyte membrane fatty acid composition, serum lipids, and non-Hodgkin's lymphoma risk in a nested case-control study: the multiethnic cohort. *Cancer Causes Control*, 23(10), 1693-1703.
- Morrone, F. B., Spiller, F., Edelweiss, M. I. A, Meurer, L., Engroff, P., Barrios C. H., Azambuja, A. A., Oliveira, D. L. , Lenz, G. ve Battastini, A. M. O., 2009. Effect of temozolomide treatment on the adenine nucleotide hydrolysis in blood serum of rats with implanted gliomas. *Appl Cancer Res*, 29 (3), 118-124.
- Morton, R.E., Hartz, J.W., Reitz, R.C., Waite, B.M. ve Morris, H., 1979. The acyl-CoA desaturases of microsomes from rat liver and the Morris 7777 hepatoma. *Biochim Biophys Acta*, 573 (2), 321-331.
- Murray, R.K., Mayez, P.A., Granner, D.K. ve Rodwell, V.W. 1993. Harper'in biyokimyası (Çevirenler: Mentec, G., Ersöz, B.), Baris kitabevi, İstanbul.
- Mutch, D.M., Wahli, W. ve Williamson, G., 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics; the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 19 (12), 1602-1616.
- Nagrath, D., Caneba, C., Karedath, T. ve Bellance, N., 2011. Metabolomics for mitochondrial and cancer studies. *Biochim Biophys Acta*, 1807 (6), 650-663.
- Nassar, B.A., Das, U.N., Huang, Y.S., Ells, G. ve Horrobin, D.F. 1992. The effect of chemical hepatocarcinogenesis on liver phospholipid composition in rats fed n-6 and n-3 fatty acid-supplemented diets. *Proc Soc Exp Biol Med*, 199 (3), 365-368.
- Negendank, W., 1992. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR Biomed*, 5 (5), 303-324.
- Nettleton, J. A., 1995. Omega fatty acids and health. Chapman&Hall, USA, 1-328.
- Newcomer, L.M., King, I.B., Wicklund, K.G. ve Stanford, J.L., 2001. The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate*, 47 (4), 262-268.
- Newmark, H.L., 1999. Squalene, olive oil, and cancer risk. Review and hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*, 889, 193-203.
- Nishiumi, S., Kobayashi, T., Ikeda, A., Yoshie, T., Kibi, M., Izumi, Y., Okuno, T., Hayashi, N., Kawano, S., Takenawa, T., Azuma, T. ve Yoshida, M., 2012. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer. *PLoS One*, 7 (7), e40459.
- Nkondjock, A., Shatenstein, B., Maisonneuve, P. ve Ghadirian, P., 2003. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer detection and prevention*, 27 (1), 55-66.

- Norrish, A.E., Skeaff, C.M., Arribas, G.L.B., Sharpe, S.J. ve Jackson, R.T., 1999. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: A dietary biomarker-based case-control study. *Br J Cancer*, 81 (7), 1238-1342.
- Notarnicola, M., Tutino, V., Calvani, M., Lorusso, D., Guerra, V. ve Caruso, M.G., 2012. Serum levels of fatty acid synthase in colorectal cancer patients are associated with tumor stage. *J Gastrointest Cancer*, 43 (3), 508-511.
- Ntambi, J.M., 1995. The regulation of stearoyl-CoA desaturase (SCD). *Prog Lipid Res*, 34 (2), 139-150.
- Ntambi, J.M., Sessler, A.M. ve Takova, T., 1996. A model cell line to study regulation of stearoyl-CoA desaturase gene 1 expression by insulin and polyunsaturated fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun*, 220 (3), 990-995.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H. F. ve Thompson, T., 2005. *Tıbbi Genetik*, 6. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 11.
- Ogino, S., Nosho, K., Meyerhardt, J.A., Kirkner, G.J., Chan, A.T., Kawasaki, T., Giovannucci, E.L., Loda, M. ve Fuchs, C.S., 2008. Cohort study of fatty acid synthase expression and patient survival in colon cancer. *J Clin Oncol*, 26 (35), 5713-5720.
- Oğuz, H. ve Yasasever, V., 2004. Moleküler tıpta tümör belirleyiciler. *Türk Onkoloji Dergisi*, 19 (1), 28-36.
- Ollila, S., Hyvönen, M. T. ve Vattulainen, I., 2007. Polyunsaturation in lipid membranes: dynamic properties and lateral pressure profiles. *J Phys Chem B*, 111 (12), 3139-3150.
- Onat, A., Hergenç, G., Uzunlar, B., Sarı, İ., Türkmen, S., Uyarel, H., Yazıcı, M., Keleş, İ. ve Sansoy, V., 2004. Türk yetişkinlerde kesitsel bir incelemede, serum total fosfolipidlerin metabolik sendrom ve koroner risk ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 32, 168-177.
- Orita, H., Coulter, J., Tully, E., Kuhajda, F.P. ve Gabrielson, E., 2008. Inhibiting fatty acid synthase for chemoprevention of chemically induced lung tumors. *Clin Cancer Res*, 14 (8), 2458-2464.
- Orita, H., Coulter, J., Tully, E., Abe, M., Montgomery, E., Alvarez, H., Sato, K., Hino, O., Kajiyama, Y., Tsurumaru, M. ve Gabrielson, E., 2010. High levels of fatty acid synthase expression in esophageal cancers represent a potential target for therapy. *Cancer Biol Ther*, 10 (6), 549-554.
- Oylar, Ö. ve Tekin, İ., 2011. Kanserin teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 16 (1), 147-154.
- Ölgen, S., Bıçak, I. ve Nebioğlu, D., 2002. Angiogenesis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar. *J Fac Pharm*, 31 (3), 193-214.

- Özcan, Özge., 2009. Türk populasyonunda gastrointestinal sistem kanser olgularında fosfatidilinositol-3-Kinaz katalitik alfa (PIK3CA) gen mutasyonları ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T polimorfizminin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.
- Özkara, H. A., 2008. Gelişen klinik biyokimya: Metabolomik. Hacettepe Tıp Dergisi, 39 (1), 4-8.
- Öztaş, H. 1999. Yağlar ve kanser oluşumuna etkileri. Sendrom, 11(12), 84-86.
- Öztürk, M., 2011. Türk Populasyonunda diffüz büyük B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma tedavisinde moleküller gen profillemesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
- Öztürk, M. O., 2014. Esansiyel yağ asitlerinin insan metabolizması ve beslenmesi üzerine etkileri. Kocatepe Vet J, 7 (2), 37-40.
- Pala, V., Krogh, V., Muti, P., Chajès, V., Riboli, E., Micheli, A., Saadatian, M., Sieri, S. ve Berrino, F., 2001. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. Journal of the National Cancer Institute, 93 (14), 1088-1095.
- Pan, X., 2013. Lipids and metabolites detected by magnetic resonance spectroscopy as biomarkers in nervous system tumour cell lines. Doktora Tezi, School of Cancer Sciences, University of Birmingham.
- Pandalai, P.K., Pilat, M.J., Yamasaki K., Naik, H. ve Pienta, K.J., 1996. The effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on in vitro prostate cancer growth. Anticancer Res, 16 (2), 815-820.
- Pandey, M., Khatri, A. K., Dubey, S. S., Gautam, A. ve Shukla, V. K., 1995. Erythrocyte-membrane fatty-acid profile in patients with primary carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol, 59 (1), 31-34.
- Park, S.Y., Wilkens, L.R., Henning, S.M., Le Marchand, L., Gao, K., Goodman, M.T., Murphy, S.P., Henderson, B.E. ve Kolonel, L.N., 2009. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the multiethnic cohort. Cancer Causes Control, 20 (2), 211-223.
- Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. ve Pisani, P., 2005. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin, 55 (2), 74-108.
- Paschos, K.A., Canovas, D. ve Bird, N.C., 2009. The role of cell adhesion molecules in the progression of colorectal cancer and the development of liver metastasis. Cell Signal, 21 (5), 665-674.
- Patel, M.I., Kurek, C. ve Dong, Q., 2008. The arachidonic acid pathway and its role in prostate cancer development and progression. J Urol, 179 (5), 1668-1675.

- Patel, N., Vogel, R., Chandra-Kuntal, K., Glasgow, W. ve Kelavkar, U., 2014. A novel three serum phospholipid panel differentiates normal individuals from those with prostate cancer. *PLoS One*, 9 (3), e88841.
- Patra, S. K., 2008. Dissecting lipid raft facilitated cell signaling pathways in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 1785 (2), 182-206.
- Pauwels, E. K. J. ve Kairemo, K., 2008. Fatty acid facts, part II: role in the prevention of carcinogenesis, or, more fish on the dish? *Drug news & perspectives*, 21 (9), 504-510.
- Persad, R. A., Gillatt, D. A., Heinemann, D., Habib, N. A. ve Smith, P. J., 1990. Erythrocyte stearic to oleic acid ratio in prostatic carcinoma. *Brit J Urol*, 65 (3), 268-270.
- Pidgeon, G.P., Lysaght, J., Krishnamoorthy, S., Reynolds, J.V., O ' Byrne, K., Nie, D. ve Hoon, K.V., 2007. Lipoxigenase metabolism: roles in tumor progression and survival. *Cancer Metastasis Rev*, 26 (3-4), 503-524.
- Pinto, R., De Summa, S., Petriella, D., Tudoran, O., Danza, K. ve Tommasi, S., 2014. The value of new high-throughput technologies for diagnosis and prognosis in solid tumors. *Cancer Biomark*, 14 (2-3), 103-117.
- Pizer, E. S., Jackisch, C., Wood, F. D., Pasternack, G. R., Davidson, N. E. ve Kuhajda, F. P., 1996. Inhibition of fatty acid synthesis induces programmed cell death in human breast cancer cells. *Cancer research*, 56 (12), 2745-2747.
- Pizer, ES., Lax, S.F., Kuhajda, F.P., Pasternack, G.R. ve Kurman, R.J., 1998. Fatty acid synthase expression in endometrial carcinoma: correlation with cell proliferation and hormone receptors. *Cancer*, 83 (3), 528-537.
- Popp-Snijders, C., Schouten, J. A., de Jong, A. P. ve van der Veen, E. A., 1984. Effect of dietary cod-liver oil on the lipid composition of human erythrocyte membranes. *Scand J Clin Lab Invest*, 44 (1), 39-46.
- Pot, G.K., Geelen, A., van Heijningen, E.M., Siezen, C.L., van Kranen, H.J. ve Kampman, E., 2008. Opposing associations of serum n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with colorectal adenoma risk: an endoscopy-based case-control study. *Int J Cancer*, 123 (8), 1974-1977.
- Rahman, M. T., Nakayama, K., Rahman, M., Katagiri, H., Katagiri, A., Ishibashi, T., Ishikawa, M., Iida, K., Nakayama, N., Otsuki, Y., Nakayama, S. ve Miyazaki, K., 2012. Fatty acid synthase expression associated with NAC1 is a potential therapeutic target in ovarian clear cell carcinomas. *British journal of cancer*, 107 (2), 300-307.
- Ramesh, G., Das, U.N., Koratkar, R., Padma, M. ve Sagar, P.S., 1992. Effect of essential fatty acids on tumor cells. *Nutrition*, 8 (5), 343-347.
- Ramesh, G. ve Das, U.N., 1998. Effect of cis-unsaturated fatty acids on Meth-A ascetic tumour cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*, 123 (2), 207-214.

- Ramírez de Molina, A., Gallego-Ortega, D., Sarmentero, J., Bañez-Coronel, M., Martín-Cantalejo, Y. ve Lacal, J. C., 2005. Choline kinase is a novel oncogene that potentiates RhoA-induced carcinogenesis. *Cancer research*, 65 (13), 5647–5653.
- Rao, G.A. ve Abraham, S., 1975. Dietary alteration of fatty acid composition of lipid classes in mouse mammary adenocarcinoma. *Lipids*, 10 (10), 641-643.
- Rashid, A., Pizer, E. S., Moga, M., Milgraum, L. Z., Zahurak, M., Pasternack, G. R., Kuhajda, F. P. ve Hamilton, S. R., 1997. Elevated expression of fatty acid synthase and fatty acid synthetic activity in colorectal neoplasia. *The American journal of pathology*, 150 (1), 201–208.
- Reddy, B. S., Burill, C. ve Rigotty, J., 1991. Effect of diets high in n-3 and n-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res*, 51 (2), 487–491.
- Rose, D.P., 1997. Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: Evidence from in vitro experiments and animal studies. *Am J Clin Nutr*, 66 (6 Suppl), 1513S–1522S.
- Rosen, H. ve Goetzl, E.J., 2005. Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. *Nat Rev Immunol*, 5 (7), 560-570.
- Ross, J., Najjar, A.M., Sankaranarayananpillai, M., Tong, W.P., Kaluarachchi, K. ve Ronen, S.M., 2008. Fatty acid synthase inhibition results in a magnetic resonance-detectable drop in phosphocholine. *Mol Cancer Ther*, 7 (8), 2556-2565.
- Roy, S. S. ve Das, S.K. 2010. Phospholipids as biomarkers for breast cancer. *Aggressive breast cancer: Cancer etiology, diagnosis and treatment series*, Eds. DeFrina, R.H., Nova Science Publishers, Inc., New York, 159-171.
- Ruddon, R.W., 2007. *Cancer Biology*, 4. Edition, 530 s, Oxford University Pres.
- Saadatian-Elahi, M., Toniolo, P., Ferrari, P., Goudable, J., Akhmedkhanov, A., Zeleniuch-Jacquotte, A. ve Riboli, E., 2002. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11 (11), 1353-1360.
- Saadatian-Elahi, M., Norat, T., Goudable, J. ve Riboli, E., 2004. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 111 (4), 584-591.
- Sanden, M.H.M. van der, 2004. Regulation of apoptosis, induced by phosphatidylcholine synthesis inhibition. *Labor Grafimedia BV*, 152 s, Utrecht University.

- San-Galli, F., Vrignaud, P., Robert, J., Coindre, J.M. ve Cohadon, F., 1989. Assessment of the experimental model of transplanted C6 glioblastoma in Wistar rats. *J Neurooncol*, 7 (3), 299-304.
- Santos, C. R. ve Schulze, A., 2012. Lipid metabolism in cancer, *The FEBS journal*, 279 (15), 2610-2623.
- Saraçoğlu, M., 1998. Kanserde gen tedavisi. *Sızıntı Dergisi*, Sayı 238.
- Sargent, J.R., Tocher, D. R., ve Bell, J. G., 2002. The lipids. *Fish Nutrition*, 3rd edn., Eds. J.E. Halver, Hardy, R.W., Acedamic, San Diego, USA, 181-257.
- Sarwal, M. ve Alemi, F., 2005. Genomics and microarray. *Measuring immunity basic science and clinical practise*, Eds. Lotze, M., Thomson, A., Great Britain, Elsevier, 697-706.
- Sauer, U., Heinemann, M. ve Zamboni, N., 2007. Genetics. Getting closer to the whole picture. *Science*, 316 (5824), 550-551.
- Savage, C. ve Vickers, A. J., 2009. New Prognostic Markers: The Pathway from Research to Clinical Practice. *Grand rounds Urol*, 8 (3), 7–13.
- Sayın, D. B., 2008. Metilasyon ve kanser. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28, 513-524.
- Schein, D.E., 2009. Cytotoxicity of unsaturated fatty acids in fresh human tumor explants: concentration thresholds and implications for clinical efficacy. *Lipids Health Dis*, 8, 54.
- Schmidt, C. W., 2004. Metabolomics: What's happening downstream of DNA. *Environ Health Persp*, 112 (7), A411-A415.
- Schuurman, A.G., van den Brandt, P.A., Dorant, E., Brants, H.A. ve Goldbohm, R.A., 1999. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from the Netherlands cohort study, *Cancer*, 86 (6), 1019-1027.
- Sebastiani, V., Visca, P., Botti, C., Santeusanio, G., Galati, G.M., Piccini, V., Capezzone de Joannon, B., Di Tondo, U. ve Alo, P.L., 2004. Fatty acid synthase is a marker of increased risk of recurrence in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 92 (1), 101-105.
- Sefer, M., 2011. Tümör belirteçleri. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.
- Seijo, L., Merchant, T.E., van der Ven, L.T., Minsky, B.D. ve Glonek, T., 1994. Meningioma phospholipid profiles measured by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Lipids*, 29 (5), 359–364.
- Semenkovich, C.F., Coleman, T. ve Fiedorek, F.T. Jr., 1995. Human fatty acid synthase mRNA: tissue distribution, genetic mapping, and kinetic decay after glucose deprivation. *J Lipid Res*, 36 (7), 1507–1521.

- Seyfried, T. N. ve Shelton, L. M., 2010. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab*, 7 (7), 2-22.
- Shannon, J., King, I. B., Moshofsky, R., Lampe, J. W., Gao, D. L., Ray, R. M. ve Thomas, D. B., 2007. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *The American journal of clinical nutrition*, 85 (4), 1090–1097.
- Shi, J., Pipe, S.W., Rasmussen, J.T., Heegaard, C.W. ve Gilbert, G.E., 2008. Lactadherin blocks thrombosis and hemostasis in vivo: correlation with platelet phosphatidylserine exposure. *J Thromb Haemost*, 6 (7), 1167–1174.
- Shiu, R.P.C. ve Paterson, J.A., 1984. Alteration of cell shape, adhesion, and lipid accumulation in human breast cancer cells (T-47D) by human prolactin and growth hormone. *Cancer Research*, 44 (3), 1178-1186.
- Sigerist, H. E., 1960. The historical development of the pathology and therapy of cancer. On the history of medicine, Eds. Marti-Ibanez F, New York: MD Publications Inc, 59-65.
- Simon, J.A., Chen, Y.H. ve Bent, S., 2009. The relation of alpha-linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 89 (5), 1558S-1564S.
- Simonsen, N., van't Veer, P., Strain, J.J., Martin-Moreno, J.M., Huttunen, J.K., Navajas, J.F., Martin, B.C., Thamm, M., Kardinaal, A.F., Kok, F.J. ve Kohlmeier, L., 1998a. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community multicenter study on antioxidants, myocardial infarction, and breast cancer. *Am J Epidemiol*, 147 (4), 342-352.
- Simonsen, N.R., Fernandez-Crehuet Navajas, J., Martin-Moreno, J.M., Strain, J.J., Huttunen, J.K., Martin, B.C., Thamm, M., Kardinaal, A.F., van't Veer, P., Kok, F.J. ve Kohlmeier, L., 1998b. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. European Community multicenter study on antioxidants, myocardial infarction, and breast cancer. *Am J Clin Nutr*, 68 (1), 134-1341.
- Simopoulos, A.P., 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 56 (8), 365-379.
- Soysal, Y. ve Tosun, M., 2013. Transplantasyon ve genetik. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*, 6 (1), 185-189.
- Spector, A. A. ve Yorek, M. A., 1985. Membrane lipid composition and cellular function. *Journal of lipid research*, 26 (9), 1015–35.
- Spizzo, R., Nicoloso, M. S., Croce, C. M. ve Calin, G. A., 2009. SnapShot: MicroRNAs in cancer. *Cell*, 137 (3), 586.

- Sravan Kumar, G. ve Das, U.N., 1997. Cytotoxic action of alpha-linolenic and eicosapentaenoic acids on myeloma cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 56 (4), 285-293.
- Srinivas, P.R., Verma, M., Zhao, Y. ve Srivastava, S., 2002. Proteomics for cancer biomarker discovery. *Clin Chem*, 48 (8), 1160-1169.
- Stace, C.L. ve Ktistakis, N.T., 2006. Phosphatidic acid- and phosphatidylserine- binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1761 (8), 913-926.
- Sterin, M., Cohen, J.S. ve Ringel, I., 2004. Hormone sensitivity is reflected in the phospholipid profiles of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*, 87 (1), 1-11.
- Stubbs, C.D. ve Smith, A.D., 1984. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta*, 779 (1), 89-137.
- Sugino, T., Baba, K., Hoshi, N., Aikawa, K., Yamaguchi, O. ve Suzuki, T., 2011. Overexpression of fatty acid synthase in human urinary bladder cancer and combined expression of the synthase and Ki-67 as a predictor of prognosis of cancer patients. *Med Mol Morphol*, 44 (3), 146-150.
- Swinnen, J.V., Roskams, T., Joniau, S., Van Poppel, H., Oyen, R., Baert, L., Heyns, W. ve Verhoeven, G., 2002. Overexpression of fatty acid synthase is an early and common event in the development of prostate cancer. *Int J Cancer*, 98 (1), 19-22.
- Şahingöz, S. A., 2007. Omega-3 Yağ asitlerinin insan sağlığına etkileri. *Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21, 1-13.
- Tamkovich, S. N., Voïtsitskiï, V. E. ve Laktionov, P. P., 2014. Modern approach to breast cancer Diagnostics. *Biomed Khim*, 60 (2), 141-160.
- Tang, D.G., La, E., Kern, J. ve Kehrer, J.P., 2002. Fatty acid oxidation and signaling in apoptosis. *Biol Chem*, 383 (3-4), 425-442.
- Terry, P., Rohan, T.E., Wolk, A., Maehle-Schmidt, M. ve Magnusson, C., 2002. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer*, 44 (1), 1-6.
- Tessitore, A., Gaggiano, A., Ciciarelli, G., Verzella, D., Capece, D., Fischietti, M., Zazzeroni, F. ve Alesse, E., 2013. Serum biomarkers identification by mass spectrometry in high-mortality tumors. *Int J Proteomics*, 2013 (2013), 1-15.
- Tewari, R., Rajender, S., Natu, S.M., Dalela, D., Goel, A., Goel, M.M. ve Tandon, P., 2012. Diet, obesity, and prostate health: are we missing the link? *J Androl*, 33 (5), 763-76.

- Trautwein, E.A., 2001. n-3 Fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *European journal of Lipid Science Technology*, 103 (1), 45-55.
- Trombetta, A., Maggiora, M., Martinasso, G., Cotogni, P., Canuto, R.A. ve Muzio, G., 2007. Arachidonic and docosahexaenoic acids reduce the growth of A549 human lung-tumor cells increasing lipid peroxidation and PPARs. *Chem Biol Interact*, 165 (3), 239-250.
- Tuncer, M. A., Özgül, N., Olcayto, E. ve Gültekin, M., 2009. Türkiye'de kanser kontrolü. *Koza Matbaacılık*, 426 s, Ankara.
- Tuñón, J., Martín-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L. M., Lorenzo, O., López, J.A. ve Egido, J., 2010. Proteomic strategies in the search of new biomarkers in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 55 (19), 2009-2016.
- Turan, H., Erkoyuncu, İ. ve Kocatepe, D., 2013. Omega-6, omega-3 yağ asitleri ve balık. *Yunus Araştırma Bülteni*, 2013 (2), 45-50.
- Türkçapar, N. ve Özden, A., 2005. Tümör markırları ve klinik önemi. *Güncel Gastroenteroloji*, 9 (4), 271-281.
- Tyers, M. ve Mann, M., 2003. From genomics to proteomics. *Nature*, 422 (6928), 193-197.
- Ünver, N. ve Emre, S., 2008. Sistem biyolojisi ve deri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 39, 68-74.
- Vance, J.E. ve Steenbergen, R., 2005. Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog Lipid Res*, 44 (4), 207-234.
- Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C. ve Thompson, C.B., 2009. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324 (5930), 1029-1033.
- Van Meer, G. ve de Kroon, A.I., 2011. Lipid map of the mammalian cell. *J Cell Sci*, 124 (Pt 1), 5-8.
- Vatten, L.J., Bjerve, K.S., Andersen, A. ve Jellum, E., 1993. Polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and risk of breast cancer: a case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Eur J Cancer*, 29A (4), 532-538.
- Vazquez-Martin, A., Fernandez-Real, J.M., Oliveras-Ferreros, C., Navarrete, J.M., Martin-Castillo, B., Del Barco, S., Brunet, J. ve Menendez, J.A., 2009. Fatty acid synthase activity regulates HER2 extracellular domain shedding into the circulation of HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Int J Oncol*, 35 (6), 1369-1376.
- Venter, J. C., 2003. A Part of the human genome sequence. *Science*, 299 (5610), 1183-1184.

- Verimli, R., 1996. Bazı kanser hücrelerinden nükleik asitlerin izolasyonu ve analizi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- Villas-Bôas, S.G., Roessner, U., Hansen, M.A.E., Smedsgaard, J. ve Nielsen, J., 2007. *Metabolome analysis: An Introduction*. USA, Wiley.
- Wada, M., DeLong, C. J., Hong, Y. H., Rieke, C. J., Song, I., Sidhu, R. S., Yuan, C., Warnock, M., Schmaier, A. H., Yokoyama, C., Smyth, E. M., Wilson, S. J., FitzGerald, G. A., Garavito, R., Sui, D. X., Regan, J. W. ve Smith, W. L., 2007. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *The Journal of biological chemistry*, 282 (31), 22254–22266.
- Walter, K., Hong, S.M., Nyhan, S., Canto, M., Fedarko, N., Klein, A., Griffith, M., Omura, N., Medghalchi, S., Kuhajda, F. ve Goggins, M., 2009. Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18 (9), 2380-2385.
- Wang, Y., Corr, J.G., Thaler, H.T., Tao, Y., Fair, W.R. ve Heston, W.D., 1995. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst*, 87 (19), 1456-1462.
- Wang, D.G., Fan, J.B., Siao, C.J., Berno, A., Young, P., Sapolsky, R., Ghandour, G., Perkins, N., Winchester, E., Spencer, J., Kruglyak, L., Stein, L., Hsie, L., Topaloglou, T., Hubbell, E., Robinson, E., Mittmann, M., Morris, M.S., Shen, N., Kilburn, D., Rioux, J., Nusbaum, C., Rozen, S., Hudson, T.J., Lipshutz, R., Chee, M. ve Lander, E. S., 1998. Largescale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 280 (5366), 1077-1082.
- Wang, Y., Kuhajda, F.P., Li, J.N., Pizer, E.S., Han, W.F., Sokoll, L.J. ve Chan, D.W., 2001a. Fatty acid synthase (FAS) expression in human breast cancer cell culture supernatants and in breast cancer patients. *Cancer Lett*, 167 (1), 99-104.
- Wang, Y., Kuhajda, F.P., Sokoll, L.J. ve Chan, D.W., 2001b. Two-site ELISA for the quantitative determination of fatty acid synthase. *Clin Chim Acta*, 304 (1-2), 107-115.
- Wang, D. ve Dubois, R. N., 2010. Eicosanoids and cancer. *Nature reviews, Cancer*, 10 (3), 181-193.
- Warburg, O., 1956. On respiratory impairment in cancer cells. *Science*, 124 (3215), 269-270.
- Ward, M.H., Zahm, S.H., Weisenburger, D.D., Gridley, G., Cantor, K.P., Saal, R.C. ve Blair, A., 1994. Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States). *Cancer Causes Control*, 5 (5), 422-432.
- Waters, K.M. ve Ntambi, J.M., 1996. Polyunsaturated fatty acids inhibit hepatic stearyl-CoA desaturase-1 gene in diabetic mice. *Lipids*, 31 Suppl, S33-S36.

- Weaver, R. F. ve Hedrick, P. W., 1997. Genes and cancer. Genetics, 3rd Ed, Wm Dubuque C: Brown Publishers, 482-503.
- Weiner, F.R., Smith, P.J., Wertheimer, S. ve Rubin, C.S., 1991. Regulation of gene expression by insulin and tumor necrosis factor alpha in 3T3-L1 cells. Modulation of the transcription of genes encoding acyl-CoA synthetase and stearoyl-CoA desaturase-1. J Biol Chem, 266 (35), 23525-23528.
- Welsch, C.W., 1992. Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique. Cancer Res, 52 (7 Suppl), 2040s-2048s.
- Wenk, M.R., 2010. Lipidomics: New tools and applications. Cell, 143 (6), 888–895.
- Wheelock, C.E., Kawashima, S., Diez, D., Kanehisa, M., van Erk M., Kleemann, R., Haeggstrom, J.Z. ve Goto, S., 2009. Systems biology approaches and pathway tools for investigating cardiovascular disease. Mol Biosystems, 5(6), 588-602.
- Wickramasekara, S.I., Zandkarimi, F., Morr e, J., Kirkwood, J., Legette, L., Jiang, Y., Gombart, A.F., Stevens, J. F. ve Maier, C. S., 2013. Electrospray quadrupole travelling wave ion mobility time-of-flight mass spectrometry for the detection of plasma metabolome changes caused by xanthohumol in obese zucker (fa/fa) rats. Metabolites, 3 (3), 701-717.
- Wiemer, E. A. C., 2007. The role of microRNAs in cancer: No small matter. European Journal of Cancer, 43 (10), 1529-1544.
- Wilkins, M.R., Pasquali, C., Appel, R.D., Ou, K., Golaz, O., Sanchez, J.C., Yan, J.X., Gooley, A.A., Hughes, G., Humphery-Smith, I., Williams, K.L. ve Hochstrasser, D.F., 1996. From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. Biotechnology (N Y), 14 (1), 61-65.
- Williams, E. E., May, B. D., Stillwell, W. ve Jenski, L. J., 1999. Docosahexaenoic acid (DHA) alters the phospholipid molecular species composition of membranous vesicles exfoliated from the surface of a murine leukemia cell line. Biochimica et biophysica acta, 1418 (1), 185-96.
- Williams, C.D., Whitley, B.M., Hoyo, C., Grant, D.J., Iraggi, J.D., Newman, K.A., Gerber, L., Taylor, L.A., McKeever, M.G. ve Freedland, S.J., 2011. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. Nutrition Research, 31 (1), 1-8.
- Wirf lt, E., Vessby, B., Mattisson, I., Gullberg, B., Olsson, H. ve Berglund, G., 2004. No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malm  Diet Cancer cohort (Sweden). Eur J Clin Nutr, 58 (5), 761-70.
- Wishart, D.S., 2008. Metabolomics: applications to food science and nutrition research. Trend Food Sci Tech, 19, 482-493.

- Wolfs, J.L., Comfurius, P., Rasmussen, J.T., Keuren, J.F, Lindhout, T., Zwaal, R.F. ve Bevers, E.M., 2005. Activated scramblase and inhibited aminophospholipid translocase cause phosphatidylserine exposure in a distinct platelet fraction. *Cell Mol Life Sci*, 62 (13), 1514-1525.
- Wood, C. B., Habib, N. A., Thompson, A., Bradpiece, H., Smadja, C., Hershman, M., Barker, W. ve Apostolov, K., 1985. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291 (6489), 163–165.
- Wright, M. M., Howe, A.G. ve Zaremborg, V., 2004. Cell membranes and apoptosis: role of cardiolipin, phosphatidylcholine, and anticancer lipid analogues. *Biochem Cell Biol*, 82 (1), 18–26.
- Wu, H., Xue, R., Lu, C., Deng, C., Liu, T., Zeng, H., Wang, Q. ve Shen, X., 2009. Metabolomic study for diagnostic model of oesophageal cancer using gas chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 877 (27), 3111-3117.
- Wymann, M.P., ve Schneider, R., 2008. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9 (2), 162–176.
- Xiao, G. G., Recker, R. R. ve Deng, H. W., 2008. Recent advances in proteomics and cancer biomarker Discovery. *Clinical Medicine, Oncology*, 2, 63–72.
- Xiaoqiong, M. ve Jun, Y., 2011. Omics technologies in cancer biomarker discovery. *Lipidomics in cancer biomarker discovery*, Xuewu Zhang, Landes Bioscience.
- Xue, R., Lin, Z., Deng, C., Dong, L., Liu, T., Wang, J. ve Shen, X., 2008. A serum metabolomic investigation on hepatocellular carcinoma patients by chemical derivatization followed by gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 22 (19), 3061-3068.
- Yadav, S. P., 2007. The wholeness in suffix-omics, -omes, and the word Om. *Journal of Biomolecular Techniques*, 18 (5), 277.
- Yanaihara, N., Caplen, N., Bowman, E., Seike, M., Kumamoto, K., Yi, M., Stephens, R.M., Okamoto, A., Yokota, J., Tanaka, T., Calin, G.A., Liu, C.G., Croce, C.M. ve Harris, C.C., 2006. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 9 (3), 189-198.
- Yang, Y.J., Lee, S.H., Hong, S.J. ve Chung, B.C., 1999. Comparison of fatty acid profiles in the serum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem*, 32 (6), 405-409.
- Yaprak, S., Karabulut, İ. ve Ergin, G., 2003. Omega 3 yağ asitleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gıda*, 28 (2), 115-122.
- Yeltekin, A. Ç., 2012. Alabalıklarda (*Oncorhynchus mykiss*) yağ asiti ve önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 17 (2), 118-123.
- Yener, N., 1973. Meme kanseri. *Ankara Hastanesi Derg*, 8 (1), 5-13.

- Yerlikaya, F. H., ve Mehmetoğlu, İ., 2014. Obez kişilerde plazma yağ asit kompozisyonu, desatürüz ve elongaz enzim aktiviterinin değerlendirilmesi. Tıp Araştırmaları Dergisi, 12 (1), 43-47.
- Yeung, T., Gilbert, G.E., Shi, J., Silvius, J., Kapus, A. ve Grinstein, S., 2008. Membrane phosphatidylserine regulates surface charge and protein localization. *Science*, 319 (5860), 210-213.
- Yıldırım, A., Karadağ, Y., Kandemir, N. ve Sakin, M. A., 2008. Genetik. Genetiğe giriş. Nobel Yayın. No: 1269, Ankara, 5.
- Yılmaz, N., 1995. Diyetle margarin kullanımının bazı plazma ve eritrosit membran lipitleri üzerine olan etkisinin incelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Yokuş, B. ve akır, D. Ü., 2012. Kanser biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 1 (2), 7-18.
- Zaridze, D.G., Chevchenko, V.E., Levtschuk, A.A., Lifanova, Y.E. ve Maximovitch, D.M., 1990. Fatty acid composition of phospholipids in erythrocyte membranes and risk of breast cancer. *Int J Cancer*, 45 (5), 807-810.
- Zatsick, N.M., ve Mayket, P. 2007. Fish oil. Getting to the hearth of it. *The Journal for Nurse Practitioners*, 3 (2), 104-109.
- Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Greshock, J., Megraw, M.S., Giannakakis, A., Liang, S., Naylor, T.L., Barchetti, A., Ward, M.R., Yao, G., Medina, A., O'brien-Jenkins, A., Katsaros, D., Hatzigeorgiou, A., Gimotty, P.A., Weber, B.L. ve Coukos, G., 2006. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (24), 9136-9141.
- Zhang, B., Pan, X., Cobb, G.P. ve Anderson, T.A., 2007. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol*, 302 (1), 1-12.
- Zhang, J., Zhang, L., Ye, X., Chen, L., Zhang, L., Gao, Y., Kang, J.X. ve Cai, C., 2013. Characteristics of fatty acid distribution is associated with colorectal cancer prognosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 88 (5), 355-60.
- Zhao, Y.Y., Cheng, X.L. ve Lin, R.C., 2014. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Int Rev Cell Mol Biol*, 313, 1-26.
- Zhou, X., Lawrence, T.J., He, Z., Pound, C.R., Mao, J. ve Bigler, S.A., 2011. The expression level of lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1) correlates to the progression of prostate cancer. *Exp Mol Pathol*, 92 (1), 105-110.
- Zhou, X., Mao, J., Ai, J., Deng, Y., Roth, M. R., Pound, C., Henegar, J., Welti, R. ve Bigler, S. A., 2012. Identification of plasma lipid biomarkers for prostate cancer by lipidomics and bioinformatics. *PLoS one*, 7 (11), e48889.

Zingde, S. 2001. Cancer genes. *Current Science*, 81, 508-514.

Zock, P.L. ve Katan, M.B., 1998. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 68 (1), 142-153.

Zuijdgeest-van Leeuwen, S.D., van der Heijden, M.S., Rietveld, T., van den Berg, J.W., Tilanus, H.W., Burgers, J.A., Wilson, J.H. ve Dagnelie, P.C., 2002. Fatty acid composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr*, 21 (3), 225-230.

## 7. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Arzu KOÇAK

**Doğum Tarihi:** 03.02.1982 TOKAT

**Medeni Hali:** Bekar

**Yabancı Dili:** İngilizce

**e-mail:** arzumkocak60@gmail.com

### Eğitim:

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lise	Tokat Anadolu Ticaret Meslek Lisesi	1999
Lisans	GOP Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Anabilim Dalı	2007
Yüksek Lisans	GOP Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni Anabilim Dalı	2011

### Yayımlar:

1. SEZER, M. ve KOÇAK, A., 2008. Sexsüel İki-Tiplilik (Dimorphisim). Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 1 (2), 27-36.
2. KOÇAK, A. ve SEZER, M., 2009. Kanatlı Hayvan Davranışları. 6. Ulusal Zootečni Bilim Kongresi, Erzurum. (Poster, Abstract).
3. SAYILI, M., SEZER, M., KOÇAK, A. ve GÖZENER, B., 2014. Tokat İli Kentsel Alanda Bildircin Ürünleri Tüketim Düzey ve Alışkanlıklarının Belirlenmesi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 31 (2), 41-51.