

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA FABP4 VE**  
**ASPROSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Berfin SARUHAN**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. İsmail KOYUNCU**

**ŞANLIURFA**  
**2023**

T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA FABP4 VE  
ASPROSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Berfin SARUHAN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. İsmail KOYUNCU**

**Herhangi bir kurumdan destek alınmamıştır.**

**ŞANLIURFA  
2023**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince üzerimde büyük emekleri olan, akademik gelişimimde beni her daim destekleyen, çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım, ufkumun gelişmesini sağlayan saygıdeğer hocam Doç. Dr. İsmail KOYUNCU

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum Uzm. Biyo. Özgür YÜKSEKDAĞ, Öğr. Gör. Kadir EĞİ hocalarıma,

Örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Harran Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zeki YILMAZTEKİN ve poliklinik çalışanlarına,

Tezimin laboratuvar kısmında yardımlarını, güler yüzlerini ve samimiyetlerini esirgemeyen Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Desteğini her şartta ve koşulda daima hissettiğim, sevgisi ve sabrıyla bana güç veren, hiçbir emeğin boşa gitmediğini öğreten, her yorulduğumda destekleyip kol kanat geren, tüm kalbimle sevdiğim canım annem Süreyya SARUHAN'a,

Beni yetiştiren, hayatımı şekillendirmeme yardım eden, tüm eğitimim boyunca sevgisi ve fedakârlığı ile en büyük desteğim olan saygıdeğer babam Abdulhamit SARUHAN'a,

Kullandıkları her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, başım her sıkıştığında benden yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren ve özellikle tezimi yazarken beni motive ederek bana özgüven aşılayan değerli ablalarım Nadire SARUHAN ve Evin SARUHAN'a,

Bu uzun soluklu yolculukta yine hep yanımda olan, çalışma azmiyle bana örnek olan, büyük bir özveriyle yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, dostluğuyla güç bulduğum sevgili arkadaşım Uzm. Dyt. AYŞE TEKİN'e

Bu zorlu süreçte sabrını benden esirgemeyen, tüm evraklarımın takibinde büyük titizlik gösteren ana bilim dalımızın güler yüzlü sekreteri Salih KAPLAN'a,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Berfin SARUHAN

2023



# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
SİMGELER DİZİNİ.....	vii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Kanser .....	5
2.2. Meme kanseri .....	11
2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi .....	13
2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri .....	14
2.2.3. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.4 Meme Kanserinde Yayılım .....	18
2.2.5. Meme Kanserinde Evreleme .....	19
2.2.6. Meme Kanseri Tedavisi .....	20
2.3. Asprosin .....	21
2.3.1 Biyokimyasal Yapısı .....	22
2.3.2. Reseptörü.....	22
2.3.3. Etki Mekanizması .....	24
2.3.4. Asprosin ve Hastalıklarla İlişkisi.....	25
2.4.Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler( Fabps) .....	30
2.4.1. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (Fabp4, Fatty Acid Binding Protein-4) .....	33
2.4.2. FABP4 ve Hastalıklarla İlişkisi .....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	39
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	39
3.3. Plazmaların Elde Edilmesi .....	40
3.4. Asprosin ve FABP4 Düzeylerinin ELİSA Kit Yöntemi ile İncelenmesi .....	40

3.5. Hemogram ve Biyokimyasal Parametreler .....	41
3.6. İstatistiksel Analiz .....	41
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri.....	42
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma FABP4 ve Asprosin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	43
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Hemogram Değerlerinin İncelenmesi .....	45
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin İncelenmesi.....	48
4.5. FABP4'ün Biyokimya ve Hemogram Parametleri ile Korelasyonun İncelenmesi .	49
4.6. Asprosinin Biyokimya ve Hemogram Parametleri ile Korelasyonun İncelenmesi.	50
4.7. FABP4 ve Asprosin ilişkisi.....	51
4.8. Asprosin ve FABP4'ün Kilo ve Vücut Kitle İndeksi ile Korelasyon Analizi .....	51
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>58</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>70</b>
- Etik Kurul	
- Orjinallik Raporu	
- Turnutin	
- Tez Veri Giriş Formu	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Malign tümör gelişimi.....	6
Şekil 2.2. Kanser hücrelerinin temel özellikleri.....	7
Şekil 2.3. Dünyada kanser insidansı.....	8
Şekil 2.4. Dünyada kanser mortalitesi.....	9
Şekil 2.5. Normal hücreler ve meme kanseri tümör hücreleri.....	11
Şekil 2.6. İnvaziv duktal kanser( Meme kanseri) oluşumu.....	12
Şekil 2.7. Meme muayene diyagramı.....	15
Şekil 2.8. Asprosinin Fibrilin-1 (FBN) geni tarafından üretilmesi.....	21
Şekil 2.9. Asprosin reseptörü OLFR734.....	23
Şekil 2.10. Asprosinin merkezi ve çevresel etkileri.....	25
Şekil 2.11. Asprosinin insülin salınımı ve iştah mekanizmasındaki rolü.....	27
Şekil 2.12. Ligand-bağlı FABP'ların yapısı.....	30
Şekil 2.13. Hücrelerdeki yağ asidi trafiği.....	31
Şekil 2.14. FABP4 yapısı.....	34
Şekil 2.15. FABP4'ün adipozit hücrelerindeki işlevleri.....	35
Şekil 2.16. FABP4'ün makrofaj hücrelerindeki işlevleri.....	36
Şekil 4.1. Demografik verilerin ortalama ve standart sapma grafiği.....	43
Şekil 4.2. FABP4 ve asprosin ortalama ve standart sapma grafiği.....	44
Şekil 4.3. Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği.....	46
Şekil 4.4. Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği.....	47
Şekil 4.5. Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği.....	47
Şekil 4.6. Biyokimya sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği.....	49

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Kanser risk faktörleri .....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı .....	10
<b>Tablo 2.3.</b> Kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı .....	10
<b>Tablo 2.4.</b> Meme kanserinde risk faktörleri .....	14
<b>Tablo 2.5.</b> AJCC'ye göre meme kanserinde TNM evrelemesi.....	19
<b>Tablo 2.6.</b> FABP üyeleri.....	31
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.....	42
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta ve kontrol gruplarının asprosin ve FABP4 istatistiksel analizi.....	44
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta ve kontrol gruplarının hemogram istatistiksel analizi .....	45
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta ve kontrol grubu biyokimya parametlerinin istatistiksel analizi .....	48
<b>Tablo 4.5.</b> FABP4 ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi.....	49
<b>Tablo 4.6.</b> FABP4 ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi.....	50
<b>Tablo 4.7.</b> FABP4 ile hemogram değerlerinin korelasyon analizi.....	50
<b>Tablo 4.8.</b> Asprosin ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi .....	50
<b>Tablo 4.9.</b> Asprosin ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi .....	51
<b>Tablo 4.10.</b> Asprosin ile hemogram değerlerinin korelasyon analizi .....	51
<b>Tablo 4.11.</b> Asprosin ve FABP4 korelasyon analizi .....	51
<b>Tablo 4.12.</b> Asprosin ile kilo ve VKİ korelasyon analizi .....	52
<b>Tablo 4.13.</b> FABP4 ile kilo ve VKİ korelasyon analizi .....	52

## SİMGELER DİZİNİ

<b>API:</b>	Aktivatör Protein 1
<b>ER:</b>	Östrojen Reseptörü
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>NF-Kb:</b>	Nükleer Faktör Kappa B
<b>JNK:</b>	Jun N-Terminal Kinaz
<b>PR:</b>	Progesteron Reseptörü
<b>CA 15-3:</b>	Kanser Antijeni 15-3
<b>HSL:</b>	Hormona Duyarlı Lipaz
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>PPAR:</b>	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
<b>Ppary:</b>	Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör Gama
<b>IKK:</b>	Ikb Kinaz
<b>OLFR734:</b>	Oral Faktör Reseptörü
<b>T2DM:</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>cAMP:</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>IL-6:</b>	İnterlökin-6
<b>Agrp:</b>	Aguti İlişkili Protein
<b>FA:</b>	Uzun Zincirli Yağ Asitleri
<b>ROS:</b>	Reaktif İnflamatuvar Sitokinlerin ve Oksijen Türleri
<b>TNF:</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>IR:</b>	İnsülin Rezistanı
<b>MAPK:</b>	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
<b>PI3K:</b>	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
<b>JAK/STAT:</b>	Janus Kinaz / Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktörü
<b>FBN1:</b>	Fibrillin 1 Geni
<b>NPS:</b>	Neonatal Erken Yaşlanma Hastaları
<b>PKOS:</b>	Polikistik Over Sendromu

<b>ALDH1:</b>	Aldehit Dehidrojenaz 1
<b>PIP:</b>	Fosfatidilinositol Fosfat
<b>KVH:</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>Fabps:</b>	Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler
<b>PKA:</b>	Protein Kinaz A
<b>POMC:</b>	Proopiomelanokortin
<b>IARC:</b>	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>EMT</b>	Epitelyal-Mezenkimal Geçişi
<b>MET:</b>	Tersine Mezenkimal-Epitelyal Geçişi
<b>IGF-1:</b>	İnsilün Benzeri Büyüme Faktörü 1
<b>HER2:</b>	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
<b>AgRP:</b>	Agouti İlişkili Peptid
<b>cAMP:</b>	Siklik adenosin monofosfat
<b>ASP:</b>	Asprosin

## ÖZET

### MEME KANSERLİ HASTALARDA FABP4 VE ASPROSİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

**Berfin SARUHAN**

#### **Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi**

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Meme kanserinin birçok çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen meme kanseri hastalarının yaklaşık %20'sinde metastaz gelişmektedir. Bu durum, genellikle tedaviye karşı direncin gelişmesi veya ileri evrelerde tanı nedeniyle ortaya çıkan tedavi edilemez bir hastalık oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tanı ve tedavide yeni markırların araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla yaptığımız çalışmada meme kanseri hastalarında asprosin ve FABP4’ün plazma konsantrasyonlarını ve meme kanseri ile aralarında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için yapıldı. Çalışmada meme kanseri teşhisi konulmuş 40 hasta ile 40 sağlıklı kadından alınan kan örnekleri kullanıldı. Toplanan kan örneklerindeki asprosin ve FABP4 düzeyleri ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Dataların analizi SPSS ile yapıldı. Çalışmada kontrol grubuna göre plazma asprosin ve FABP4 düzeyleri meme kanseri kadınlarda anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Çalışma sonucunda elde edilen veriler hastalığa özgü bulgular çıkartıp, meme kanseri tanı ve tedavisinde yenilikler sağlayacağını ümit ediyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, FABP4, Asprosin, Biyomarker, Metastaz

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE FABP4 AND ASPROSIN LEVELS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER**

**Berfin SARUHAN**

**Department of Medical Biochemistry, Master's Thesis**

Breast cancer is the most common cancer and the most common cause of death in women in the world and in Turkey. It is thought that breast cancer develops as a result of the interaction of many environmental and genetic factors. Despite advances in the diagnosis and treatment of breast cancer, approximately 20% of breast cancer patients develop metastases. This situation causes an incurable disease that usually occurs due to the development of resistance to treatment or diagnosis in advanced stages. Therefore, it is of great importance to investigate new markers in diagnosis and treatment. For this purpose, our study was carried out to determine the plasma concentrations of asprosin and FABP4 in breast cancer patients and whether there is a relationship between them and breast cancer. Blood samples taken from 40 patients diagnosed with breast cancer and 40 healthy women were used in the study. Asprosin and FABP4 levels in the collected blood samples were measured by ELISA method. Data analysis was done with SPSS. In the study, plasma asprosin and FABP4 levels were found to be significantly higher in women with breast cancer compared to the control group. We hope that the data obtained as a result of the study will reveal disease-specific findings and provide innovations in the diagnosis and treatment of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, FABP4, Asprosin, Biomarker, Metastasis

# 1. GİRİŞ

Kanser, genetik değişiklikler sonucu hücrelerde meydana gelen kontrolsüz hücre çoğalması ile karakterize bir hastalık grubudur. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en yaygın ölüm nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 raporlarına göre kanser yaklaşık 10 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Kanserın bilinen nedenleri arasında genetik, çevresel ve bireysel faktörler gösterilir. Kanser ölümlerinin üçte biri sigara, alkol kullanımı, vücut kitle indeksi yüksekliği, fiziksel aktivite eksikliği, yağdan yüksek yiyeceklerin tüketilmesi, sebze ve meyve tüketiminin az olmasından kaynaklanmaktadır (2). Günümüzde yüzden fazla kanser çeşidi mevcuttur. En fazla meme, akciğer, kolon, rektum ve prostat kanserleri görülür. Meme kanseri ise çoğu kadının sağlığı için kritik bir tıbbi sorundur. Meme sağlığı raporları, meme kanserinden kaynaklanan hastalık yükünün ve mortalitenin daha çok gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). DSÖ 2020’de 2,3 milyon vaka ile en yaygın görülen ve kadınlar arasında en fazla teşhis edilen kanser türünün meme kanseri olduğunu bildirmiştir (2). Ancak meme kanserine erken evrede tanı konulabilmesi ve taramada kullanılan görüntüleme yöntemleri sayesinde birçok ülkede meme kanseri mortalite oranları giderek azalmaktadır. Özellikle erken evre meme kanserleri, gelişmiş ülkelerde %80 den fazla sağ kalıma sahip olup tedavi edilebilir bir hastalık olarak görülmektedir. Bunların yanında sürekli geliştirilen medikal tedavilerde meme kanseri mortalitesini düşürmektedir. Meme kanserinin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekte ancak genetik, çevresel, psikolojik ve hormonal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir(4). Meme kanseri risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü, benign meme hastalığı öyküsü, meme kanseri öyküsü, geç menopoz, erken menarş, alkol tüketimi, yağlı diyet, ilk gebelik yaşının gecikmesi, emzirmemek, iyonize radyasyon ve hormon tedavisi olarak görülmektedir(5). Meme kanseri, meme lobüllerinde, tüplerinde veya bağ dokusunda gelişir. Çeşitli kriterler ve sınıflandırmalar mümkün olsa da, meme kanseri türleri, moleküler alt tiplere dayalı olarak dört türe ayrılabilir: lümen A, lümen B ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ) ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) pozitif. Bu alt tiplerin çok farklı metastazları, prognozları ve tedavi yöntemleri vardır(6). Meme kanseri kan ve lenf yolu ile yayılım gösterir. En fazla metastaz yaptığı organlar; kemik, akciğer, karaciğer, deri, adrenal bezler, plevra ve beyindir. Erken teşhis

ve tedavideki gelişmelere rağmen meme kanseri, esas olarak metastaz nedeniyle her yıl dünya çapında yaklaşık yarım milyon kadının hayatına mal olmaktadır. Erken evre meme kanseri olan kadınlarda bile, hastaların yaklaşık %40'ında ameliyattan sonra mikrometastatik tümör hücreleri bulunur. Mevcut tedaviler, kanser hücrelerini tamamen ortadan kaldırmak için genellikle yetersizdir. Bu nedenle, meme kanseri gelişimi ve nüksü için yeni mekanizmaların ortaya çıkarılması ve meme kanserinin önlenmesi ve tedavisi için yeni hedefler belirlenmedi(3).

Meme kanserinin tanısı için son yıllarda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda adipoz dokudan salgılanan ve yeni tespit edilen hormonların etkisi araştırılmaktadır. Bu hormonlardan biride yağ asidi bağlayıcı proteinler(FABP) ailesidir. FABP uzun zincirli yağ asitlerinin (FA'ler) emilimini ve kullanımını kolaylaştıran bir protein ailesi olup çeşitli dokularda eksprese edilir. FABP ailesi, her biri adipoz FABP (A-FABP/FABP4) gibi farklı bir doku ekspresyon modeline sahip en az dokuz üyeden oluşur. FABP'ler, çeşitli yağ asitlerinin çözünmesini sağlar ve bunların hücre içindeki etkileşimlerini koordine eder. Hücresel ve doku ortamına bağlı olarak, bireysel FABP'ler, farklı metabolik ve inflamatuvar sinyal yollarını düzenleyerek farklı biyolojik işlevler sergiler(7). FABP üyelerinden biri olan adiposit yağ asidi bağlayıcı protein olarak da bilinen FABP4 adipositlerde, endotel hücrelerinde ve bağışıklık hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir(8). Adiposit farklılaşması sırasında FABP4, hücre lipid damlacıklarında depolanan triaçilgliserollerin katabolizması olarak tanımlanan bir süreç olan lipolizi düzenlemek için hormona duyarlı lipaz (HSL) veya Peroksizom Proliferatörü İle Aktive Olan Reseptör Gama (PPAR- $\gamma$ ) ile etkileşime girer(9). FABP4, birçok metabolik faaliyetin patogenezinde önemli bir rol oynar. Özellikle dolaşımdaki FABP4 seviyesi, bu metabolik bozukluklar için potansiyel bir biyobelirteç görevi görür(8). Ayrıca birçok kanser türünde FABP4 düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Daha da önemlisi FABP4, lipid taşınmasını artırarak ve çeşitli onkojenik sinyal yollarını aktive ederek tümör dönüşümüne, çoğalmasına, metastazına ve tedavi direncine katkıda bulunur(9). FABP4'ün meme kanserindeki olası işlevi ile ilgili olarak insan düz kas hücrelerinin koroner arterden hücre proliferasyonunu ve metastazını kontrol ettiği belirtilmiştir. Ayrıca insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) aşırı ekspresyonu FABP4 düzeylerini artırır ve HER2-pozitif

meme tümörlerinde FABP4 ekspresyonu yüksektir. Bu sonuçlar, meme kanserinde dolaşımdaki FABP4'ün bir rolü olduğunu göstermektedir(10).

Adipoz dokudan salgılan diğer yeni hormon olan asprosin glikojenik bir peptittir ve OLFR734 reseptörü aracılığı ile hepatik glikoz salınımını uyarır ve G protein- Siklik adenozin monofosfat(cAMP)- protein kinaz A (PKA) yolağını aktive eder. Kan-beyin bariyerini geçişte agouti ilişkili peptid (AgRP) nöronlarını da aktive ederek oreksijenik özelliğini gösterir. Bu sebeple asprosin enerji homeostası üzerinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Asprosinin, merkezi sinir sistemi ve periferik doku ve organlar üzerinde çoklu etkileri olduğu bildirilmiştir. Asprosin; çoklu aşağı akış sinyal yolları aracılığıyla iştah, glikoz metabolizması, insülin rezistansı (IR), hücre apoptozu vb. düzenlemede önemli bir etkiye sahiptir (11-15). Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekzon 66) tarafından kodlanan asprosin, ilk olarak Romere ve ark. 2016'da neonatal erken yaşlanma (NPS) hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada asprosin eksikliği olan ve FBN1'deki bir mutasyona atfedilen neonatal erken yaşlanma (NPS) hastaları, önemli ölçüde düşük plazma insülin seviyelerine rağmen glisemiye sürdüürmüştür. Ayrıca NPS hastalarının daha az yemek tükettiği ve aşırı derecede zayıf olduğu görülmüştür. Tüm bu anormallikler asprosinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerindeki olası etkilerini göstermektedir (16). Kanserlerin çoğunda bozulmuş enerji metabolizması vardır ve çoğu kanserde glikoz tüketimi arttığından dolayı son araştırmalar özellikle glikoz metabolizmasında etkili bir adipokin olan asprosinin kanserin oluşumunda ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı bulunmuştur(17). Asprosin(ASP) ve kanser arasındaki ilişki daha fazla çalışma gerektirmesine rağmen, çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. ASP, G-protein/cAMP/protein kinaz A (PKA) yolunu aktive ederek glikoz üretimini indükler ve bu da glikozun dolaşıma hızlı bir şekilde salınmasına neden olur (16). cAMP/PKA yolu, hipoksiye hücrel bir yanıt olarak işlev görebilir ve oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesini artırabilir. Bozulmuş oksidan-antioksidan dengenin bir sonucu olarak ortaya çıkan sistemik inflamasyon, kanser gelişiminde kilit rol oynayan nükleer faktör  $\kappa$ B'yi aktive eder(18). Kanser ve ASP arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek başka bir mekanizma, artan ASP salınımının neden olduğu insülin direnci nedeniyle IGF-1 seviyelerinin artması ve IGF-1'in karsinogenezi uyarabilmesidir(19). Ayrıca, IGF-1'in çeşitli kanserlerin gelişimine ve metastazına katıldığı bilinmektedir. Son çalışmalar, asprosin

seviyelerindeki değişikliklerin meme kanseri gelişimi için de önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (20). Bu çalışmada meme kanserli hastalarda asprosin ve FABP4 hormonlarının seviyesi incelenerek meme kanseri tanı ve tedavisindeki rolü tespit edilecek, tedavisinde yenilikler sağlayacaktır. Bu konuda geniş kapsamlı çalışma yapılarak hem bilime katkı sağlamayı hem de meme kanseri tanı ve tedavisinde farklı ve güncel yaklaşımlar tespit etmeyi hedefledik.

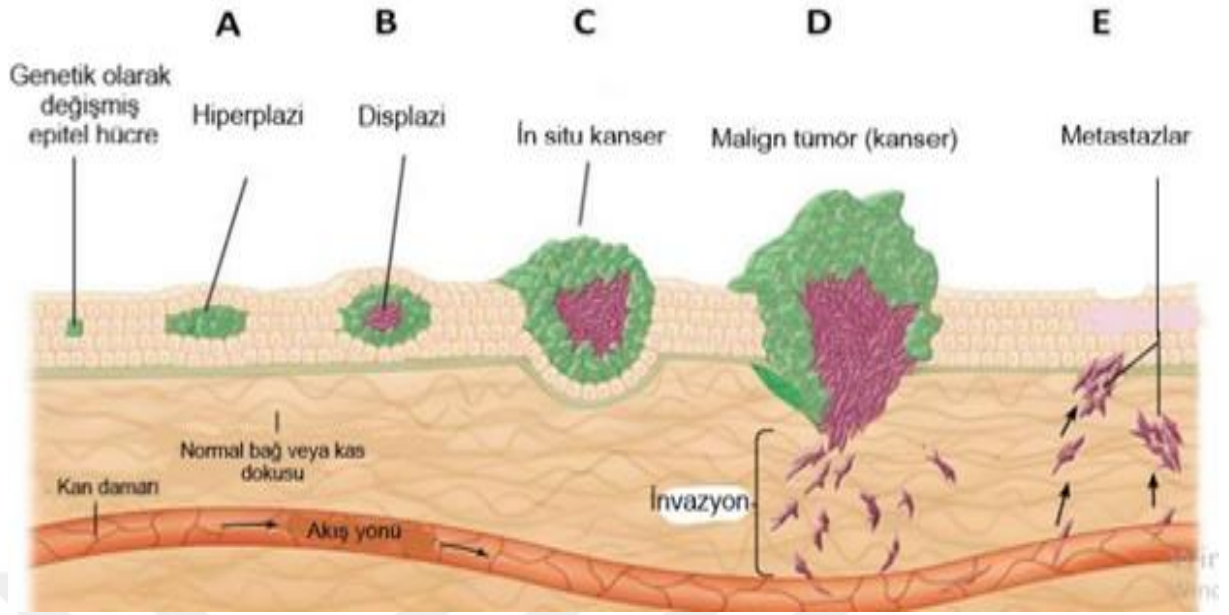


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser; hücrelerin çoğalması, farklılaşması gibi hücre döngüsünün düzenlenmesi, DNA onarım sistemleri ve apoptoz gibi hücreyel olaylar arasındaki dengenin çoğalma lehine olacak şekilde bozulmasıdır. Hücreyel fonksiyonlarda yer alan çeşitli genlerle ilişkili çok faktörlü bir hastalık tablosudur (1, 21). Normal hücrelerde, hücre bölünmesi büyüme faktörleri varlığında gerçekleşirken kanser hücrelerinde kontrolsüz bir şekilde gerçekleşir (21).

Hücre döngüsünde proto onkogen ve tümör supresör genler arasındaki denge hücrelerin kontrollü bölünmesini sağlar. Ancak bu genlerde mutasyonların meydana gelmesiyle protoonkogenler onkogenlere dönüşür ve tümör baskılayıcı genler işlevini yitirir ve böylece hücre kontrolsüz olarak bölünmeye başlar (22). Kontrolsüz hücre büyümesi sonucu vücutta tümörlerin gelişmesine neden olur ancak vücutta oluşan tüm tümör çeşitleri kanser değildir. Benign tümörler tek bir bölgede kalırlar, sınırlı alanda büyüme gösterirler, komşu dokuları istila etmezler ve vücutta yayılım göstermezler. Malign tümörler ise tek bir bölgede kalmayarak komşu dokulara veya vücudun diğer bölgelerine yayılım gösterirler. Malign tümörlerin daha yıkıcı formu ise tümörlerin kan dolaşımı veya lenf sistemi yoluyla vücudun uzak bölgelerine hareket ettiği formudur (23) (Şekil 2.1). Kanser hücrelerinin hayatta kalma mekanizmaları yüksek düzeyde aktif olup, büyümelerini engelleyecek yetersiz koşullarda ise yerel çevrede konumlanmış birincil tümör hücreleri dolaşıma katılarak başka dokulara göç edip metastatik lezyonlar oluşturmaktadır. Tümör metastazları kansere bağlı ölüm sebeplerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Tedavi sürecinde hastalar ve klinisyenler için zorluk çıkarmaktadır (24,25).



**Şekil 2.1.** Malign tümör gelişimi. (A) Hiperplazi, genetiği değiştirilmiş veya anormal hücrelerin kontrolsüz ve hızlı büyüme gösterdiği aşamadır. (B) Displazi, aşırı büyüyen hücrelerin orijinal formlarını değiştirdiği tümör gelişiminin aşaması. Daha olgunlaşmamış hücrelerden oluşur. (C) Yerinde kanser, hücrelerin olgunlaşma sürecine girmediği, doku kimliklerini kaybettiği ve düzenleme olmadan büyüdüğü neoplastik lezyonu temsil eder. (D) Kötü huylu tümörde, aşırı büyüyen hücreler, bazal zarı yırtarak diğer alanları istila eder. (E) Metastazlar, kanser hücrelerinin lenfatik sistem ve kan dolaşımı yoluyla uzak bölgelere ulaşmasıyla oluşur (26).

Çoğunlukla insan vücudunda kanserlerin nasıl geliştirdiğini bilinmez. Yapılan çalışmalarda, bazı risk faktörlerinin bireyde kanser gelişmesini arttırabileceği saptanmıştır. Kanser risk faktörleri tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Kanser risk faktörleri

Sigara-Alkol
Obezite
Radyasyon
Beslenme, Fiziksel Aktivite
Virüsler, Bakteriler ve Parazitler
Kimyasallara maruziyet
Genetik ve Ailesel Özellikler
Cinsiyet
Hormonlar

Kanser çeşitli ve çok yönlü bir hastalık olup, vücudun her yerinde ortaya çıkabilir(21,22). Akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri, lenfoma, lösemi en sık rastlanan kanser türleridir. Ayrıca bunların her biri farklı alt türlere ayrılır. Kanser son derece karmaşık bir hastalık olmasına rağmen, hemen hemen tüm maligniteler arasında bir dizi özellikleri ortaktır (Şekil 2.2). Bu özellikler, tümör oluşumu sırasında kazanılan birleşik yetenekler kümesidir. Başlangıç aşamasında kanserin ayırt edici özellikleri olarak öne sürülen altı özellik vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: büyüme sinyalleri konusunda kendine yetme, büyümeyi baskılayan sinyallerin azalması, programlanmış hücre ölümüne(apoptosis) direnç, sınırsız bölünme yeteneği, doku istilası ile metastaz ve damarlanma (anjiyojenez) başlatmasıdır (22, 27).

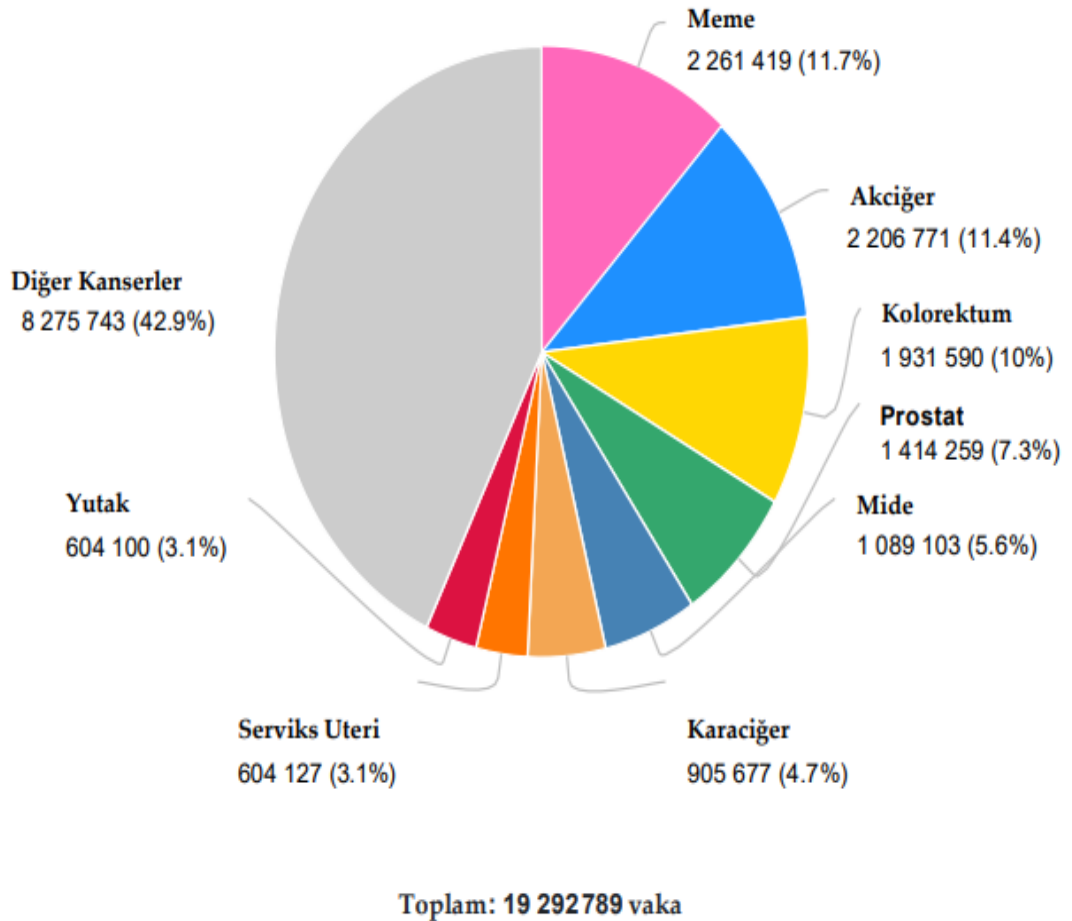


**Şekil 2.2.** Kanser hücrelerinin temel özellikleri(27)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılına ait dünya kanser istatistiklerine bakıldığında, dünya genelinde yaklaşık 19,3 milyon kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,1 milyon) ve tahmini 10,0 milyon kanser ölümünün (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,9 milyon) görülmüştür. 2018 yılındaki 18,1 milyon vaka ve 9,6 milyon

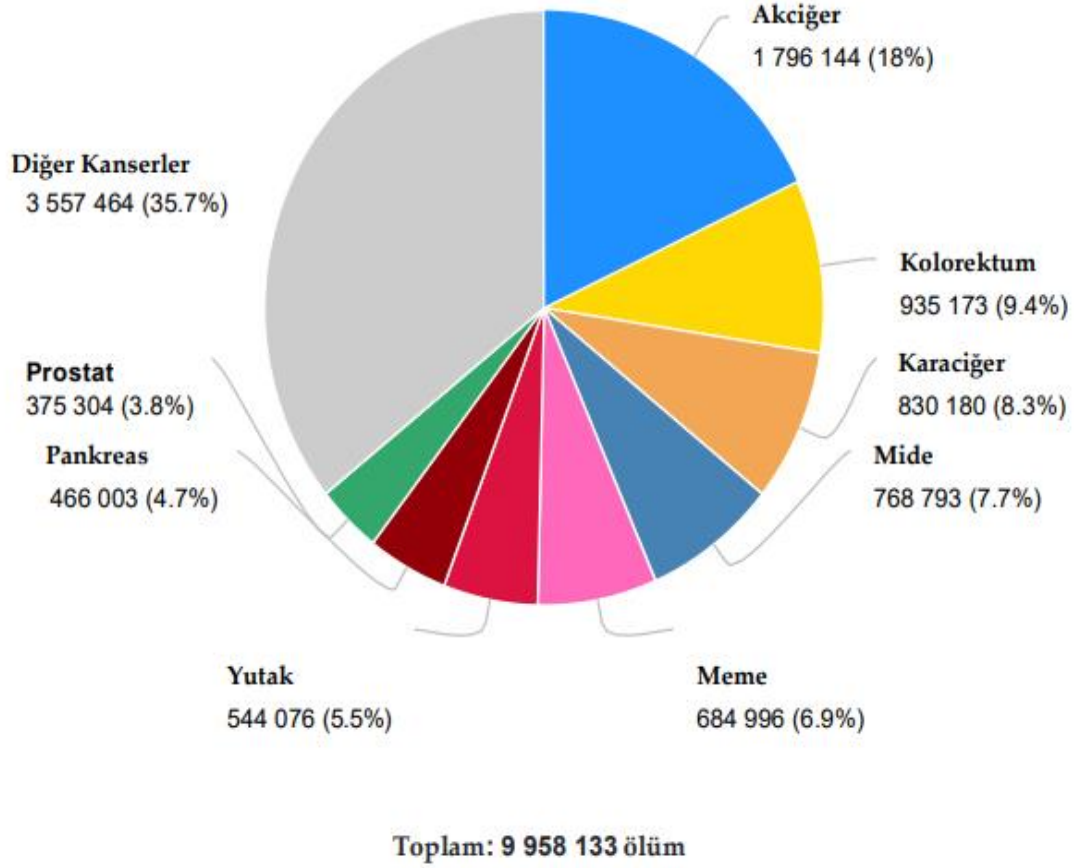
ölüm oranları 2020'de 19,3 milyon yeni vaka ve 10,0 milyon ölüm oranlarıyla kıyaslanınca dünyadaki kanser yükünün arttığı öngörülmektedir. 2020 istatistiklerine göre kadın meme kanseri 2,3 milyon vaka ile başı çekmekte olup, akciğer kanserini geride bırakmıştır. Bunu sırasıyla akciğer, kolorektal, prostat ve mide kanserleri izlemiştir (Şekil 2.3). Bununla birlikte mortalite oranlarına göre kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam eden akciğer kanseri tahmini 1,8 milyon, kolon 985 bin, karaciğer 830 bin, mide 769 bin ve kadın meme kanserleri 769 bin kişinin ölümüyle sonuçlanmıştır (28) (Şekil 2.4).

## İNSİDANS



Şekil 2.3. Dünyada kanser insidansı (GLOBOCAN 2020)

## MORTALİTE



Şekil 2.4. Dünyada kanser mortalitesi (GLOBOCAN 2020)

Türkiye'nin içinde bulunduğu Batı Asya bölgesinde kanser insidans ortalaması Türkiye ortalamasın göre daha düşüktür. Amerika, Doğu ve Orta Avrupa gibi yüksek gelişmişlik seviyesine sahip olan ülkelerin kanser insidansları, ülkemizden daha yüksektir. Dünyada ve diğer gelişmiş ülkelerde görülen ilk 5 kanser türü benzer olarak ülkemizde de görülmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (56,7/100.000 kişide YSH), kadınlarda ise meme kanseri (47,7/100.000 kişide YSH) en fazla görülen kanser türleridir (29) ( Tablo 2.2 ve Tablo 2.3).

**Tablo 2.2.** Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globocan 2020 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı (30)

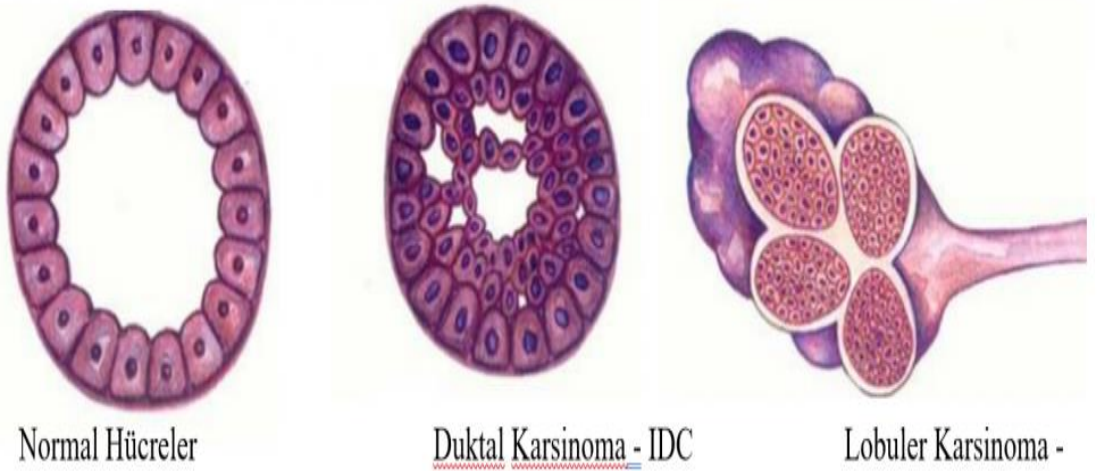
<b>Türkiye</b>	<b>Dünya</b>	<b>Batı Asya</b>	<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	<b>ABD</b>
<b>1. Akciğer</b>	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
<b>2. Prostat</b>	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
<b>3. Kolorektal</b>	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
<b>4. Mesane</b>	Mide	Mesane	Mide	Mesane
<b>5. Mide</b>	Karaciğer	Mide	Mesane	Deri Melanomu

**Tablo 2.3.** Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı (30)

<b>Türkiye</b>	<b>Dünya</b>	<b>Batı Asya</b>	<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	<b>ABD</b>
<b>1. Meme</b>	Meme	Meme	Meme	Meme
<b>2. Tiroit</b>	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
<b>3. Kolorektal</b>	Akciğer	Kolorektal	Uterus korpusu	Kolorektal
<b>4. Akciğer</b>	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus korpusu
<b>5. Uterus korpusu</b>	Tiroit	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Deri Melanomu

## 2.2. Meme Kanseri

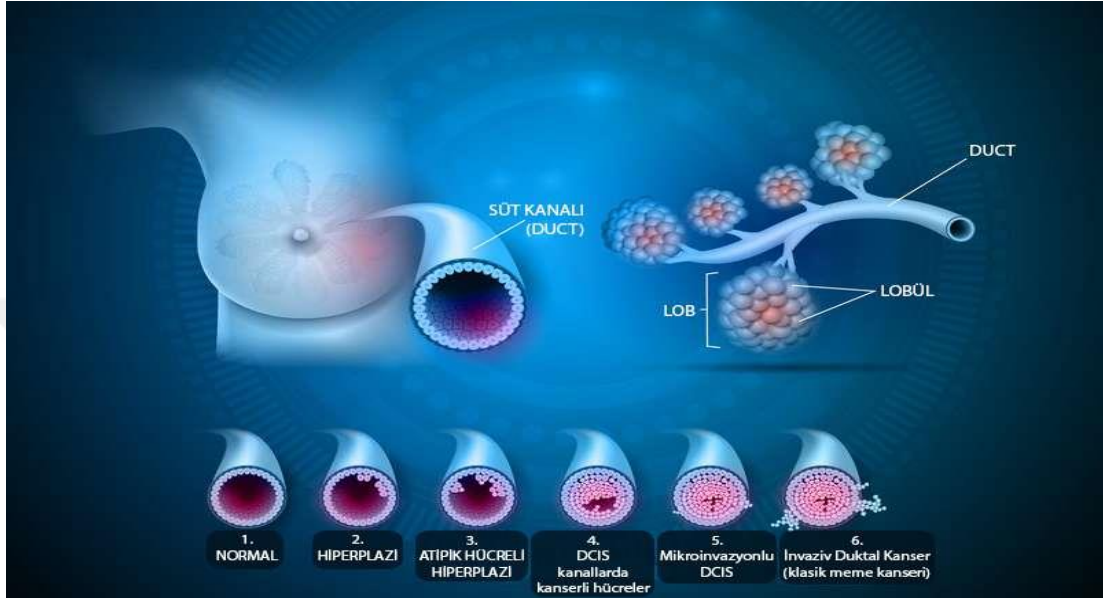
Kanser hala 21. yüzyılın en tehlikeli hastalıklarından biridir ve dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir (31). Meme kanseri erkeklerde çok nadir görülür. Klinikte her 100 -200 kadın meme kanseri olgusuna karşılık, bir erkek meme kanseri olgusuyla karşılaşılır. Genellikle 40 yaş üzeri kadınlarda daha fazla görülür. Yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı daha da artar. Meme kanserinin genetik geçişli formları tüm meme kanserlerinin %10'unu teşkil ederler ve bu grup olgularda dikkat çeken taraf ise, çok erken yaşlarda ve her iki memede kanser görülmesidir (32). Meme kanseri, en sık meme bezi kanallarının veya lobüllerinin birleşme yerindeki epitel dokusundan kaynaklanan ve meme dışı kadrandan gelişen adenokanserdir (31-33). Ayrıca öncelikle memede lokal olarak gelişir (31,32). Meme tümörlerinin % 90' ı geniş veya küçük çaplı duktal sistem epitelinde gelişir. Geri kalan %10' luk kısmını lobüler karsinom ve sarkomlar oluşturur. En sık görülen patolojik tipi invaziv duktal karsinomdur ve meme kanserlerinin yaklaşık % 75'ini oluşturur (33) (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** Normal hücreler ve meme kanseri tümör hücreleri (34)

Kanser hücreleri, amoeboid mekanizma nedeniyle yer değiştirebilmektedir. Meme kanseri hücreleri, tümör hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) ve tersine mezenkimal-epitelyal geçişi (MET) indüklemeye yeteneği ile ilişkili çok dinamik bir

özellik kazanır. Sonuç olarak, hücreler fenotiplerini değiştirerek uzak bölge organlarını istila edebilir (31). Yapılan çalışmalara göre meme kanseri (invaziv duktal kanser) oluşmadan önce sırasıyla duktus epiteli, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma insitu gibi evrelerden geçer ve sonra malignite gelişir (şekil 2.6).



Şekil 2.6. İnvaziv duktal kanser( meme kanseri) oluşumu (35)

Bu dönüşüm çok uzun sürer. Böylece başlangıçta duktus sistemi(süt kanalları) içinde sınırlı kalmış ve bazal membranı aşmamış kanser hücreleri sonradan kendi bazal membranlarından ilerleyip bağ dokusu içine geçerler (31). Bu safhada tümör hücreleri lenf dolaşımı ve kan damarlarıyla kemikler, karaciğer veya beyin gibi uzak organlara metastaz yapma yeteneğine sahip olurlar. Meme kanseri hücrelerinin metastaz yapma yeteneği, tedavi başarısızlığının ve hasta ölümlerinin başlıca nedenidir (31,32). Kemik metastazları ile uzun süre hayatta kalınabildiği halde akciğer, karaciğer, beyin, metastazlarının görülmesinden sonra hayatta kalma süresi ayları geçemeyecek kadar çok kısadır. Tüm meme kanseri tümörleri için geçerli olmamasına karşın bir gram meme kanseri dokusunun gelişimini ortalama sekiz yılda tamamladığı öngörülmektedir. Bazı tümörler metastaz yapma yeteneğine çok küçük çapta sahip olabiliyorken, bazı tümörler çapları 3-4 cm'ye ulaştıkları halde metastaz yapmamaktadırlar. Bu karmaşık yapı meme kanserini tek bir hastalık olmaktan çıkarıp hastalıklar topluluğu haline getirmektedir (32).

### 2.2.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda birinci sırada görülen kanserdir ve önemli sağlık sorunlarına neden olan önemli bir küresel sağlık sorununu temsil etmektedir (36-38). DSÖ tarafından 2020'de kaydedilen tahmini 2,3 milyon vaka ile dünyada en fazla teşhis edilen kanserdir ve kadınlar arasında kanser mortalitelerinin en önde gelen sebebidir (38). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) kadınlar arasında en yaygın kanserdir ve tüm invaziv kanserlerin %15'ini ve kadınlarda kanserin %30'unu oluşturur (37). Ülkemizde kadınlarda görülen tüm kanserler vakaları arasında %24,1'lik bir oran ile ilk sırada yer almaktadır. İnsidansı ve prognozu coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte meme kanseri görülme oranının her yıl %1,5 oranında arttığı bildirilmektedir. Meme kanserinin görülme sıklığı kadınlarda %29, erkeklerde ise %1'den az olduğundan cinsiyete özgü bir hastalık olarak da kabul edilir. Puberte öncesi dönemde neredeyse hiç görülmez, 20 yaş altında çok az görülür, 20 yaşından sonra ise insidansı hızla artmakta ve 54 yaş üzeri bireylerde bu artış belirginleşmektedir (36). Tarihsel olarak büyük ölçüde gelişmiş ülkelerin bir hastalığı olarak kabul edilse de, 2020'de meme kanseri teşhislerinin yarısından fazlası ve meme kanserine bağlı ölümlerin üçte ikisi dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde meydana geldiği görülmüştür (38).

Meme kanseri insidansı, insan gelişimi ile yüksek oranda ilişkilidir. İnsani gelişme endeksi ortalama yaşam süresi, eğitim ve refahın bileşik bir ölçüsüdür ve ülkeler arasında tek başına gelirden daha önemli bir karşılaştırma aracıdır. En yüksek insani gelişme düzeyine sahip ülkeler en yüksek meme kanseri insidansına sahiptir. Kadınlarda küresel yaşa standardize edilmiş insidans oranınının 48/100.000 olduğu tahmin edilmektedir ve Sahra altı Afrika'da 30/100.000'in altında, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 70/100.000'in üzerinde değişmektedir. Göreceli meme kanseri insidansı dünyanın en gelişmiş bölgelerinde en yüksek olmasına rağmen, az gelişmiş bölgelerdeki çok daha büyük nüfus, tüm meme kanseri vakalarının yarısından fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde teşhis edildiği anlamına gelir ve bu da önemli bir hastalık yükü oluşturur (37, 38)

## 2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Kanserle mücadele etmede en iyi yol bilinen risk faktörlerini kontrol altına alarak kanserin oluşumunu engellemektir. Ancak araştırmacılar bu mücadelenin tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanseri için de bu kadar kolay olmadığını, çünkü bir kadında meme kanseri oluşumunu etkileyen birçok faktör bulunduğunu bildirmektedir. Meme kanseri risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk-etnik köken, ailesel-genetik faktörler, yaşam tarzı faktörleri, reproduktif faktörler ve diğer faktörler şeklindedir (39, 40) (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Meme kanserinde risk faktörleri

<b>Cinsiyet</b>	Erkeklere oranla kadınlarda görülme sıklığı 100 kat daha fazladır.
<b>Yaş</b>	40 yaş ve üzeri kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır.
<b>İrk</b>	Siyah ırkta meme kanseri görülme olasılığı beyaz ırka kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür.
<b>Östrojen</b>	Uzun süreli endojen ve ekzojen hormon replasman tedavisi almak.
<b>VKI</b>	Yüksek VKI'ye sahip ve perimenapozal dönemde kilo fazlalığı olan kadınların meme kanserine yakalanma oranının daha fazla olduğu görülmüştür.
<b>Menopoz</b>	Geç yaşta menopoza girenlerin meme kanseri riski daha yüksek
<b>Menarş</b>	Menarş yaşının düşmesi meme kanseri riskini artırır.
<b>İlk doğum yaşı</b>	İlk doğum yaşının 30 yaş üstü olması veya hiç doğum yapmayanlarda risk daha fazladır.
<b>IGF-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü 1)</b>	Çalışmalarda meme kanseri ve diyabet arasında keskin bir ilişki bulunamamış olmasına rağmen, meme kanseri ve IGF-1 seviyeleri arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur.
<b>Aile öyküsü</b>	Birinci derece akrabalarda meme veya over kanseri görülmesi
<b>Gen mutasyonları</b>	BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, CDH1, PALB2, NBN, CHEK2, NF1, ATM
<b>Yaşam tarzı</b>	Obezite, sigara ve alkol kullanmak, yetersiz ve düzensiz beslenme vb.
<b>Diğerleri</b>	İyonlaştırıcı radyasyon, meme yoğunluğunun fazla olması ve atipik hiperplazi vb.

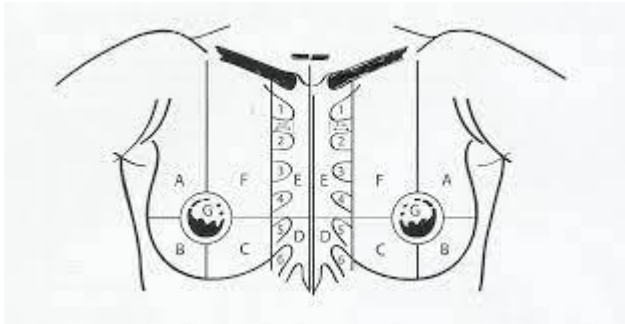
### 2.2.3. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri

Meme hastalıklarına klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmelerle tanı konulur. Genellikle benign hastalıklar durumunda klinik ve radyolojik değerlendirmeler yeterli olur ancak ön tanıda malign bir hastalık olduğu düşünülüyorsa patolojik incelemelerle doğrulanması gerekir.

#### Öykü ve Fizik Muayene

Öykü: Tanı için hastanın anamnezi çok iyi yapılmalıdır. Hastanın şikayeti sorgulanarak öyküye başlanır. Mastalji, meme başı akıntısı ve ele gelen kitle meme hastalıklarının en sık görülen şikayetleridir. Hastanın şikayetinin başlangıcı, ilk nasıl farkettiği, süresi, şiddeti, menstrual siklusla ilişkisi, daha önce benzer şikayeti oldu mu ve doktora başvurusu sorgulanır (41).

Fizik Muayene: Menstruasyonu takip eden hafta menopoza öncesi kadınlarda en uygun muayene zamanıdır. Muayene odasının yeterli aydınlatması sağlanmalı, muayene masasının yüksekliği hasta ve hekimin boy uzunluğu aynı olacak şekilde ayarlanmalıdır. Hastanın belden yukarısı tamamıyla soyulmuş olmalı, hem hastanın çekinmemesi ve hem de medikolegal sorunlara karşı muayene esnasında doktorla birlikte bir hemşire bulunmalıdır. Muayene diyagramına muayene sırasında saptanan bulgular not edilmelidir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Meme muayene diyagramı

## Radyolojik Değerlendirme

Mamografi: Mamografi, X ışını kullanılarak yumuşak doku tekniğiyle memenin film görüntüsünün alınmasıdır. Günümüzde yaygın bir şekilde meme hastalıklarının tanısında kullanılan bir yöntemdir. Mamografi görüntülerinde memenin glandüler yapıları, kas ve yağ dokuları incelenir. Memenin sağlıklı dokusuyla sonradan oluşan patolojik dokular arasında yoğunluk farkı çok az olduğu için mamaografi görüntüleri dikkatli bir şekilde incelenmelidir (42).

Mamografi taramaları neticesinde iki santimetreden küçük tümör çapları ve in situ karsinomların tanısı %36'dan %68'e arttığı bildirilmiştir (43). Önceki yıllarda yapılan çalışma sonuçlarına göre mamografinin mortalite riskini düşürdüğü bildirilmiştir. Mamografinin bir santimetre ve bir santimetreden daha küçük milimetrik çaplı kitleleri, in situ duktal karsinom evresindeki lezyonları saptaması nedeniyle bazı hastalarda ele gelmeyen küçük boyutlardaki kitleleri teşhis etmek için başvuru en değerli tanı aracıdır (44, 45).

Ultrasonografi (USG) : Ultrasonografi(USG) ilk olarak 1980'li yıllarda kullanılmış olup, ultrasonik dalgalar meydana getirerek ve transdüser cihazı aracılığıyla doku ve organlardan değişik şekillerde yansıma görüntüleri elde ederek bunları değerlendirmeye yarayan bir tanı yöntemidir. Günümüzde meme hastalıklarının tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Mamografik görüntüleri desteklemesinin yanı sıra kanser şüphesi taşıyan lezyonlara biyopsi işlemi USG rehberliğinde yapıldığı için sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Klinik muayenede 30 yaş altında meme dokusunda ele gelen kitle ya da emziren kadınlarda, erkeklerin meme dokusunun incelenmesinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (42).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılan bir yöntem olan manyetik rezonans görüntüleme(MRG), elektromanyetik alan dalgaları kullanarak görüntü oluşturur. Meme hastalıklarının tanı ve tedavi yanıtlarında en çok tercih edilen yöntem mamografidir ve ek olarak ultrasonografi istenebilir. Fakat meme kanseri tanısında halen istenilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamış olması MRG yönteminin daha fazla kullanılmasına sebep

olmuştur. Mamografiden daha yüksek sensitivitede olan magnetik rezonans görüntüleme, invaziv meme kanserinde %90,9 ve in situ meme kanserinde ise % 73 sensitiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (46).

### **Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri**

Kanser şüphesi taşıyan hastalarda, fizik muayene ve görüntüleme tekniklerinin tanı koymada yetersiz kaldığı durumlarda, risk altındaki hasta grubunun etkin taranması için, en önemlisi ise tedavi gören kanser vakalarının izlenmesi için kanda ölçülebilen belirteçlerdir. Tarama ve takibin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır, hastalığın seyri hakkında fikir verirler. Farklı kanser türlerinde yükselebilen aynı tümör belirteci benign patolojilerde de yüksek seviyelerde olabilir (41).

Kanser Antijeni 15-3 (CA 15-3) : Tümör hücrelerinden kana yayılan, büyük bir membran glikoproteininin antijenik belirleyicisi gibi antijen kodudur. MUC1 geni kodlar. Meme kanserine olan özgüllüğü düşük olan CA 15-3 daha çok tedavi sonrası takip için kullanılır. Akciğer, gastrointestinal, yumurtalık ve endometrium kanseri ya da siroz, tüberküloz, sarkoidoz ve pelvik inflamatuvar hastalıklarda da kandaki düzeyi artar (47).

Metastaz yapmış ileri evre tümörlerde kandaki CA 15-3 düzeyi yükseldiği için bu hastaların takibinde önemli bir belirteçtir. Metastatik hastalarda yapılan ölçümler sonucunda CA 15-3'in özgüllüğü %96 ve duyarlılığı %54-87 olduğu saptanmıştır. Kandaki düzeyi tümör boyutu ve lenfatik yayılım ile orantılı bir şekilde artar. Birçok çalışmada aynı kanser evresindeki hastalarda CA 15-3 seviyesi düşüklüğüne bağlı olarak prognozunda iyi olduğu belirtilmiştir. Kemoterapi tedavisi gören hastalarda CA 15-3 seviyesindeki artış tedavi yanıtındaki başarısızlığında bir gösterge olabileceğinden, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte ele alınmalıdır (47).

Kanser Antijeni 27-29 (CA 27-29) : Kanser antijeni 27-29, CA 15-3 gibi MUC1 geni tarafından kodlanır. Birkaç benign ve malign hastalık durumunda kanda düzeyi arttığı için meme kanserindeki özgüllüğü oldukça düşüktür. Meme kanseri hastaların tedavi

takibi için bu antijenin kan seviyesindeki değişiklikleri kullanılabilir. Özgüllüğü %98 olup CA15-3'e göre daha yüksektir, duyarlılığı ise %57'dir (47).

### **Patolojik Değerlendirme**

Klinikte meme kanseri için kesin tanı ancak biyopsi ile konulabilmektedir. Kanser şüphesiyle saptanan kitlelerin doku örnekleme için ince iğne aspirasyonu ya da kor (tru-cut) biyopsi önerilmektedir.

#### **2.2.4. Meme Kanseri Yayılım**

Meme kanseri nedeni ile oluşan kitleler en sık (% 49) üst-dış kadranda başlar. Bunu % 17 ile santral kadranda takip eder, üst-iç kadranda % 16, alt dış kadranda % 12, alt-iç kadranda % 6'dır (48). Olgularda kanser yavaş büyüme gösterir ve %70'inde 2-9 ayda hacmini iki kat kadar artırır. Duktus epiteli; atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ gibi evrelerini geçirerek sonunda kanserleşir. Epitelin bu evreye gelmesi yıllar alan bir süreçtir. Duktal karsinoma in situ evresinde kanser hücreleri duktus içinde sınırlıdır. Zamanla bazal membranı geçip stromaya ilerler, bu aşamada lenfoid sistem ve kan damarlarıyla karşılaşır ve metastaz yapma yeteneği kazanır. Kanser süt bezlerinden kaynaklı oluşmuşsa lobüler karsinoma in situ adını alır (32). Meme kanserinde çoğunlukla aksiller, internal meme ve supraklaviküler lenf nodları tutulur. Meme kanserinde en hızlı büyüyen tümörde bile 5-8 yıllık bir süreç sonucunda ele gelen kitle oluşur. Oluşan tümörlerden bazıları 3- 4 cm çapa ulaşmasına rağmen aksiller lenf nodlarına metastaz yapmaz, bazıları ise milimetrik boyutlarda bile metastaz yapabilmektedir. Çoğu ölümlerin neden organ metastazıdır. En çok metastaz yaptığı organlar %71 oranla birinci sırada kemiktir, ikinci sırada %69 akciğer, üçüncü sırada %65 karaciğer, dördüncü sırada %51 oranla plevra, beşinci sırada %49 oranla adrenal bezler, altıncı sırada %30 oranla deri, yedinci sırada %22 oranla beyin ve son olarak sekizinci sırada %20'lik oranla overe metastaz izlenir (49).

### 2.2.5. Meme Kanserinde Evreleme

Tümör evresi kanser hastalarında izlenecek yolu belirleyen ve tedaviye yön veren en önemli ögedir. Hastalığın seyri ve prognozunu hakkında tahminde bulunmak, en uygun tedavinin vermek ve farklı tedavileri karşılaştırılabilmek evrelemenin en temel amaçlardandır.

Meme kanseri hastalarda evreleme klinik ve patolojik olarak iki şekilde yapılmaktadır. Klinik evreleme cerrahi rezeksiyon ve neoadjuvan kemoterapi tedavi öncesi meme ile aksillanın fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. Patolojik evrelemede ise cerrahi rezeksiyonla çıkartılan meme ve aksiller lenf nodlarının patolojik olarak incelenmesiyle yapılmaktadır. Patolojik evreleme, hastalığın tedavi planının belirlenmesi ve prognozun değerlendirmesi açısından klinik evrelemeye göre daha değerlidir. Tümör evrelemesi, genellikle tüm dünyada yaygın olarak kullanılan TNM sistemine göre yapılır. TNM sisteminde primer tümör boyutu T harfi, bölgesel lenf nodları N harfi, uzak metastazı ise M harfi simgeler. (Tablo 2.7) Klinik evreleme cTNM şeklinde patolojik evreleme ise pTNM şeklinde tanımlanır (AJCC, 2018).

**Tablo 2.5.** AJCC'ye göre meme kanserinde TNM evrelemesi

<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre I</b>	T1	N0	M0
<b>Evre IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Evre IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

<b>Evre IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Evre IIIC</b>	Her T	N3	M0
<b>Evre IV</b>	Her T	HerN	M1

### 2.2.6. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisi planlanırken tümörün yerleşimi, boyutu, hastanın kanserin evresi metastaz varlığı ve fiziksel durumu dikkate alınmalıdır. Çoğunlukla lenfojen ve daha az sıklıkla hematojen yayılım gösteren sistemik bir hastalık olan meme kanseri bu özellikleri nedeniyle cerrahinin yanı sıra radyoterapi, immünoterapi ve hormonoterapi yapılabilmektedir. Başlıca meme kanseri tedavileri lokal ve sistemik tedavidir (51).

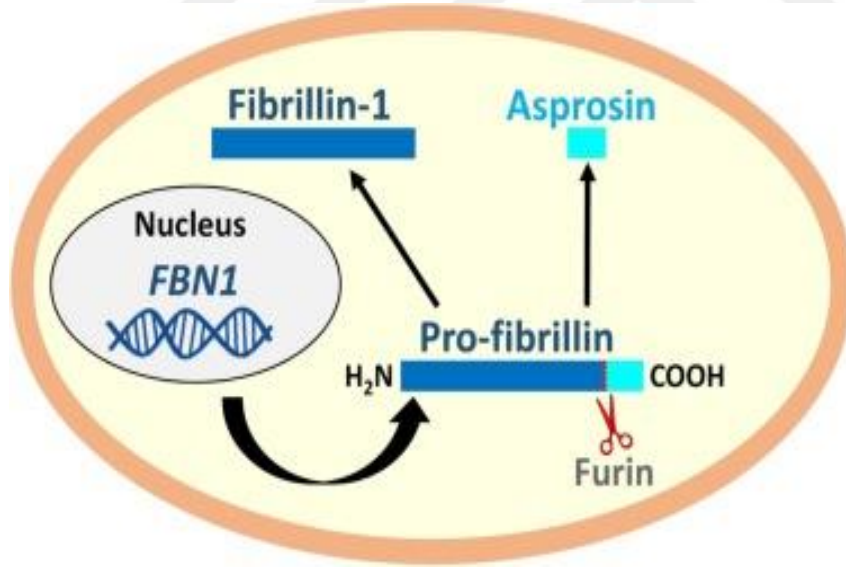
Lokal tedavinin amacı tümörü ortadan kaldırmak ve kanser hücrelerinin metastaz yapması durumunda kontrol altına alan tedavi şeklidir. Çoğunlukla cerrahi tedavi ve radyoterapi yöntemleri kullanılır. Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi meme kanserinin cerrahi tedavisinde kullanılan yöntemleridir. Meme koruyucu cerrahi tedavi yönteminde memenin tümü alınmaz, tümör çevresindeki en az bir cm'lik sağlıklı meme dokusu ile beraber çıkartılır. Mastektomi tedavi yönteminde ise meme dokusu, meme kas tabakası, aksiller lenf nodları ve meme derisinin bir kısmı veya tümü çıkarılır. Radyoterapi, operasyon öncesinde tümör boyutunu küçültmek, operasyon sonrasında göğüste, koltuk altında ve göğüs duvarında kalmış olabilecek veya yeniden oluşabilecek kanserli hücreleri ortadan kaldırmak amacıyla izlenen tedavi şeklidir (52, 53).

Meme kanserinde sistemik tedavi; kemoterapi, hormonal tedavi ve immünoterapi uygulamalarını içerir. Kemoterapi, mikrometastazları ortadan kaldırarak kanserin tekrar oluşabilmesini önlemek için oral veya intravenöz olarak uygulanan ilaç tedavisidir. Kemoterapi tedavisi uygulanan meme kanseri hastalarında mortalite ve nüks riskinde %20-38 arasında düşüş görüldüğü bildirilmiştir (54). Hormonal tedavi hormon reseptörü pozitif olması durumunda meme kanseri hastalara antiöstrojen ilaçlarla yapılan tedavidir. Menopoz öncesi kadınlarda östrojen hormonunun temel üretim yeri overler iken, menopozdan sonraki dönemde ise karaciğer, adipoz doku ve kas

dokusundaki andojenlerin östrojene aromatisasyonu artar. Önceki yıllarda meme kanseri hastalarda hormon tedavisi uygulamaları yumurtalıklara cerrahi operasyon veya radyoterapi şeklinde yapılmıştır. Buna karşılık son zamanlarda bu yöntemler yerini antiöstrojen ajanlarla östrojen sentezinin engelleyen ilaçlara bırakmıştır (55). İmmünoterapi bireyin immün sistemini aktive ederek kanser hücrelerine karşı daha etkili savaşmasını sağlayan tedavi şeklidir. İmmünoterapi yönteminde trastuzumab, pertuzumab ve lapatinib gibi kemoterapötik ajanlar kullanılır (56).

### 2.3. Asprosin

Asprosin, Romere ve ark. tarafından 2016 yılında keşfedilen açlıkla uyarılan protein yapılı bir hormondur (57, 58). Fibrilin 1 (FBN) geni porfirinin C-terminal bölünmesi sonucunda üretilen asprosin, açlık sırasında beyaz yağ dokusunda adipositler tarafından üretilir ve salgılanır (58, 59) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Asprosinin Fibrilin-1 (FBN) geni tarafından üretilmesi (60)

Yunanca beyaz anlamına gelen “aspros” kelimesinden türetilmiştir (16). Asprosinin keşfi ilk olarak aşırı zayıflık, lipodistrofi ve düşük kalori tüketimi ve enerji harcaması ile aynı zamanda düşük insülin seviyesi ve yüksek insülin duyarlılığını doğrulayan

öglisemi ile karakterize nadir mutasyon kaynaklı neonatal progeroid sendromu (NPS) veya marfanoid-progeroid-lipodistrofi olarak adlandırılan nadir bir genetik durumu olan bir grup hastada tanımlandı (57,58). Romere ve ark. NPS'li hastaların FBN1 geninde bir mutasyon sergilediğini, bunun da heterozigotlar tarafından salınan asprosin seviyesinde aşırı bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir(58).

### **2.3.1. Biyokimyasal Yapısı**

Asprosin hormonu, 140 amino asit (aa) içeren küçük bir 30 kDa proteini olarak, N-glikosilasyon için üç potansiyel bölgeye sahiptir. Bu proteinin bakteriyel rekombinant formu glikosile edilmemiş ve 17 kDa boyutundadır (58,59). FBN1 geninin 65. eksonunu 11 aminoasit ve 66. eksonu ise 129 aminoasit kodlar (58).

Sağlıklı bireylerde serumda konsantrasyonu kadınlarda  $4.02 \pm 0.49$  nmol/L ve erkeklerde  $5.94 \pm 3.04$  nmol/L aralığında değerlere ulaşır. Asprosinin dolaşımdaki yarı ömrü nispeten kısadır, bakteriyel rekombinant His-Tag formu ve glikosile form için sırasıyla yaklaşık 20 ve 145 dakikadır (58). Asprosin hormonunun üretiminden sorumlu FBN1 geni farelerde en fazla akciğer ve beyaz yağ dokusunda lokalize olur, insanlarda ise beyaz yağ dokusu, karaciğer, testis ve beyin dokularından eksprese edilir (16). Vücut dokularında yapılan histolojik analizlerde asprosin hormonunun kalp kardiyomiyositleri, karaciğer hepatositleri, mide epitel hücreleri, böbrek distal tübül hücreleri, beyin kortikal nöronları ve testis interstisyel leydig hücrelerinde lokalize olduğu bulunmuştur (61).

### **2.3.2. Reseptörü**

Yapılan çalışmalarda koku alma reseptörü (OR) OLF734'ün, hepatik glukoneogenezi teşvik etmek için bir asprosin reseptörü olarak görev yaptığı bulunmuştur (şekil 2.9). OLF734 koku soğancığı ve koku duyu nöronlarına gelen sinyaller aracılığıyla yemekten zevk alma, yemek seçimi, duysal ve hormonal uyarılara cevap olarak enerji dengesini gerçekleştirir (62). Olfaktör reseptörleri periferik dokularda bulunur ve böbrekte glikozu işleme, iskelet kası onarımı, sperm hareketliliği,

prostat kanseri hücrelerinin çoğalması gibi görevleri vardır (63-65). Koku alma reseptörleri hücre zarından geçerek G proteinine bağlanıp cAMP yolağını aktive ederek glikoz üretimine ve salınmasına aracılık eder(67, 68).

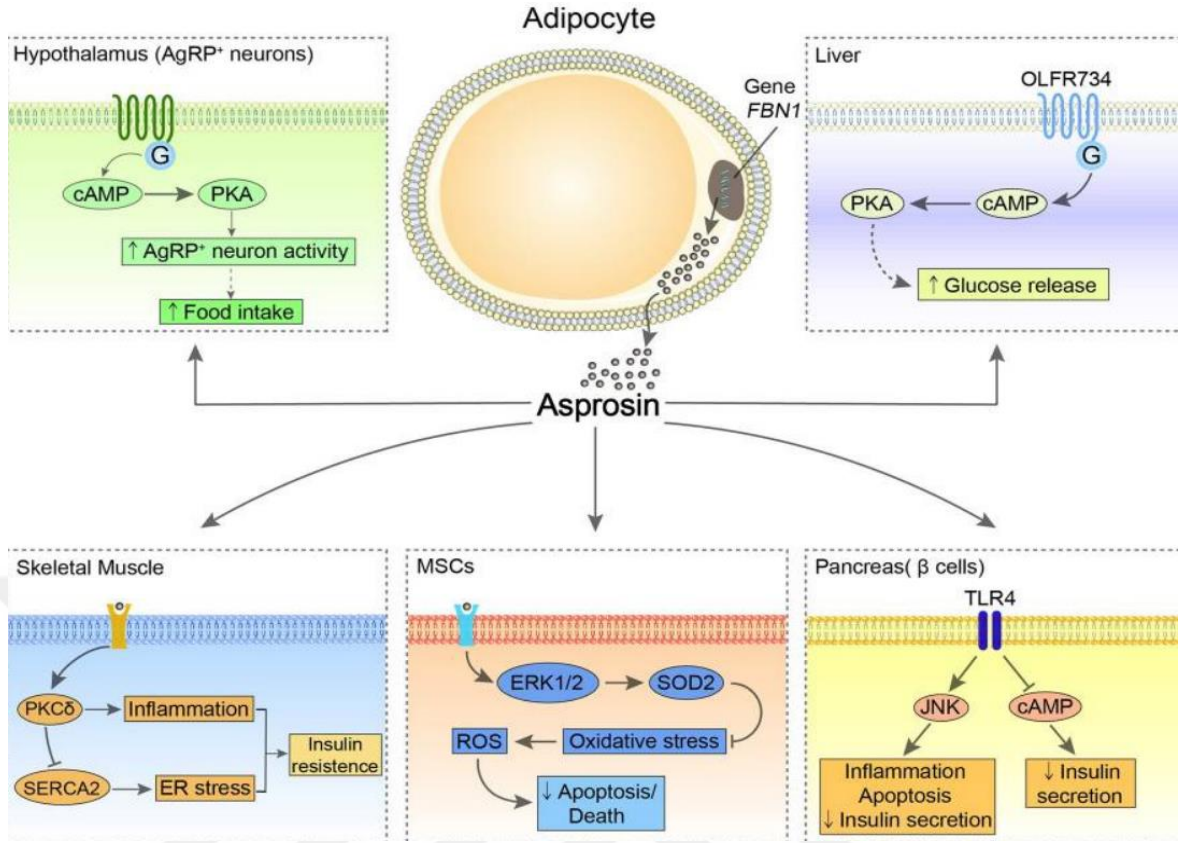
*Olf734* reseptörü eksik farelerde, azaltılmış cAMP seviyeleri ve hepatik glikoz üretiminin yanı sıra geliştirilmiş insülin duyarlılığı dahil olmak üzere asprosin'e körelmiş bir yanıt göstermiştir. Ek olarak, *Olf734* eksikliği olan fareler, hem açlık hem de yüksek yağlı diyetle (HFD) yanıt olarak daha az glikoz ürettiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle sonuçlar, OLFR734'ün, açlık koşulları altında ve diyetle bağlı obezitede glikoz homeostazını sürdürmek için bir asprosin reseptörü olarak kritik bir rol oynadığını göstermiştir (59).



**Şekil 2.9.** Glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan asprosin reseptörü OLFR734 (59)

### 2.3.3. Etki Mekanizması

Asprosin, sentezinden sonra kana salınır ve açlık koşullarında artan bir plazma konsantrasyonu gösterir. Asprosin, çoklu aşağı akış sinyal yolları aracılığıyla iştahı, glikoz metabolizmasını, IR'yi, hücre apoptozunu vb. düzenlemede önemli bir etkiye sahiptir. Asprosinin merkezi sinir sistemi, periferik dokular ve organlar üzerinde birçok etkisinin olduğu bildirilmiştir. Hipotalamusta asprosin, G proteinleri-cAMP-PKA yolunu aktive ederek Agouti Peptit (AgRP) nöronlarının aktivitesini artırarak ve dolaylı olarak anoreksijenik Pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını inhibe ederek iştahın artmasına neden olur. Karaciğerde asprosin, cAMP-PKA yolu aracılığıyla glikoz üretimini ve salımını artırmak için OLF734'e bağlanır ve glukojenik bir etki gösterir. Pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde asprosin, (Toll benzeri reseptör 4)TLR4'e bağlanarak bu hücrelerin iltihaplanmasını teşvik eder, apoptozu önler ve TLR4/ Jun N-Terminal Kinaz(JNK)aracılı yolu uyararak ve cAMP seviyelerini inhibe ederek insülin sekresyonunu azaltır. Kas kök hücrelerinde asprosin, Extracellular Regulated Kinase 1/2( ERK1/2)-Süperoksit Dismutaz (SOD2) yolunu aktive ederek bu hücrelerin oksidatif strese bağlı apoptozu ve ölümü önler. İskelet kasında asprosin, IR'yi desteklemek için (Protein kinase C  $\delta$  )PKC $\delta$ / Sarkoendoplazmik Retikulum  $Ca^{2+}$  ATPaz ( SERCA2) aracılı ER stres/iltihap yollarını aktive eder (12,16, 69) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Asprosinin merkezi ve çevresel etkileri (69)

### 2.3.4. Asprosin ve Hastalıklarla İlişkisi

Glikoz üretimi ve salınımından sorumlu olan karaciğer, asprosinin ana hedef organıdır. Asprosin, G proteinine bağlı reseptör (GPCR) ile aktive olan cAMP sinyal yolu aracılığıyla glukoneogenezi destekler. Böylece hem açlık hem de obezite durumlarında karaciğerde glikoz üretimini indükler (59). Ayrıca Romere ve ark. tarafından bildirildiği üzere asprosin etkisi, glukagon ve katekolamin ekseninin aktivasyonundan bağımsız olup, glukoz salımıyla da ilgilidir (58).

Sürekli yüksek seviyelerde kan şekeri ve esterleşmemiş yağ asitleri, pankreatik  $\beta$ -hücre disfonksiyonuna ve inflamasyonun indüklenmesi yoluyla apoptoza katkıda bulunur, bu da tip 2 diyabet gelişimine yol açar (11). Tip 2 diyabetli obez hastalarda adacıklarda şiddetli iltihaplanma görülür. Adacıklardaki iltihaplanma, obezitenin neden olduğu serum serbest yağ asitlerinden kaynaklanır. Asprosin, hepatik glikoz

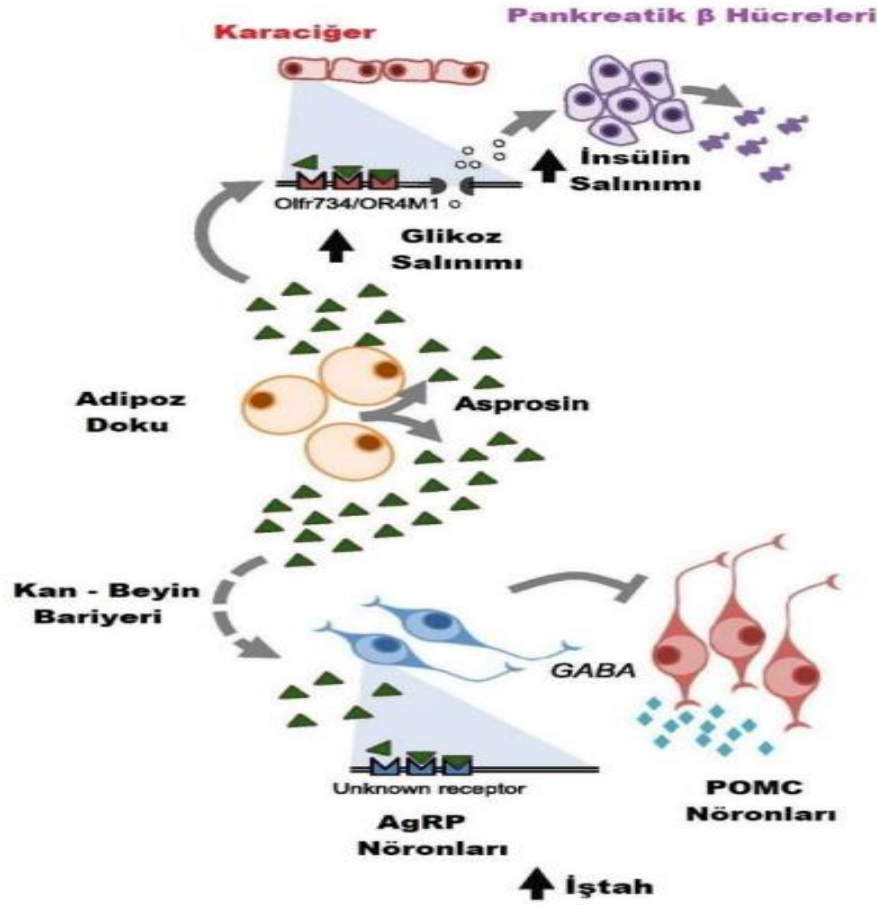
üretimine katkıda bulunan, açlıkla indüklenen bir adipokindir . Yüksek asprosin seviyeleri, insülin direnci ve T2DM ile ilişkilidir (58,69).

Birçok çalışmada insülin direnci olan bireylerde yüksek asprosinin seviyesinin eşlik ettiği ortaya konmuştur. Yüksek insülin seviyeleri, protein kinaz A'nın (PKA) aktivitesinde ve glukoz salınımında asprosin aracılı artışı inhibe ederek asprosinin etkisini tersine çevirir. Bu bulgular temelinde asprosinin, insüline işlevsel bir karşıtlık içinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca, düşük glukoz seviyeleri asprosin üretimini uyardığından (açlık durumu), yüksek seviyeler ise inhibe ettiğinden (beslenme durumu) asprosin seviyeleri, glukoz seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (58). T2DM hastalarında yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylere kıyasla T2DM hastası bireylerin plazma asprosin seviyelerinin daha yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu hastaların asprosin seviyelerinin açlık kan şekeri, HOMA-IR ve HbA1c değerleri ile uyumlu bir ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (70). Başka bir çalışma da açlık ve yemek sonrası olaylar sırasında T2DM hastalarında normal glukoz toleransı (NGT) deneklerinden önemli ölçüde daha yüksek serum asprosin seviyeleri tespit edildi. Ayrıca tokluk asprosin konsantrasyonları NGT grubunda açlık seviyelerinden daha düşük olduğu görülmüştür (71). Ayrıca asprosin hormonunun ghrelin seviyesini arttırdığı, irisin seviyesini azalttığı ve leptin seviyesini ise değişiklik yapmadığı elde edilmiştir. Ek olarak, diyabetik farelerde asprosinin kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) ve hepatic trigliserid seviyelerinde düşüş sağladığı belirtilmiştir (72).

Son araştırmalar, asprosinin vücutta iştahı uyaran ve adipoziteyi teşvik eden oreksijenik bir hormon olarak obezitede çok önemli bir rol oynadığını bulunmuştur (69,73). Adipokin yapıda olan asprosin hormonu, kan-beyin bariyerini geçer ve hipotalamusta oreksijenik agouti ile ilişkili peptit (AgRP) nöronlarını aktive ederek iştah stimülasyonunu doğrudan etkiler ve aynı zamanda arkuat proopiomelanokortin (POMC) anoreksijenik nöronların dolaylı baskılanmasına yol açtığı ve sonuçta besin alımında artışa neden olduğu gösterilmiştir. FBN1 geni eksik farelere bir miktar asprosin hormonu verilerek farelerin besin alımları gözlemlendiğinde besin alımlarında belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir (12) (Şekil 2.11).

Çok sayıda çalışma, obeziteye sahip olan insanlarda ve farelerde asprosin konsantrasyonlarının arttığını bildirmiştir (69). Asprosin düzeylerinin obez hastalarda

VKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olan 117 obez kişiyi içeren prospektif bir kohort çalışması ve 57 normal katılımcı, açlık asprosin düzeylerinin kontrol grubuna göre obez katılımcılarda belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (69, 73). Çocuklarda obezite çalışmaları, insülin direnci olan çocuklarda insülin direnci olmayan gruba göre asprosin düzeyinin arttığını ortaya koymaktadır. Obezite ile ilişkili göstergeler arasında, bel-kalça oranı (WHR) ve HOMA-IR, çoklu regresyon analizi ile obezitenin öngörücüsü olarak kabul edilen asprosin ile pozitif ilişkilidir (74). Yapılan başka bir çalışmada bariatrik cerrahiden önce asprosin sirkülasyonu yüksek olan hastaların, cerrahiye takip eden 6 ayda vücut ağırlıklarında daha fazla azalma gösterdiği ortaya konulmuştur (73). Serum ve tükürük asprosin miktarlarının obezite ile ilişkisini anlamak amacıyla yapılan bir çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde deneklerin vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça tükürük ve kandaki düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve asprosin değerleri de arttığını göstermiştir. Obez kişilerde serum ve tükürük asprosin miktarı normal ve düşük kilolu kişilere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (69).



**Şekil 2.11.** Asprosinin insülin salınımı ve iştah mekanizmasındaki fizyolojik rolü (57)

Kanserli hücrelerin mekanizması incelendiğinde değişen enerji metabolizması ve artan aerobik glikoliz, dikkat çeken özelliklerdir (75). Kanser hücrelerindeki hızlı glikoz alımı ve lipid metabolizması düzensizliğini içeren farklı yeniden programlanmış metabolik aktiviteler nedeniyle araştırmalar adipokinlerin kanserle ilişkisine odaklanılmıştır. Araştırma sonuçları birçok adipokinin, hücre göçü ve proliferasyonunu ve diğer anti-apoptoz yollarını artırarak tümör oluşumunu ve kanser ilerlemesini destekleyebileceğini öne sürmüştür (71).

Adipokin yapıda olan asprosin hormonu ve kanser arasındaki ilişki çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Asprosin, G-proteini cAMP için ikincil habercil yollarını aktive eder, cAMP ise protein kinaz A (PKA) yolunu etkinleştirerek glikoz üretimini indükler böylece glikozun hızlı bir şekilde dolaşıma salınmasına sebep olur. cAMP aracılı PKA yolu, hipoksiye hücrel bir yanıt olarak işlev görebilir ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesinde artışa neden olabilir. ROS miktarlarındaki artış ise oksidatif dengenin bozulması olarak bilinen oksidatif strese neden olur. Bozulmuş oksidan-antioksidan dengenin sonucunda ortaya çıkan sistemik inflamasyon, kanser gelişiminde kilit rol oynayan nükleer faktör  $\kappa$ B'yi aktive eder. NF- $\kappa$ B ise kanser gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (20). Bunun yanında hücrelerde serbest oksijen radikallerinin üretiminin artışıyla meydana gelen oksidatif stres, kanser oluşumunda görev alan JNK (Jun N-terminal kinaz) kontrollü sinyalleşme ile apoptoza neden olur (14). Sonuç olarak DNA, RNA ve lipidlerdeki oksidatif stres, gen mutasyonlarına, hücre bölünme paterninde değişiklikler, mitokondriyal instabiliteye ve tümör oluşumuna neden olur (18).

Ayrıca kanser hastalarında anoreksi ve kaşeksi oldukça yüksek görülen bulguların başında gelir (76, 77). Kanser hastalarında anoreksi ve kaşeksiyle asprosin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada kanser hastalarında asprosin seviyelerinin azalması sebebiyle kanser anoreksisinin görüldüğü fakat asprosinin kanserin ilerlemesine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (78). Glukojenik bir hormon olan asprosin, insülin direnci, diyabet (tip 2 ve gebelik) ve preeklampsi gibi metabolik bozukluklarda sıklıkla düzensizdir (12, 79). Asprosin hiperinsülinemiye ve İnsülin direncine(IR) sebep olur. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) üretimi, insülin direnci nedeniyle uyarılabilir. Yapılan bir çalışmada, IGF-1'in oksidan-antioksidan

dengeini etkileyebildiği, kanser gelişimini ve metastazı destekleyebildiği tespit edilmiştir. Başka bir çalışma verileri IGF-1'in çeşitli katı tümörlerde yer aldığını ve tümör derecesi ve hayatta kalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20,71).

Warburg etkisi olarak bilinen aerobik glikoliz, birçok kanserin ilerlemesinde rol oynayan önemli bir faktördür. Kanser hücreleri oksijenin varlığına rağmen, aerobik solunum/oksidatif fosforilasyona karşı hızlı enerji üretiminde aşırı glikozun kullanıldığı ve daha fazla laktat ürettiği glikolitik yolun kullanımını tercih eder. Aerobik glikoliz kontrol edilebilir bir faktördür ve büyüme faktörü sinyalinin anormal regülasyonu onkojenezde başlatıcı bir olaydır. Bir glukojenik hormon olarak asprosin, tümör mikroçevresindeki enerji metabolizmasındaki süreçte önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (75).

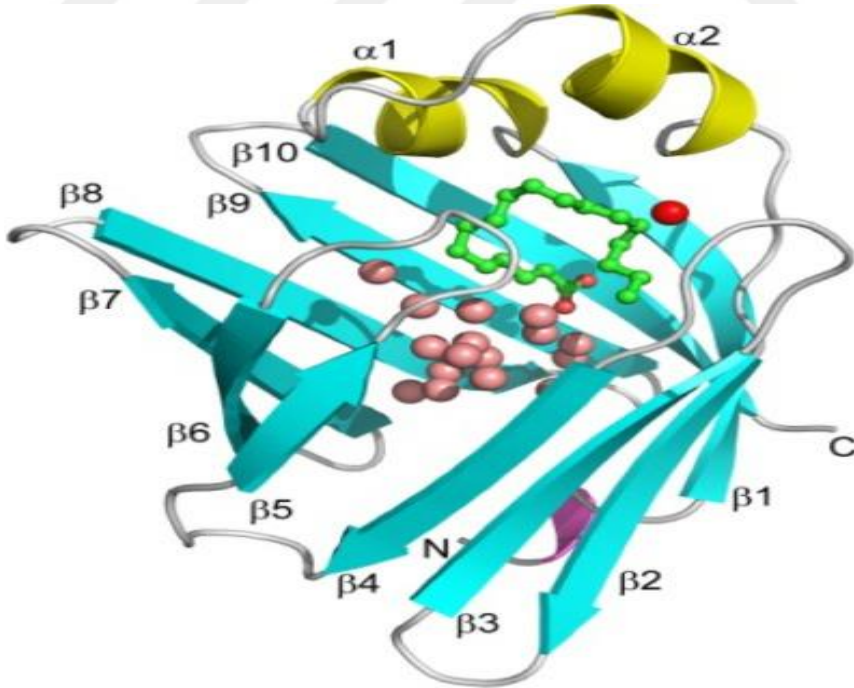
Polikistik over sendromu(PKOS), menopoz öncesi kadınlarda en fazla görülen endokrin ve metabolik bir bozukluktur. PKOS genellikle IR, abdominal obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda klinik belirtiler yüksek androjen seviyeleri, yumurtalık disfonksiyonu ve metabolik disfonksiyondur (69). Yüksek asprosin düzeylerinin insan ve fare çalışmalarında insülin direnci ile ilişkili olduğu literatürde vurgulanmaktadır (12). PKOS'lu kadınlarda plazma asprosin düzeylerini incelemek için yapılan bir çalışmada PKOS hastalarının sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek plazma asprosin konsantrasyonlarına sahip olduğu ve plazma asprosin seviyesi ile hemoglobin A1c (HbA1c), ApoB, LDL-C ve testosteron arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (69).

Asprosin seviyesi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek için akut koroner sendrom hastalarıyla yapılan bir çalışmada angina pectoris tanısı konmuş hastalarda plazma asprosin düzeylerinin anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Böylece plazma asprosin seviyelerinin koroner arter hastalığı tanı ve teşhisinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (80). Başka bir çalışmada ise tam tersine kalpte koruyucu etkileri olabileceği düşünülen asprosinin glikozla indüklenen apoptotik fare kardiyomiyositlerinde ROS üretimini azaltarak yüksek glukoz koşullarında kardiyomiyositlerde apoptozu önleyebileceği rapor edilmiştir (15, 69).

## 2.4. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler( FABPs)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABPs) olarak tanınan hücre içi lipid şaperonları, hücrelerde lipid yanıtında görev alan ve aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar yollarla ilişkili bir molekül grubudur (81). FABP protein ailesi 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir ve bütün memeli hücrelerinde fazla miktarda salgılanır (7). FABP'ler yüksek afiniteli özellikleriyle eikozonoidler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri (C sayısı  $\geq 14$ ) ve diğer lipidler gibi hidrofobik moleküllere reversible olarak bağlanmaktadır (7, 81).

FABP'larda fazla sayıda DNA dizilimleri mevcuttur. Farklı üyeleri %15-70 benzerlik göstermektedir. Bununla beraber FABP ailesi üyelerinin çoğu neredeyse aynı üç boyutlu yapı göstermektedir. Tüm FABP'lerde 10-iplikli antiparalel  $\beta$  fiçı yapısı, iki dik açıyla kesişen beş iplikli  $\beta$ -sheet(tabaka) tarafından oluşturulur. Bağlanma cebi  $\beta$  fiçının içinde yer alır. Açıklığın bir yüzü N-terminal sarmal-halka-sarmal 'kapak' bölgesi ile sınırlanır, yağ asitleri içeride kalan açıklığa yerleşir (82) (Şekil 2.12)



Şekil 2.12. Ligand-bağlı FABP'ların yapısı (83)

FABP'ler yağ asitlerinin fazla miktarda salgılanması durumunda hücreyi koruyarak membran bütünlüğünü sağlarlar (84, 85). Bunun yanında FABP'ler lipitleri transkripsiyonel mekanizmaları sayesinde sitoplazmada bulunan lipid yapıdaki molekülleri bağlar, hücre çekirdeğine aktarır ve peroksizom proliferatör aktive reseptör(PPAR)ailesine yönlendirerek ilgili genlerin aktivitelerinin düzenlenmesini sağlarlar (86, 87). Hücre kültürü çalışmaları, kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarının düzenlenmesi görevine ek olarak yağ asitlerinin hücre içine alınması, hücre dışına verilmesi ve depolanması gibi etkilerini de tespit etmiştir. FABP'ler bununla birlikte lökotrienlerin stabilizasyonu ve yağ asitlerinin eikozanoid gibi aktif biyolojik moleküllere dönüştürülmesini sağlar. Aynı zamanda yağ dokusundaki hormon duyarlı lipaz aktivitesi ile epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) veya FABP4 arasında doğrudan protein-protein etkileşimi olduğu bildirilmiştir (81).

İlk kez 1972'de keşfedilen farklı doku, organ ve hücre tiplerinde saptanan FABP ailesinin temel dokuz üyesi tablo 2. 6'da gösterilmiştir (7, 81, 88).

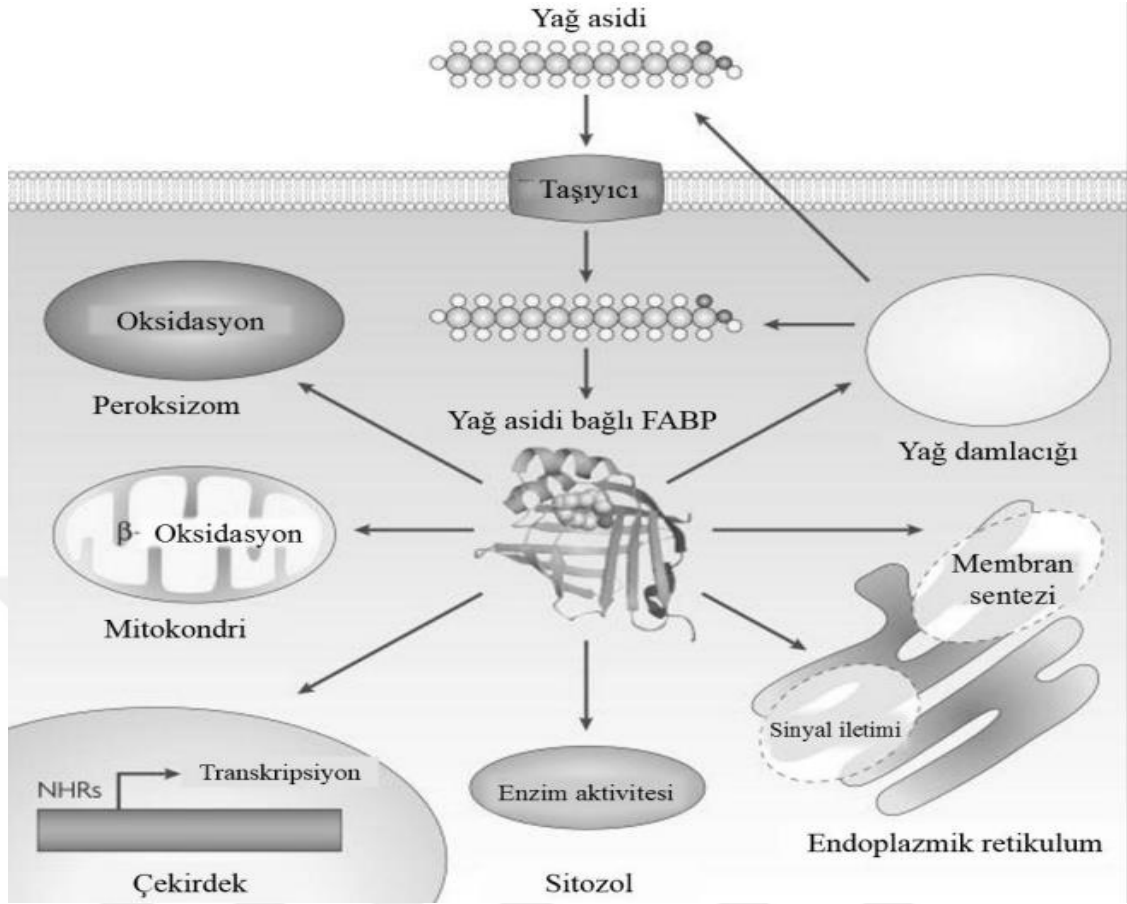
**Tablo 2.6.** FABP üyeleri

<b>FABP Tipi</b>	<b>Gen Adı</b>	<b>Alternatif İsim</b>	<b>Dağılım</b>
<b>Karaciğer FABP</b>	FABP1	L-FABP	Mide, karaciğer, ince bağırsak
<b>İnce Bağırsak FABP</b>	FABP2	I-FABP	Mide, İnce bağırsak,
<b>Kalp FABP</b>	FABP3	H-FABP	Böbrek, beyin, kalp, akciğer, iskelet kası, aort, plasenta, adrenaller, meme bezi, overler, testisler
<b>Adipozit FABP</b>	FABP4	A-FABP; ALBP	aP2, Adipozit doku, makrofajlar
<b>Epidermal FABP</b>	FABP5	E-FABP, PAFABP	Beyin, göz merceği,

			cilt, karaciğer, böbrek, retina, endotel, overler, adipozit doku, ileum
<b>İleal FABP</b>	FABP6	İl-FABP	Overler, İleum
<b>Beyin FABP</b>	FABP7	BFABP	Beyin
<b>Myelin FABP</b>	FABP8	MP2	Periferik sinir sistemi
<b>Testis FABP</b>	FABP9	T-FABP	Testis

FABP ailesinin farklı üyeleri birbirinden farklı dokulara özgü kodlanma şekilleri gösterirler. Karaciğer, bağırsak, kas ve yağ dokusu gibi dokular yağ metabolizma hızının yüksek olmasına paralel olarak FABP miktarları fazladır (81, 89). Yağ asidi bağlayıcı proteinler üretildiği dokulara göre isimlendirilmiş olmalarına rağmen sadece karaciğer izoformu birkaç dokudan salgılanabilmektedir ve FABP'lerin diğer formları ligandlarını membrandan direkt temas yoluyla alırlar (7, 81).

Bazı çalışmalarda Floresan Rezonans Enerji Transfer (FRET) yöntemi kullanılarak FABP'ler ve membranlar arasındaki yağ asidi hareketinin kinetiği direkt ölçülerek çeşitli FABP'lerin, izoformlar arasındaki yapısal farklılıklar sonucunda oluşan liganda bağlanma şekilleri, bağlanma afinitesi ve seçiciliğindeki farklılardan kaynaklı yağ asitlerini birbirinden farklı hızlarda bağladığı bildirilmiştir(81,89). Genel olarak bağlanma afinitesi, ligandın hidrofobitesinin artması durumunda daha kuvvetli olur. Afiniteyi ve farklı bölgelerde bulunan ana tipin seçiciliği hedef hücrelerin ihtiyacını belirlemektedir. FABP'ler aracılığıyla hücrelerde gerçekleşen yağ asidi trafiği şekil 2.13'te gösterilmiştir. Membran sentezi ve sinyal iletimi için endoplazmik retikulum, lipid depolanması için lipid damlacıklarına, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi için sitozile, oksidasyon için peroksizom veya mitokondriye, lipid transkripsiyonel kontrolü için nükleusa ve parakrin veya otokrin sinyal iletiminde hücre dışına yönlendirmektedir (81).

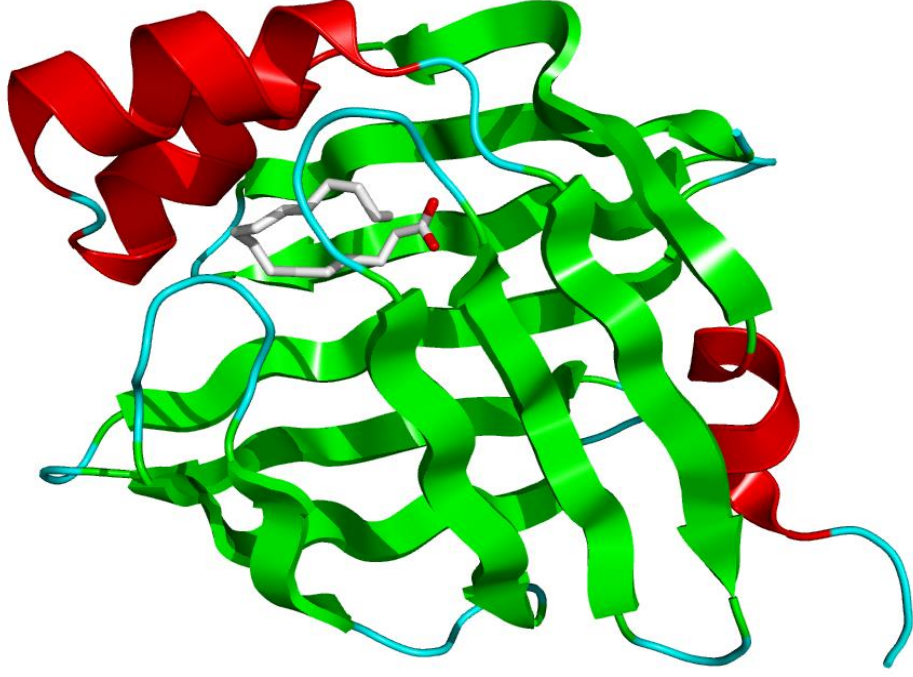


Şekil 2.13. Hücrelerdeki yağ asidi trafiği (90)

NHR: Nükleer hormon reseptörleri

#### 2.4.1. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4 (Fabp4, Fatty Acid Binding Protein-4)

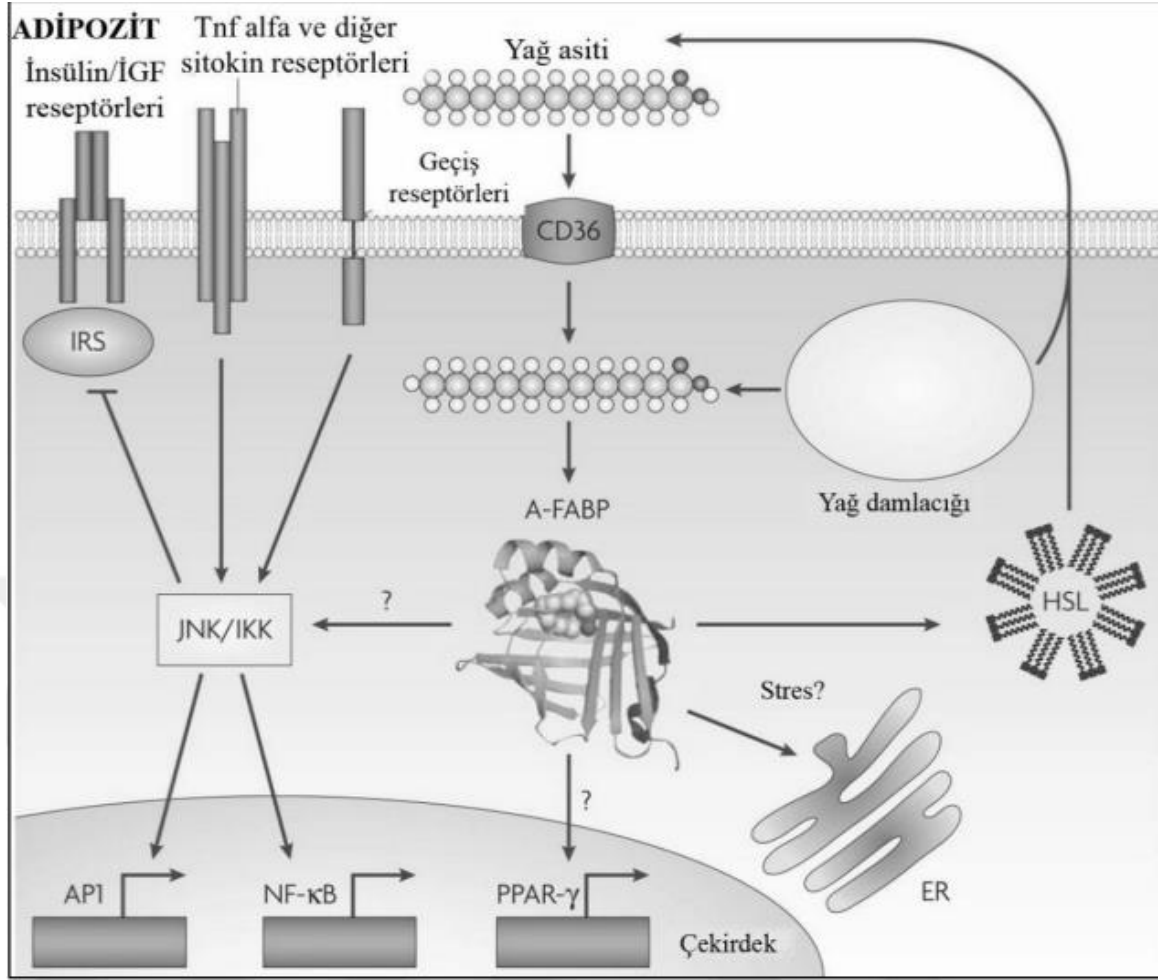
Genel olarak hücreler içindeki lipid metabolizmasını koordine eden sitoplazmik bir protein olarak kabul edilen FABP4, uzun zincirli yağ asitlerini ve diğer çeşitli hidrofobik ligandları taşıyan molekül ağırlığı 15 kDa olan hücre içi FABP ailesinin lipid taşıma proteinlerindedir (10, 82, 91). FABP4 geni yaklaşık olarak 128-132 aminoasit içermektedir(92). Olgun adipositlerde fazla miktarda bulunur (93, 94). Hüresel farklılaşma, makrofaj aktivasyonu ve hücre içi lipid birikimi sırasında, insan plasenta kapiller endotel ve trofoblast tabakada üretilir (95) ( Şekil 2.14).



**Şekil 2.14.** FABP4 yapısı (96)

Periferik myelin protein 2(M-FABP)'e % 67 'lik genetik dizilim benzerliğinden dolayı A-FABP ve FABP4 adıyla bilinen adipozit yağ asidi bağlayıcı proteine, AP2 ismi de verilmektedir (97). FABP4 tüm FABP ailesi üyeleri arasında biyolojik yapısı en çok dikkat çeken ve en iyi karakterize edilmiş izoformdur. Makrofajlara göre adipozitlerde ekspresyonu 10000 kat daha fazladır (98).

Çoğunlukla adipozitlerin farklılaşması sırasında salgılanan, FABP4 ifadesi, peroksizom proliferatör aktive reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) aktivasyonunda görev alır ve özellikle mRNA'sı deksametazon, insülin, insülin-benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1), ve yağ asitleri tarafından kontrol edilmektedir (99). Ayrıca katalitik aktivitesini hormon duyarlı lipaz ile etkileşerek düzenler (81, 90). Adipozitlerde PPAR-  $\gamma$  aktivasyonuna aracı olan FABP4 ifadesi, taşıma sistemleri sayesinde lipitleri PPAR'lara aktararak lipid metabolizmasında görev alır (100-102) (Şekil 2.15).

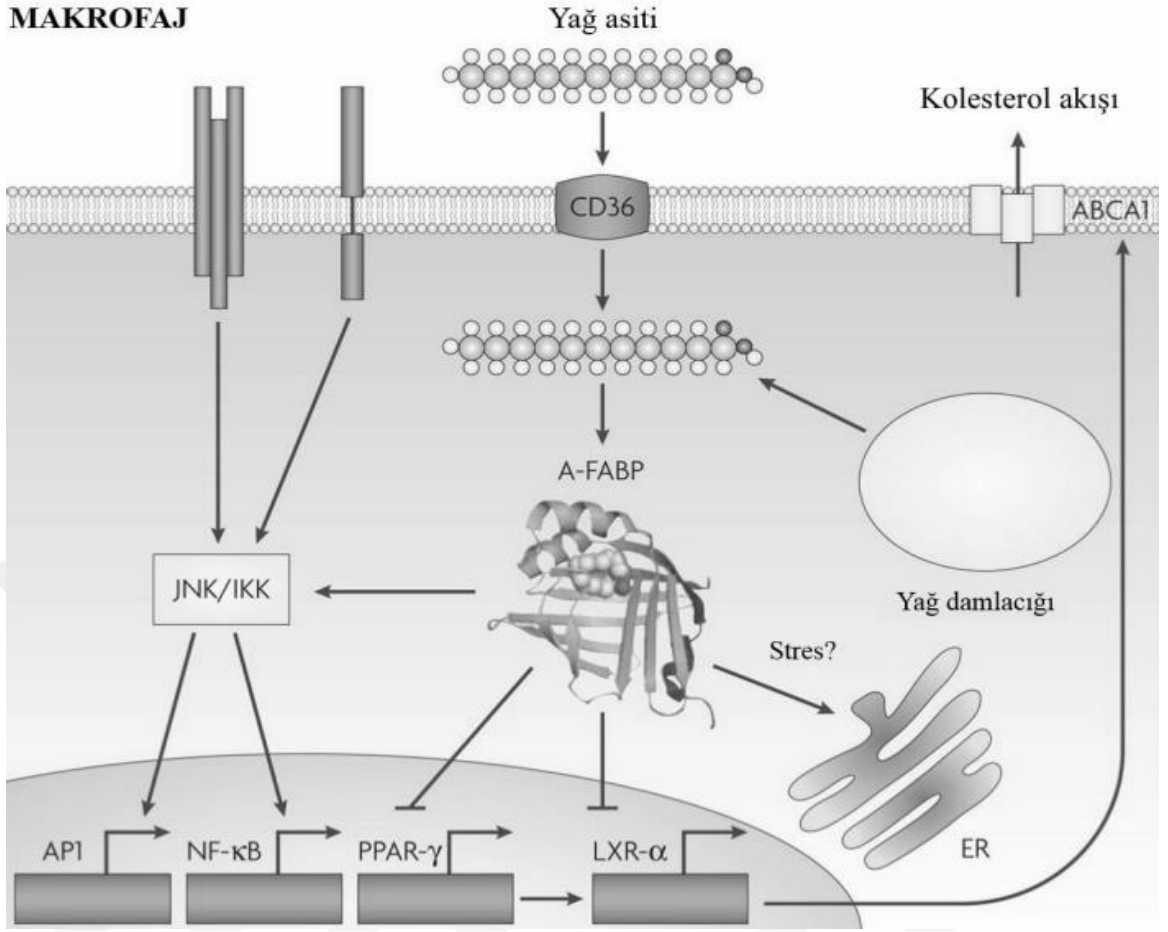


**Şekil 2.15.** FABP4'ün adipozit hücrelerindeki işlevleri (81)

TNF: Tümör nekrozis faktör, A-FABP: Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein, PPAR: Peroksizom proliferatör aktivite edici reseptör, NF: Nükleer faktör, CD36: Farklılaşma kümesi 36, ER: Endoplazmik retikulum, IRS: İnsülin reseptör substrat, HSL: Hormon sensitif lipaz, AP1: Aktivatör protein 1

Lipid metabolizmasını koordine etmenin yanı sıra FABP4, adipozit lipid hormon üretiminin düzenlenmesinde de görev alır (81, 90). FABP4 proteini makrofajlarda Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) ve Ikb Kinaz (IKK) yoluyla inflamatuvar etkisinin yanı sıra PPAR $\gamma$  baskılanmasına sebep olur. (Şekil 2.16) Fare çalışmalarında FABP4 eksikliğinde makrofajlarda pek çok proinflamatuvar sitokin (IL6, TNF $\alpha$ , MCP-1, IL1b gibi) ve enzimlerin (iNOS, COX2 gibi) üretimlerinde ve işlevlerinde azalma olduğu belirtilmiştir (81, 103).

## MAKROFAJ



**Şekil 2.16.** FABP4'ün makrofaj hücreindeki işlevleri (81)

PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör, A-FABP: Adipozit yağ asiti bağlayıcı protein, ABCA1: ATP bağlayıcı kutu proteini, JNK/IKK: cJUN N-terminal kinaz, CD36: Farklılaşma kümesi 36, AP1: Aktivatör protein 1, ER: Endoplazmik retikulum, NF: nükleer faktör

### 2.4.2. FABP4'ün Hastalıklarla İlişkisi

FABP4, lipid taşınması ve metabolizması üzerinde önemli rolleri olduğu için metabolik hastalıklarla olan ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Farelerde adipozit lipoliz etkisi FABP4 geni eksikliğinde düzelmiştir. FABP4 makrofajlarda kolesterol birikimi ve inflamatuvar sitokin üretimini düzenler (104).

Metabolik sendrom; obezite, diabetes mellitus (DM) , koroner arter hastalığı (KAH) hipertansiyon (HT), dislipidemi (HL) ve insülin direnci gibi sistemik bozuklukların oluşturduğu kompleks bir hastalıktır. FABP4'ün adipozite ve metabolik sendrom gelişiminde majör komponent olarak rol oynadığı bildirilmiştir (105). Farelerde FABP4 eksikliği aterosklerozdan önemli bir ölçüde koruyuculuk sağlar(106). FABP4'ün obezite, inflamasyon, Tip 2 Diyabet (Diabetes Mellitus), metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur (107). Deneysel çalışmalarda FABP'ların obez farelerde glukoz metabolizması ve insülin etki mekanizmasını modüle ettiği göstermiştir. Farelerde FABP4 eksikliğinde obezitenin indüklediği Tip 2 Diyabete ve insülin direncine karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir (108). FABP4 seviyeleri ve adipozit arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yağ asidi bağlayıcı protein 4 düzeyleri kadınlarda toplam vücut yağ kitlesinin fazla olmasından dolayı erkeklere oranla daha yüksek seviyelerde görülmüştür(94).

FABP4 düzeylerinin sistolik ve diastolik kardiyak disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir. Sağlıklı ve ilaç kullanmayan kişilerle yapılan bir çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu ile FABP4 düzeyleri incelenmiştir. Serum FABP4 düzeyleri, ateroskleroz kaynaklı karotid intima-media kalınlığında ilişkili bulunmuştur (109). Glomerül filtrasyonu hızı ile serum FABP4 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (110). Bu durum FABP4 eliminasyonunun temel olarak böbreklerden yapıldığını düşündürür. Son dönem böbrek yetmezliği ve hemodiyalizli hastalarla yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre FABP4 seviyeleri 20 kat yüksek bulunmuştur ve hemodiyaliz sonrası %57,2 azalma tespit edilmiştir (111).

Son çalışmalar değiştirilmiş FABP ekspresyonunun potansiyel bir karsinogenez aracı olduğu öne sürülmüştür ve FABP'lerin kanser promotörleri olarak hareket ettiğine dair artan kanıtlar vardır (91). aFABP ve aP2 olarak da bilinen FABP4'ün tümörlerde küçük miktarlarda eksprese edildiği belirtilmiştir(10, 105). Dolaşımdaki FABP4, kök hücre benzeri bir fenotip ile kanser hücrelerinin genişlemesine aracılık eder. FABP4, ekzergonik FA taşınmasını kolaylaştırarak tümörün ilerlemesini de teşvik edebilir. Ortaya çıkan kanıtlar, FABP4'ün FFA'yı bağlayabildiğini ve hızlı yumurtalık

tümörü büyümesi ve metastazı için enerji sağlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca, FABP4'ün diğer mekanizmaları kullanarak tümör ilerlemesini desteklediği gösterilmiştir. Örneğin FABP4, miyeloid-türevli lösemi hücrelerinde anormal DNA metilasyonunu artırarak, obeziteyi epigenetik değişikliklere ve lösemi tümörü ilerlemesine bağlayarak tümör baskılayıcı genleri inhibe eder. FABP4 ayrıca tümör stromasında yeni kan damarı oluşumunu artırır (3).

Son araştırmalar, adipositlerin ve makrofajların dış etkenler tarafından uyarıldığında FABP4 salgılayabildiğini ve dolaşımdaki FABP4'ün yüksek ekspresyonun makrofajlar ve adipositlerdeki biyolojik fonksiyonları nedeniyle meme kanseri alanında çok ilgi çekmiştir (3). Yapılan çalışmalarda artmış serum FABP4 seviyeleri meme kanserinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını anlamak için yapılan bir çalışmada FABP4 fonksiyonlarının kimyasal inhibisyonunun, meme kanseri hücrelerinde farklı morfolojik fenotiplere sahip apoptozla sonuçlandığını göstermiştir ve in vivo olarak tümör büyümesini etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir (112). Başka bir çalışmada, meme kanserinde serum FABP4, tümör boyutu ve nodal durum ile pozitif olarak bağlantılı olduğu bulunmuştur (9). Meme kanseri teşhisi konulan ve ayrıca bunları ER (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ile ilgili immünohistokimya (IHC) profillerine göre farklı moleküler tiplerde sınıflandırılarak yapılan bir çalışmada tümör mikroçevresinde dolaşımdaki FABP4 ve ER/PR reseptörleri arasında çift yönlü bir etkileşim olduğu ve FABP4'ün spesifik meme kanseri moleküler alt tiplerinin gelişiminde önemli bir unsur olabileceğine tespit edilmiştir (113).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler**

Çalışmamız için aşağıda yazılı olan araç-gereç ve cihazlar kullanılmıştır.

- Santrifüj (Hermle)
- Vorteks (Isolab)
- Distile su cihazı (Nüve)
- Derin dondurucu (-80 °C)
- Otomatik pipet (Eppendorf)
- Kalibratör/Kontrol (Eppendorf)
- Hemogram tüpleri (EDTA'lı tüpler-BD Vacutainer)
- Biyokimya sarı tüp
- Falcon tüp (Isolab)
- Pipet uçları (Isolab)
- Reaksiyon tüpü/Eppendorf (5ml)
- FABP4 human elisa kiti
- Asprosin human elisa kiti
- Mikro plaka okuyucu(Thermo Scientific Multiskan Go)

#### **3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması**

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Polikliniğine başvuran, meme kanseri olan aşırı kilolu ve obez kadın hastalar (n=40) ve meme kanseri olmayan aşırı kilolu ve obez kadın kontrol grubundan (grup 2, n=40) yaş, kilo ve VKİ gibi demografik özellikleri benzer, ek hastalığı olmayan (tip II DM, esansiyel HT, dislipidemi, malignite) bireylerden oluşturuldu.

Harran Üniversitesi Etik Kurulunda, Meme Kanserli Hastalarda FABP4 ve Asprosin Düzeylerinin İncelenmesi başlıklı çalışmaya ilişkin, kurulun, 21.04.2022 tarih, 06 nolu oturum ve 18 sayılı kararlar, hastalardan yazılı onam ile 2.Helsinki

deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı.

### **3.3. Plazmaların Elde Edilmesi**

Hastalardan plazma örnekleri için meme tanısı konulan bireylerden EDTAlı tüplere kan alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. Bu kan tüpleri 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bu işlemin ardından tüplerdeki süpernatant kısmı sarsılmadan yavaşça pipet yardımı ile ependorf/reaksiyon tüplerine alındı. Her hastanın plazması kendi ismi ile isimlendirilen tüplere alınmıştır. Ependorf tüpler çalışmanın yapılacağı güne kadar -80°C' de saklandı.

### **3.4. Asprosin ve FABP4 Düzeylerinin ELİSA Kit Yöntemi ile İncelenmesi**

- Tüm reaktifleri, standart solüsyonları ve örnekleri talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifleri oda sıcaklığına getirildi, tahlil oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
- Test için gerekli sayıda şerit belirlenir, Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirildi, kullanılmayan şeritler 2-8 derecede saklandı.
- Standart kuyucuğa 50 µl Standart eklendi. Not: standart kuyuya antikor eklenmez çünkü standart çözelti biyotinlenmiş antikor içermektedir.
- Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi, ardından numune kuyucuklarına 10 µl anti-Orexin A antikortu eklendi, ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Plakayı bir mühürleyici ile örtün 37 derecede 60 dakika inkübe edildi.
- Sızdırmazlık maddesi çıkarıldı ve plakayı 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucuklara her yıkama için 30 saniye ile 1 dakika arasında 0,35 ml yıkama tamponu ile ıslatıldı. Otomatik yıkama için, tüm kuyuları aspire edildi ve 5 kez yıkama tamponu ile yıkandı, kuyuları yıkama tamponu ile dolduruldu. Plaka bir kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.
- Her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyucuğa 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanmış plağı karanlıkta 37 derece de 10 dakika inkübe edildi.

- Her kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi renk hemen sarıya döndü.
- Durdurma solüsyonunu ekledikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

### **3.5. Biyokimyasal ve Hemogram Parametrelerin Analizleri**

Hasta ve kontrol grubu için ALT, AST, GGT, total kolesterol, trigliserit gibi biyokimyasal parametreler Harran Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarında bulunan Siemens Healthineers marka cihaz, WBC, NEU MCH, BASO, PCT, MCV gibi hemogram parametreler ise Harran Üniversitesi Hastanesi Laboratuvarında bulunan Alinity HQ cihazı kullanılarak ölçüldü.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk ve Kolmogorow-Smirnov testleri ile test edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterenler için Independent Samples t Test normal dağılım göstermeyenler için bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve ikiden fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren özellikler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

Çalışmamıza Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer tıp polikliniğine başvuran 40 aşırı kilolu ve obez meme kanseri kadın hasta ve 40 aşırı kilolu ve obez sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. Hastaların verdiği anamnezden ve hastane otomasyon sisteminden yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalıkları, kullanılan ilaçlar bilgileri edinildi. Asprosin ve FABP4 içinse 5cc kan alınarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında ayrıca çalıştırıldı.

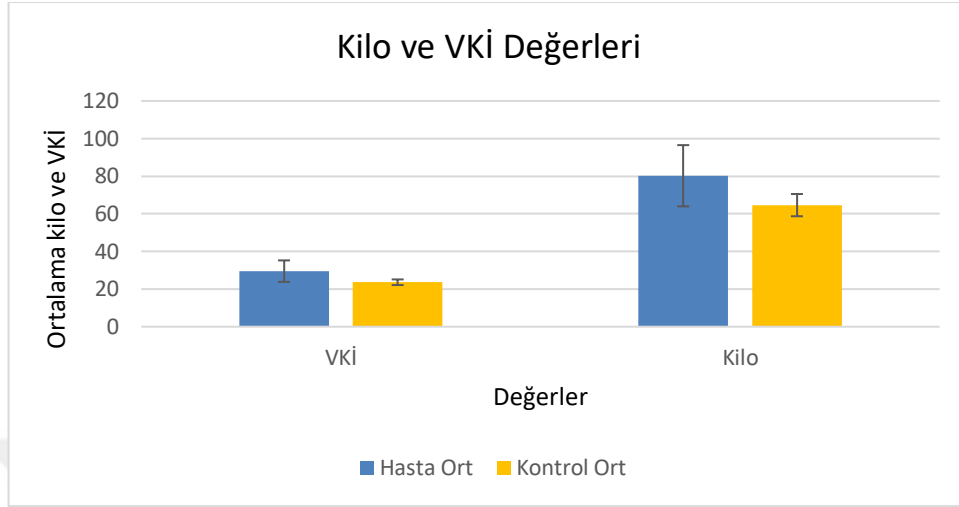
- Yapılan analiz sonuçlarına göre **Kontrol ve Hasta grupları** için ikili karşılaştırma testi sonucunda; hasta grubunda yaş ortalaması  $51,48 \pm 10,77$  kontrol grubunda yaş ortalaması  $48,38 \pm 2,59$ ; hasta grubunda boy ortalaması  $1,65 \pm 0,05$  cm, kontrol grubunda  $1,65 \pm 0,05$  cm olup istatistiksel olarak bir farka rastlanmamıştır. Hasta grubunda kilo ortalaması  $80,24 \pm 16,27$  kg, kontrol grubunda kilo ortalaması  $64,63 \pm 5,91$  kg; hasta grubunda VKİ ortalaması  $29,54 \pm 5,71$  kg/m<sup>2</sup> kontrol grubunda VKİ ortalaması  $26,78 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup> bulundu. Kilo ve VKİ ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır (**p<0,001**) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin istatistiksel analizi

	Hasta			Kontrol			p <sup>a</sup>
	Min	Max	Ort±SS	Min	Max	Ort±SS	
<b>Yaş</b>	32	75	$51,48 \pm 10,77$	45	54	$48,38 \pm 2,59$	0,056
<b>Kilo</b>	52	130	$80,24 \pm 16,27$	55	75	$64,63 \pm 5,91$	<b>0,001**</b>
<b>Boy</b>	1,55	1,78	$1,65 \pm 0,05$	1,55	1,75	$1,65 \pm 0,05$	0,590
<b>VKİ</b>	18,87	47,18	$29,54 \pm 5,71$	20,34	28,37	$26,78 \pm 1,5$	<b>0,001**</b>

a. Mann-Whitney U Test \* p<0,05, \*\*p<0,001 Hasta (n=40), Kontrol (n=40)

Hasta grubunda kontrol grubuna göre kilo ve VKİ değerleri daha yüksek bulunmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Demografik verilerin ortalama ve standart sapma grafiği

#### 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma FABP4 ve Asprosin Düzeylerinin Karşılaştırılması

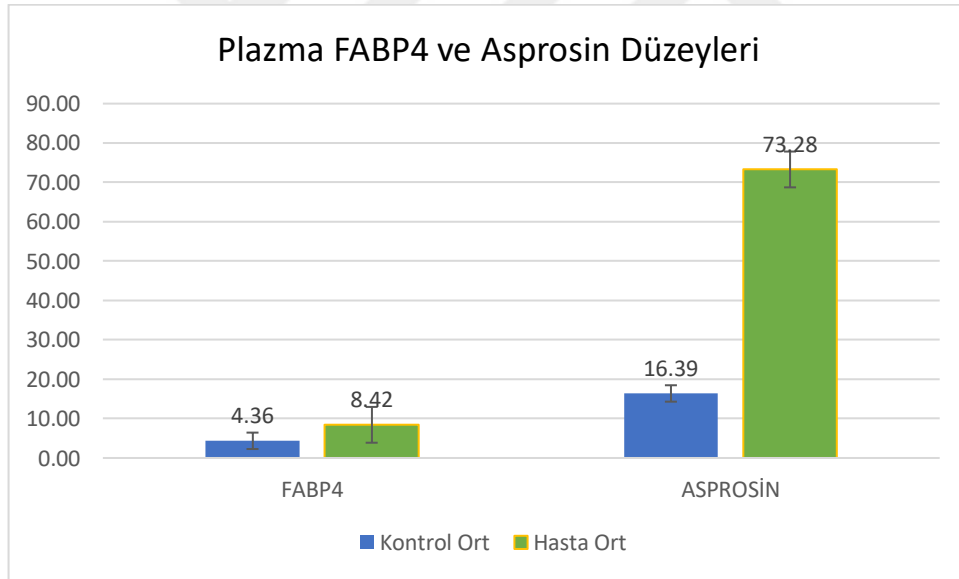
Yapılan analiz sonuçlarına göre **Kontrol ve Hasta grupları** için ikili karşılaştırma testi sonucunda; plazma FABP4 düzeylerinin ortalama değerleri hasta grubunda  $8,42 \pm 4,54$  ng/mL ve kontrol grubunda  $4,35 \pm 2,05$  ng/mL bulundu. Plazma Asprosin düzeyleri ortalama değerleri hasta grubunda  $73,28 \pm 37,10$  ng/mL ve kontrol grubunda  $16,38 \pm 4,84$  ng/mL bulundu. Hasta grubunda FABP4 ve Asprosin ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarının asprosin ve FABP4 istatistiksel analizi

	KONTROL			HASTA			p <sup>a</sup>
	Min	Max	ORT±SD	Min	Max	ORT±SD	
<b>FABP4</b>	1,591	9,216	4,35±2,05	2,036	15,462	8,42±4,54	<b>0,001**&lt;</b>
<b>ASPROSİN</b>	7,08	29,314	16,38±4,84	17,648	128,784	73,28±37,10	<b>0,001**&lt;</b>

a. Mann-Whitney U Test \* p<0,05, \*\*p<0,001 Hasta (n=40), Kontrol (n=40)

FABP4 değeri hasta sonuçları kontrol grubu sonuçlarına göre yaklaşık olarak iki kat artış göstermiştir. Asprosin değeri hasta sonuçları kontrol grubunu sonuçlarına göre yaklaşık olarak dört buçuk kat artmıştır ( Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** FABP4 ve asprosin sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği

### 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Hemogram Değerlerinin İncelenmesi

- Yapılan analiz sonuçlarına göre **Kontrol ve Hasta grupları** için ikili karşılaştırma testi sonucunda; WBC, NEU, BASO, MCV, MCH, MPV ve PCT ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ( $p < 0,001$ -  $p < 0,05$ ) (Tablo 4.3).

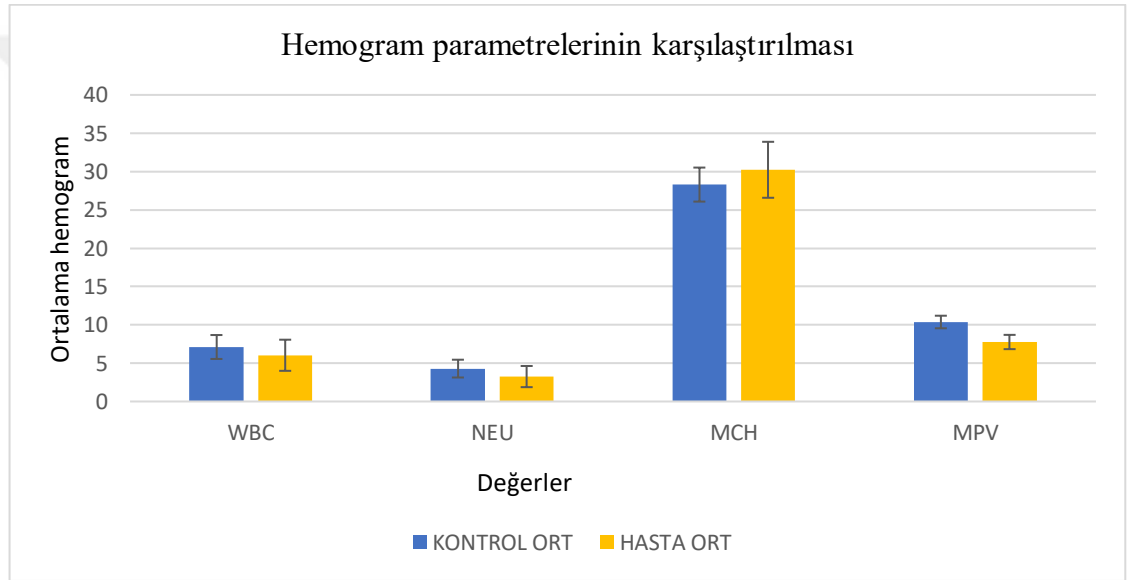
**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol gruplarının hemogram istatistiksel analizi

	KONTROL			HASTA			p
	Min	Max	SD	Min	Max	SD	
<b>WBC (10e3/ul)</b>	4,11	10	7,11 ± 1,56	2,37	9,22	6,03 ± 2,03	<b>0,039*</b>
<b>WVF (10e3/ul)</b>	0,57	1	0,97 ± 0,08	0,57	1	0,97 ± 0,08	0,805
<b>NEU (10e3/ul)</b>	2,32	6,75	4,29 ± 1,16	0,95	6,66	3,25 ± 1,38	<b>0,003*</b>
<b>LYM (10e3/ul)</b>	1,21	4,64	2,25 ± 0,71	0,84	4,48	2,03 ± 0,85	0,145
<b>MONO (10e3/ul)</b>	0,3	0,92	0,54 ± 0,14	0,02	0,79	0,48 ± 0,19	0,306
<b>EOS (10e3/ul)</b>	0	0,72	0,17 ± 0,04	0,02	0,5	0,15 ± 0,014	0,119
<b>BASO (10e3/ul)</b>	0	0,47	0,06 ± 0,02	0	0,11	0,03 ± 0,01	<b>0,008*</b>
<b>%N</b>	39,6	71,4	57,9 ± 6,88	27,8	75	53,98 ± 10,21	0,061
<b>%L</b>	18,4	52,7	31,19 ± 7,11	14,4	58,8	34,23 ± 9,92	0,114
<b>%M</b>	4,4	12,2	7,63 ± 1,92	4,68	14,9	8,33 ± 2,05	0,168
<b>%E</b>	0,04	4,79	2,16 ± 1,06	0,39	7,36	2,36 ± 1,86	0,586
<b>%B</b>	0,1	528	17,12 ± 6,23	0	1,47	0,52 ± 0,12	0,078
<b>%IG (10e3/ul)</b>	0	1,73	0,55 ± 0,61	0	1,73	0,54 ± 0,16	1,000
<b>NRBC (10e6/ul)</b>	3,71	5,17	4,55 ± 0,33	3,09	6,44	4,36 ± 0,65	0,065
<b>HGB (g/dL)</b>	10	15,1	12,86 ± 1,31	9,3	16,2	12,89 ± 1,56	0,969
<b>HCT (%)</b>	30,3	46,8	39,25 ± 4,06	28	50,7	39,38 ± 5,27	0,890
<b>MCV (fL)</b>	65,4	96,4	86,38 ± 6,82	69,3	117	92,78 ± 10,69	<b>0,004*</b>
<b>MCH (pg)</b>	21,7	31,7	28,3 ± 2,22	21,6	37,9	30,23 ± 3,65	<b>0,006*</b>
<b>MCHC (g/dL)</b>	31,3	34,2	32,76 ± 0,65	30,3	35,6	32,62 ± 1,22	0,618
<b>RDW (%)</b>	11,6	17,4	13,42 ± 1,46	11,5	17,8	14 ± 1,62	0,140
<b>%MIC</b>	0,48	23,8	3,07 ± 1,59	0,48	23,8	2,99 ± 1,54	0,839
<b>%MAC</b>	0,05	45,1	5,84 ± 2,73	0,05	45,1	5,74 ± 2,58	0,969
<b>%HPO</b>	0,17	14,1	2,44 ± 1,08	0,17	14,1	2,39 ± 1,05	0,969
<b>%HPR</b>	0,02	1,56	0,2 ± 0,32	0,02	1,56	0,2 ± 0,01	0,859
<b>HDW (%)</b>	4,5	10,8	6,38 ± 1,64	4,5	10,8	6,35 ± 1,63	0,948
<b>CHCM (g/dL)</b>	30,9	36,7	34,12 ± 1,48	30,9	36,7	34,11 ± 1,45	0,963
<b>Chgb (g/dL)</b>	9,68	17	13,65 ± 1,91	9,68	17	13,66 ± 1,88	1,000
<b>PLT (10e3/ul)</b>	143,8	442	261,18 ± 65,77	2,46	424	247,5 ± 78,15	0,546

<b>MPV (fL)</b>	7,98	12,2	10,37 ± 0,82	6,27	9,71	7,76 ± 0,93	<b>0,001**</b>
<b>PDW 10(GSD)</b>	11,8	20,08	13,36 ± 1,4	11,3	16,4	13,38 ± 0,9	0,245
<b>PCT(%)</b>	0,11	0,4	0,27 ± 0,06	0	0,29	0,19 ± 0,06	<b>0,001**</b>

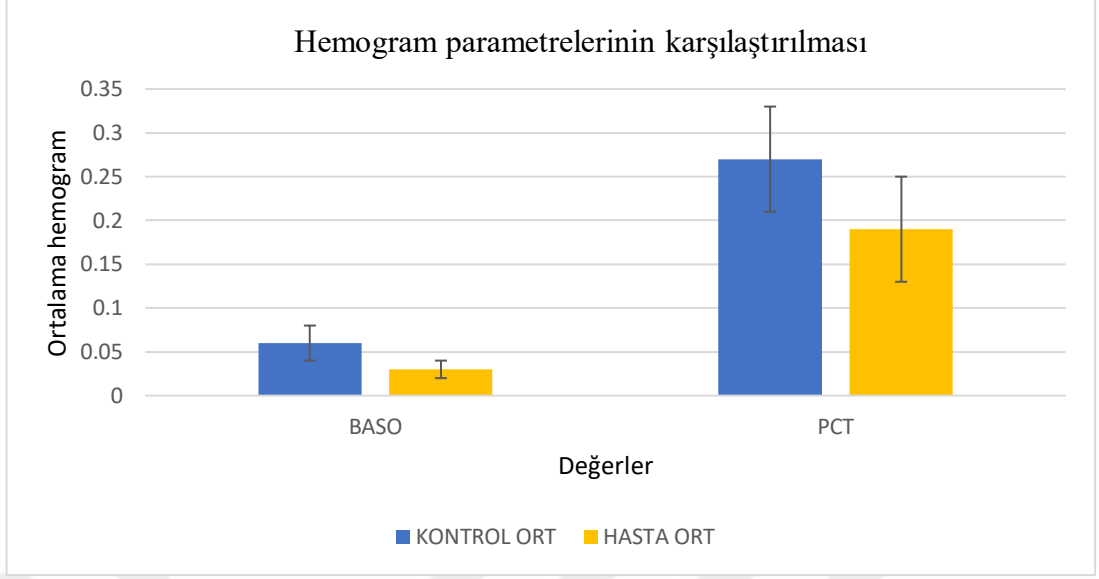
a. Mann-Whitney U Test \* p<0,05, \*\*p<0,001 Hasta (n=40), Kontrol (n=40)

WBC, NEU ve MPV değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde iken MCH değeri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Şekil 4.4).



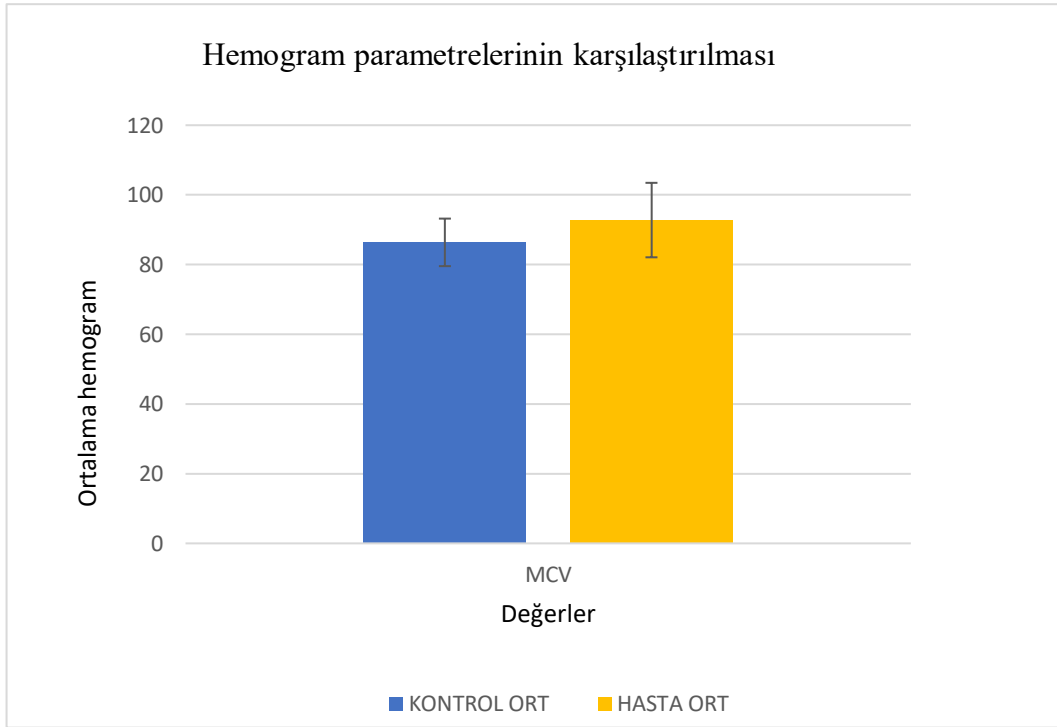
Şekil 4.3. Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği

BASO ve PCT değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (Şekil 4.5).



**Şekil 4.4.** Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği

MCV değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (Şekil 4.6).



**Şekil 4.5.** Hemogram sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği

#### 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerinin İncelenmesi

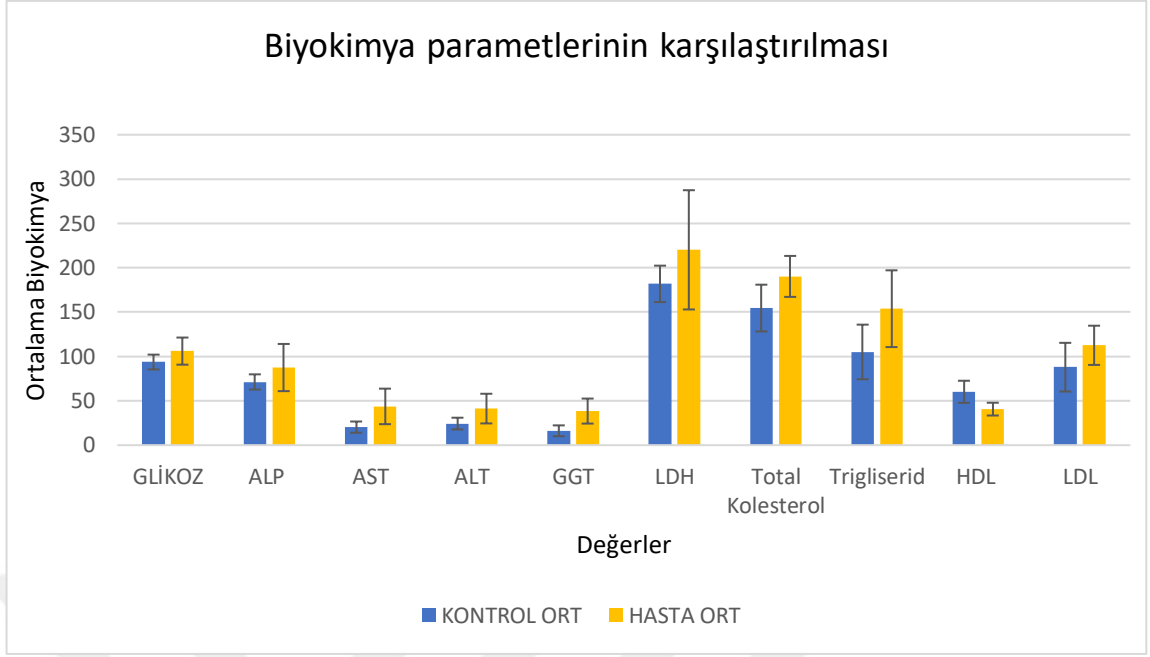
Yapılan analiz sonuçlarına göre **Kontrol ve Hasta grupları** için ikili karşılaştırma testi sonucunda; Glikoz, ALP, AST, ALT, GGT, LDH, Total kolesterol, HDL, LDL ölçümlerinin ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin istatistiksel analizi

	KONTROL			HASTA			p <sup>a</sup>
	Min	Max	ORT±SD	Min	Max	ORT±SD	
GLİKOZ (mg/dL)	78	116	93,73 ± 8,36	80	144	106,03 ± 15,3	<b>0,001**</b>
ALP ( U/L)	52	88	71,3 ± 8,56	31	165	87,5 ± 26,61	<b>0,001**</b>
AST (U/L)	14	45	20,33 ± 6,35	17	85	43,7 ± 20,03	<b>0,001**</b>
ALT (U/L)	13	39	24,33 ± 6,6	18	89	41,23 ± 16,72	<b>0,001**</b>
GGT (U/L)	10	33	16,2 ± 6,12	15	74	38,43 ± 14,12	<b>0,001**</b>
LDH (U/L)	154	255	181,87 ± 20,53	153	510	220,23± 67,22	<b>0,001**</b>
Total Kolesterol(mg/dL)	104	200	154,6 ± 26,36	145	240	190,27± 23,11	<b>0,001**</b>
Trigliserid (mg/dL)	36	150	105,1 ± 30,8	92	284	153,87 ± 43,27	<b>0,001**</b>
HDL (mg/dL)	42,054	80,951	60,2 ± 12,44	25,113	52,364	40,64 ± 7,21	<b>0,001**</b>
LDL(mg/dL)	45,866	177,069	87,94 ± 27,45	68,195	147,026	112,58 ± 22,1	<b>0,001**</b>
Albumin(g/dL)	3,4	4,9	4,23 ± 0,42	3,1	4,8	4,08 ± 0,48	0,272
Kreatinin(mg/dL)	0,23	1,41	0,7 ± 0,22	0,53	0,96	0,75 ± 0,14	0,110

a. Mann-Whitney U Test \* p<0,05, \*\*p<0,001 Hasta (n=40), Kontrol (n=40)

Hasta grubunda Glikoz, ALP, AST, ALT, GGT, LDH, Total kolesterol, LDLdeğerleri kontrol grubuna göre yüksek düzeyde, HDL değerinin ise daha düşük düzeyde olduğu saptandı (Şekil 4.7 ).



**Şekil 4.6.** Biyokimya sonuçlarının ortalama ve standart sapma grafiği

#### 4.5. FABP4'ün Biyokimya ve Hemogram Parametleri ile Korelasyon İncelenmesi

FABP4 ile Biyokimya değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** FABP4 ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi

	FABP4	Glikoz	ALP	AST	ALT	GGT
<b>FABP4</b>	<b>r</b>	1	-,362	-0,284	-0,317	-0,111
	<b>p</b>		0,060	0,129	0,088	0,558
						0,828

FABP4 ile kan yağları değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre; FABP4 ile HDL arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır ( Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** FABP4 ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi

		<b>FABP4</b>	<b>LDH</b>	<b>Total Kolesterol</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
<b>FABP4</b>	<b>r</b>	1	-0,049	0,003	-0,044	<b>0,372*</b>	-0,096
	<b>p</b>		0,798	0,988	0,819	0,043	0,614

FABP4 ile hemogram değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** FABP4 ile hemogram değerlerinin korelasyon analizi

		<b>FABP4</b>	<b>WBC</b>	<b>NEU</b>	<b>BASO</b>	<b>MCV</b>	<b>MCH</b>	<b>PCT</b>	<b>MPV</b>
<b>FABP4</b>	<b>r</b>	1	-0,212	-0,225	0,030	0,123	0,173	-0,237	0,353
	<b>p</b>		0,245	0,224	0,873	0,502	0,344	0,191	0,057

#### **4.6. Asprosinin Biyokimya ve Hemogram Parametleri ile Korelasyon İncelenmesi**

Asprosin ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Asprosin ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi

		<b>Asprosin</b>	<b>Glikoz</b>	<b>ALP</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>GGT</b>
<b>ASPROSİN</b>	<b>r</b>	1	0,219	0,123	-0,260	0,038	0,213
	<b>p</b>		0,245	0,516	0,165	0,842	0,258

Asprosin ile kan yağları değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Asprosin ile biyokimya değerlerinin korelasyon analizi

		<b>Asprosin</b>	<b>LDH</b>	<b>Total Kolesterol</b>	<b>Trigliserid</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
<b>ASPROSİN</b>	r	1	0,1961	-0,0252	-0,0314	0,1101	-0,1915
	p		0,2990	0,8950	0,8693	0,5624	0,3106

Asprosin ile hemogram değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Asprosin ile hemogram değerlerinin korelasyon analizi

		<b>ASPROSİN</b>	<b>WBC</b>	<b>NEU</b>	<b>BASO</b>	<b>MCV</b>	<b>MCH</b>	<b>PCT</b>	<b>MPV</b>
<b>ASPROSİN</b>	r	1	-0,102	-0,075	-0,282	0,057	0,030	-0,029	0,075
	p		0,578	0,688	0,118	0,757	0,871	0,874	0,682

#### 4.7. FABP4 ve Asprosin İlişkisi

FABP4 ile Asprosin değerleri arasında korelasyon analizine göre; FABP4 ile Asprosin arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Asprosin ve FABP4 korelasyon analizi

		<b>FABP4</b>	<b>ASPROSİN</b>
<b>FABP4</b>	r	1	<b>0,431**</b>
	p		0,001

#### 4.8. Asprosin ve FABP4'n Kilo ve Vücut Kitle İndeksi ile Korelasyon Analizi

Asprosin ile kilo ve VKİ değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna göre orta düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Asprosin ile kilo ve VKİ korelasyon analizi

		<b>Kilo</b>	<b>VKİ</b>
<b>ASPROSİN</b>	<b>r</b>	<b>0,536**</b>	<b>0,624**</b>
	<b>p</b>	0,001	0,001

FABP4 ile kilo ve VKİ değerlerinin korelasyon analizinin sonucuna anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** FABP4 ile kilo ve VKİ korelasyon analizi

		<b>Kilo</b>	<b>VKİ</b>
<b>FABP4</b>	<b>r</b>	0,168	0,156
	<b>p</b>	0,182	0,216

## 5. TARTIŞMA

Meme kanseri epitelyal hücrelerden köken alan memedeki duktus ve lobüllerde gelişen anormal ve kontrolsüz hücre proliferasyonudur. Meme kanseri çevresel, genetik, hormonal, fizyolojik ve sosyobiyojik faktörlere bağlı olarak gelişebilmektedir (114). İnsidansında artış olmasına rağmen mortalite hızında son yirmi yıl içerisinde düşüş görülmüştür(115). Bu düşme mamografi taramaları, radyoterapi, cerrahi operasyon ve adjuvan kemoterapi tedavi yöntemlerinin kullanılma sıklığındaki artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Başarılı klinik bir tedavi için meme kanserinin erken evrelerde tespiti çok önemlidir. Fakat meme kanseri olgularını sağlıklı bireylerden güvenilir ve doğru bir şekilde ayırmak için biyomarker'lerden yoksundur. Meme kanseri teşhisinde kullanılacak mevcut plazma/ serum biyomarker'lar şu anda bulunmamaktadır. Tanı ve prognoz için sadece birkaç biyomarker (ER, PR ve HER-2 / neu) fayda sağlamaktadır. Bundan dolayı meme kanserinde yeni biyomarker'lara çok fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Proteomik yaklaşım, serum biyomarker'ları için umut veren çalışmalardan biridir. Daha öncesinde tanımlanan protein biyomarker'larının meme kanseri erken teşhisi için fayda sağlamasına rağmen yeterli duyarlılık ve özgüllüğü olmadığından dolayı yeni protein biyomarker'lerin keşfedilmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir (116). Son yıllarda FABP4 ve asprosin proteinleri metabolik sendrom, insülin direnci, diabetes mellitus, ateroskleroz, hipertansiyon ve kanser gibi çoğu hastalığın tanı ve patogenizinde araştırılan adipokinlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada, meme kanserinin erken prognozu için protein olarak; FABP4 ve asprosinin meme kanserli hasta ve kontrol serumlarındaki konsantrasyon değerleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen verilerin anlamlılık seviyesine bakmak için hasta serumlarında FABP4 ve asprosinde meydana gelen modifikasyonlar sağlıklı kontrol serumları ile karşılaştırıldı.

Yağ asidi bağlayıcı proteinler hücrelerde lipid transportunda görev alırlar (81). FABP4 olgun adiposit ve makrofajlardan eksprese edilip dolaşıma katılan küçük lipid bağlayıcı sitoplazmik bir proteindir (94). FABP4'ün biyolojik rolü lipid metabolizması,

obezite, inflamasyon, metabolik sendrom insülin direnci ile ilişkilidir (107). FABP4 geni eksik farelerde genetik veya diyete bağlı obezite durumunda hiperinsülinemi ve insülin direncinin azaldığı tespit edilmiştir (108). Çeşitli çalışmalarda FABP4 kanser hücresi büyümesi ve metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Prostat ve ürotelial kanser gelişiminde FABP4'ün etkili olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur(117, 118). Prostat kanserlerinde FABP4'ün anti-apoptotik olduğu gösterilmiştir (117). Mesane tümörlerinde, FABP4 ekspresyonunun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili tespit edilmiştir (119). Bu verilere rağmen meme kanseri ve FABP4 ile ilişkisi hakkında çok az şey bilinmektedir ve hala tartışılmaktadır. Hancke ve ark.'nın 2009 yılında 159 meme kanseri ve 41 benign lezyonu olan hastada yaptıkları çalışmada, serum FABP4 seviyelerinin yüksekliği meme kanseri gelişimi ve meme kanseri prognozu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca serum FABP4 düzeylerindeki artış ile yüksek evre, tümör gradesi ve lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (120). Dimitris ve ark.'larının 2021 yılında 53'ü meme kanseri tanısı almış ve 20 kontrol grubu olarak toplam 73 kadında FABP4'ün serum seviyeleri ölçülerek meme kanseri ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için hastalar ve kontroller arasında protein seviyelerinde meydana gelen farklılıklar değerlendirildi. Araştırma sonuçlarına göre, meme kanseri vakalarında serum FABP4 konsantrasyonunun sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür(113). Çalışmamızda FABP4'ün meme kanserinde rolü incelendi. Çalışmada sonucumuza göre plazma FABP4 düzeylerinin ortalama değerleri hasta grubunda  $8,42 \pm 4,54$  ng/dL ve ve kontrol grubunda  $4,35 \pm 2,05$  ng/mL bulundu. Hastalara ait plazma örneklerinde, kontrole göre FABP4 konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulundu( $p < 0,001$ ).

FABP4 lipit metabolizmasında görev alması nedeniyle, lipit profili değişikliklerinde rol oynayabilir. Çeşitli çalışmalarda FABP4 ve plazma lipidleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır (121). Sidika ve ark.'larının serum yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4)'ün, serbest yağ asitleri ile ilişkisine bakmak için yaptığı bir çalışmada FABP4 düzeylerinin hiçbir plazma lipidleri/lipoproteinleri (trigliserit, kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol) ile ilişkili olmadığını tespit etmiştir (122). Cabre ve arkadaşlarının FABP4'ün tip 2 diyabetik deneklerde lipit profili üzerindeki etkisini değerlendirmek için yaptığı çalışmada 169 tip 2 diyabetik hasta ve 105 kontrolde lipit profili analiz edildi. Tip 2 diyabetli deneklerde FABP4 seviyeleri

plazma trigliseritleri, LDL kolesterol ve HDL-kolesterol ile ters korelasyon göstermiştir (121). Yaptığımız çalışmada ise plazma FABP4 seviyesi ile lipid profili korelasyon analizinin sonucuna göre; sadece FABP4 ile HDL arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuş olup trigliserid, total kolesterol, LDL- kolesterol arasında bir ilişki bulunamadı.

Asprosin, siklik adenzin monofosfat (cAMP)'ı ikinci haberci olarak kullanan ve G protein-cAMP- protein kinaz (PKA) yolağını aktive ederek hepatik glikoz üretimini uyaran ve dolaşıma hızlı bir şekilde glikoz salınmasına sağlayan ve özellikle beyaz yağ dokusundan salınan bir adipokindir (16). İnsülin direnci ile ilişkisi asprosinin bir diğer özelliğidir. Araştırmalar sonucunda asprosinin açlık sırasında karaciğerdeki glikoz ve insülin üretimi ile bağlantılı olduğu ve asprosin yüksekliğinin insülin direnci oluşumunda patolojik bir risk faktörü olduğu tespit edilmiş olup bununda diyabet gelişimine zemin hazırladığı belirtilmiştir (12,16). İnsülin direncine bağlı insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) uyarılabilir (16). Birçok çalışmada IGF-1'in solid tümörlerde görev aldığı ve tümör dokusunun malignitesi derecesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (123). Ek olarak IGF-1'in çeşitli kanserlerin oluşmasına ve metastazına neden olduğu bilinmektedir (124). Ayrıca insülin direncinde tip 2 diyabetes mellitus, kardiovasküler hastalıklar, kolon, rektum, özofagus, safra kesesi ve pankreas kanserleri gibi birçok patolojik durumun moleküler patogenezinde etkin bir rolünün olduğu belirtilmiştir (125). Ayrıca asprosin düzeylerinde artış proinflamatuvar sitokin salımına neden olabilir. Oksidan-antioksidan dengenin bozulması sonucunda sistemik inflamasyona ve kanser oluşumunda kilit rolü olan nükleer faktör  $\kappa$ B'yi aktive eder (126). Yapılan çalışmalarda kanserlerde plazma asprosin seviyeleriyle ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Du ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastrit ve mide kanseri hastalarında asprosin seviyelerinde belirgin bir farklılık bulunmadığını ek olarak mide kanseri ameliyatı öncesi ve sonrasında asprosin seviyelerinde belirgin bir fark bulunmadığını saptamışlardır (78). Buna karşılık, başka bir çalışmada, erken (I ve II) ve geç (III ve IV) yumurtalık kanseri evrelerine göre gruplandırıldığında ASP seviyelerinde evreye özgü bir fark olmadığı bulunmuş; ancak tüm histolojik alt tiplerde anormal şekilde ifade edilmiştir (20). Kocaman ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada malign mezotelyoma kanseri hastalarından dokular alınarak immünohistokimyasal yöntemle incelenmiş. Sonuçlara bakıldığında bu hastaların asprosin seviyelerinin

belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüzden asprosinin malign mezotelyoma hastalığının teşhis ve tedavisinde etkili bir rolü olduğu raporlanmıştır (126). Son çalışmalar, asprosin seviyelerindeki değişikliklerin meme kanseri gelişimi için de önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Gülsüm ve ark.'ları 2022 yılında meme kanserinde asprosin immünoreaktivitesini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada 20 normal meme dokusuna ek olarak 60 invaziv duktal meme kanseri vakası (her biri Derece 1, 2 ve 3'ten 20 vaka) incelendi. Çalışmaya dahil edilen tüm gruplar arasında asprosin immünoreaktivitesinde anlamlı bir fark vardı. Derece 1, 2 ve 3 olan kanser dokuları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Asprosin immünoreaktivitesinde önemli bir artış gösterdiği; ancak Grade 1, 2 ve 3 ile kanser dokuları arasında anlamlı bir fark görülmediği tespit edilmiştir (20). Mesut ve ark.'ları 2023 yılında meme kanserli bireylerde serum asprosin düzeylerini incelemek için 40 meme kanseri ve 40 sağlıklı kadınlı yaptığı çalışmada hasta grubundaki asprosin düzeylerinin sağlıklı gruptan önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür ve yüksek asprosin seviyeleri artmış meme kanseri riskinin bir göstergesi olabileceği saptanmıştır (17). Asprosinin meme kanserine etkisini anlamak amacıyla yaptığımız çalışmada plazma asprosin düzeylerinin ortalama değerleri hasta grubunda  $73,28 \pm 37,10$  ng/mL ve kontrol grubunda  $16,38 \pm 4,84$  ng/mL bulundu. Hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Asprosin esas olarak beyaz yağ dokuları tarafından salgılanan bir peptid hormon olduğu için çeşitli çalışmalarda asprosin ve lipid profili değişiklikleri incelenmiştir. Du ve ark.'nın gastrit ve mide kanseri hastalarında yaptığı çalışma ile Mesut ve ark.'larının meme kanserli bireylerle yaptığı çalışmada asprosin ve glikoz, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamamıştır (17,78). Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda asprosin ve glikoz, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol arasında bir ilişki bulunamadı. Ayrıca çalışmamızda hasta ve kontrol grubu biyokimya ve hemogram parametreleri karşılaştırma sonucuna göre hasta grubunda glikoz, AST, ALT, ALP, GGT, LDH gibi parametrelerin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hemogram parametrelerinde ise hasta grubunda WBC, NEU, BASO, MPV, PCT gibi değerlerin daha düşük; MCH ve MCV gibi değerlerin ise daha yüksek olduğu bulundu.

Literatüre bakıldığında birçok çalışma FABP4 ve asprosin konsantrasyonundaki değişikliklerin veya anormalliklerin kanser, diyabet, PCOS, hipertansiyon ve

kardiovasküler gibi birçok farklı hastalığın oluşmasında temel bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu nedenle FABP4 ve asprosin birçok hastalık üzerinde yapılacak çalışmalara ilgi gösterilmesi tercih edilir, bu hastalıkların tüm olası yönlerini içeren geniş kapsamlı bir hastalık çalışmasına dayanarak FABP4 ve asprosinin meme kanserinde tespitinde büyük bir rol oynadığını ve hastalığın ilerlemesini ve derecelerini takip etmede faydalı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca meme kanserinin tanı ve tedavisindeki rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, Asprosin ve FABP4'ün meme kanserinde plazma düzeylerinin arttığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca elde edilen verilere göre hastalığın tanısı, tedavi planı ve prognozunda birer biyobelirteç olabileceği görülmüştür. Yaptığımız bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını ve meme kanserinde asprosin ve FABP4 ilişkisinin aydınlatılması açısından önem taşıdığını düşünüyoruz. Elde etmiş olduğumuz sonuçların sonraki çalışmalarla desteklenmesini öneriyoruz. Daha büyük popülasyonlarda yapılacak yeni çalışmalarla başta meme kanseri olmak üzere birçok kanser türünün tanı ve tedavisinde daha net ve yol gösterici bilgiler elde edilebileceği konusunda ümit vaad etmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Arslan Ates E, Türkyılmaz A, Alavanda C, Yıldırım O, Güney A. Multigene Panel Testing in Turkish Hereditary Cancer Syndrome Patients. *Medeniyet Medical Journal* 2022 Jun; 37(2): 150–158.
2. DSÖ, (2022). Url: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim Tarihi: 15.06.2023).
3. Zeng J, Sauter ER, Li B. FABP4: a new player in obesity-associated breast cancer. *Trends in molecular medicine* 2020 May;26(5):437-440.
4. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Young JL. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The lancet oncology* 2008 Aug;9(8):730-56.
5. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *Journal of the American Academy of Pas* 2019 Oct;32(10):13-17.
6. Park M, Kim D, Ko S, Kim A, Mo K, Yoon H. Breast cancer metastasis: Mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Jun; 23(12): 6806.
7. Storch J, Corsico B. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annual review of nutrition* 2008; 28: 73-95.
8. Furuhashi, M. Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2019 Mar 1;26(3):216-232.
9. Sun N, Zhao X. Therapeutic implications of FABP4 in cancer: an emerging target to tackle cancer. *Frontiers in Pharmacology* 2022 Jul 11;13:948610.
10. Guaita-Esteruelas S, Saavedra-García P, Bosquet A, Borràs J, Girona J, Amiliano K, Gumà, J. Adipose-Derived Fatty Acid-Binding Proteins Plasma Concentrations Are Increased in Breast Cancer Patients. *The Oncologist* 2017 Nov;22(11):1309-1315.
11. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Molecular and cellular endocrinology* 2019 Apr 15;486:96-104.

12. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, Chopra AR. (2017). Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nature medicine* 2017 Dec;23(12):1444-1453.
13. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, Sun Y . Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life sciences* 2019 Aug 15;231:116554.
14. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, Jeong JH. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *Journal of cellular physiology* 2019 Nov;234(11):20888-20899.
15. Feng J, Yang Y, Pei H. (2018). GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72(16S): C2-C2.
16. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, Chopra AR. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016 Apr 21;165(3):566-79.
17. Yur M, Ozcan S, Yıldırım N, Özdede MR, Ozcan M. A Novel Adipokine, Asprosin, may be a serum biomarker for breast cancer diagnosis March 16th, 2023
18. Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging* 2011; 3: 304–310.
19. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediat Inflan* 2018; 20: 2015–2017.
20. Akkus G, Koyuturk LC, Yilmaz M, Hancer S, Ozercan IH, Kuloglu T. Asprosin and meteorin-like protein immunoreactivity in invasive ductal breast carcinoma stages. *Tissue and Cell* 2022 Aug;77:101855.
21. Çelik F, Şimşek S. Parasite and Cancer Relationship. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2022;46(2):150-62.
22. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000 Jan 07;100(1):57-70.
23. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 Mar 04;144(5):646-74.
24. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006 Nov 17;127(4):679-95.

25. Tabassum DP, Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village. *Nature Reviews Cancer* 2015 Aug;15(8):473-83.
26. Kanwal S. Effect of O-GlcNAcylation on tamoxifen sensitivity in breast cancer derived MCF-7 cells. Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V,2013.
27. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery* 2022 Jan;12(1):31-46.
28. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021 May;71(3):209-249.
29. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017; s.49. URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>
30. Sağlık Bakanlığı Kanser Kontrol Programı 2021, s.10. URL:[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/2021\\_Kanser\\_Kontrol\\_Programi\\_/17.Agustos\\_2021\\_Kanser\\_Kontrol\\_Programi\\_versiyon-1.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/2021_Kanser_Kontrol_Programi_/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf)
31. Judasz E, Lisiak N, Kopczyński P, Taube M ve Rubiś B. The Role of Telomerase in Breast Cancer's Response to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(21): 12844.
32. Aydınтуğ S. Meme kanserinde erken tanı. *Sted* 2004; 13(6): 226-229.
33. Tünel M, Vural A, Evlice YE, Tamam L. Psychiatric problems in patients with breast cancer. *Archives Medical Review Journal* 2012; 21(3): 189-219.
34. İlaç, Eczacılık, Sağlık Bilim ve Teknolojileri Vakfı."Meme Kanseri Türlerinden; İnvaziv Duktal Karsinom (IDC) ve İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)'Ların Birbirinden Ayırt Edilmesinde Biyoinformatik Analizlerin Yeri ve Önemi".30.06.2023  
URL: <https://ivekakademi.org/blog/meme-kanseri-turlerinden-invaziv-duktal-karsinom-idc-ve-invaziv-lobuler-karsinom-ilclarin-birbirinden-ayirt-edilmesinde-biyoinformatik-analizlerin-yeri-ve-onemi/>
35. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a diagnosis of ductal carcinoma In situ with death from breast cancer. *JAMA Netw Open*. 16 Sep 2020.
36. Denizgil T, Sönmez İ. Meme kanseri nedeni ile meme koruyucu cerrahi geçirmiş kadınlarla mastektomi operasyonu geçirmiş kadınlar arasında benlik saygısı, beden algısı, cinsel doyum ve cinsel yaşantıların karşılaştırılması. 2015 Eylül; In *Yeni Symposium* (Vol. 53, No. 3, pp. 17-25).

37. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatric blood & cancer* 2008; 65(12): 27397.
38. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *The British Journal of Radiology* 2022; 95(1130): 20211033.
39. Majeed, W., Aslam, B., Javed, I., Khaliq, T., Muhammad, F., Ali, A. and Raza, A. (2014). Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15(8), 3353-3358.
40. Yılmaz M, Seki Z, Gürler H, Çifçi ES. Bir üniversitede çalışan kadınların meme kanseri risk faktörleri yönünden incelenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi* 2010; 3(2): 65-71. URL: <http://www.deuhyoedergi.org/>
41. Özmen V. (Editör) Meme Hastalıkları Kitabı. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF). 2012
42. Demirkazık FB. Yüksek Riskli Kadınlara Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? *Türk Radyoloji Seminerleri* 2014;2:206-16.
43. Welch H.G, Prorok P.C, O'Malley A.J, Kramer B.S. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness *N Engl J Med* 2016 375;1438-47.
44. Monticciolo DL, Newell MS ve et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2017 Sep 14(9);1137-1143.
45. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014 Apr 2 311(13);1327-35.
46. Rudat, V. et al, MRI and Ultrasonography for Assessing Multifocal Disease and Tumor Size in Breast Cancer: Comparison With Histopathological Results. *The Gulf Journal Of Oncology*, 2015. 1(17): P. 65-72.
47. Lee JS, Park S, Park JM, Cho, JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Annals of oncology* 2013 May;24(5):1225-31.
48. Spratt JS, Donegan W. *Cancer of the breast*. Philadelphia W.BSaunders 1971;133.
49. Topuz E, Aydın A, Dinçer M (editörler). *Meme Kanseri*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
50. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.

51. Moo Ta, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *Pet Clin* 2018 13;339–354.
52. Boyages J. Radiation therapy and early breast cancer: current controversies. *Med J Aust* 2017 Aug 4 207(5);216-222.
53. Everett AS, De Los Santos JF, Boggs DH. The Evolving Role of Postmastectomy Radiation Therapy. *Surg Clin North Am* 2018 Aug 98(4);801-817.
54. Burton R, Bell R. The Global Challenge of Reducing Breast Cancer Mortality. *The Oncologist* 2013 18(11);1200-1202.
55. Wazir U, Mokbel L, Wazir A, Mokbel, K. (2019). Optimizing adjuvant endocrine therapy for early ER+ breast cancer: An update for surgeons. *The American Journal of Surgery* 2019 Jan;217(1):152-155.
56. Yalçın Ş, Sarı E. Kanserde Bireyselleştirilmiş Tedavilere Genel Bakış. *Nuclear Medicine Seminars / Nükleer Tıp Seminerleri* 2015 2;128-35.
57. Hoffmann JG, Xie W, Chopra AR. Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin. *Diabetes* 2020 Apr;69(4):559-566.
58. Mazur-Bialy AI. Asprosin—a fasting-induced, glucogenic, and orexigenic adipokine as a new promising player. Will it be a new factor in the treatment of obesity, diabetes, or infertility? A review of the literature. *Nutrients* 2021 Feb 14; 2021; 13(2): 620.
59. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, Wang Y. OLF734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell metabolism* 2019 Aug; 30(2): 319-328.
60. Shabir K, Brown JE, Afzal I, Gharanei S, Weickert MO, Barber TM, Randeve HS. Asprosin, a novel pleiotropic adipokine implicated in fasting and obesity-related cardio-metabolic disease: Comprehensive review of preclinical and clinical evidence. *Cytokine & Growth Factor Reviews* May 28; 60:120-132.
61. Kocaman N, Kuloglu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*. 2020;66:101397.
62. Riera CE, Tsaousidou E, Halloran J, Follett P, Hahn O, Pereira MMA, Ruud LE, Alber J, Tharp K, Anderson CM. The sense of smell impacts metabolic health and obesity. *Cell Metabolism*. 2017;26(1):198-211.
63. Griffin CA, Kafadar KA, Pavlath GK. MOR23 promotes muscle regeneration and regulates cell adhesion and migration. *Developmental Cell*. 2009;17(5):649-61.

64. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science*. 2003,299(5615):2054-8.
65. Neuhaus EM, Zhang W, Gelis L, Deng Y, Noldus J, Hatt H. Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2009,284(24):16218-25.
66. Shepard BD, Cheval L, Peterlin Z, Firestein S, Koepsell H, Doucet A, Pluznick JL. A renal olfactory receptor aids in kidney glucose handling. *Sci Rep*. 2016,6:35215.
67. Kang N, Koo J. Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. *BMB reports*. 2012,45(11):612.
68. Bjarnadóttir TK, Gloriam DE, Hellstrand SH, Kristiansson H, Fredriksson R, Schiöth HB. Comprehensive repertoire and phylogenetic analysis of the G protein-coupled receptors in human and mouse. *Genomics*. 2006,88(3):263-73.
69. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. *Frontiers in endocrinolog 2020 Feb 19; 11*: 64.
70. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, Wang X, Qu H, Guo S, Long M, Zheng H. Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases. *Mediators Inflamm*. 2018,2018:7375294.
71. Farrag M, Eldjoudi DA, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, Gualillo O. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. *Frontiers in Endocrinology 2023 January 05; 13*.
72. Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, Bilgin B, Bulut F, Gokdere E, Ozdede MR, Kelestimur H, Canpolat S, Ozcan M. Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*. 2021:1-7.
73. Ovali MA, Bozgeyik I. Asprosin, a C-terminal cleavage product of fibrillin 1 encoded by the FBN1 gene, in health and disease. *Molecular Syndromology 2022 May; 13*(3):175-183.
74. Liu L, Liu Y, Huang M, Zhang M, Zhu C, Chen X, Zou J. The effects of asprosin on exercise-intervention in metabolic diseases. *Frontiers in Physiology 2022;13*:907358.
75. Kerslake R, Sisu C, Panfilov S, Hall M, Khan N, Jeyaneethi J, Karteris E. Differential regulation of genes by the glucogenic hormone asprosin in ovarian cancer. *Journal of Clinical Medicine 2022 Oct 8;11*(19):5942.

76. Tarricone R, Ricca G, Nyanzi-Wakholi B, Medina-Lara A. Impact of cancer anorexia-cachexia syndrome on health-related quality of life and resource utilisation: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:49-62.
77. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, Tsuchiya R, Matsuno Y. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Modern Pathology*. 2007;20(2):215-20.
78. Du C, Wang C, Guan X, Li J, Du X, Xu Z, Li B, Liu Y, Fu F, Huo H, Zheng Z. Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;29:1369-75.
79. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clinica chimica acta* 2019 Feb;489:183-188.
80. Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu I, İbişoğlu E, Can C. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *Am Journal Emergency Medical*. 2018,36(8):1504-5.
81. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. Haziran 2008;7(6):489-503.
82. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of applied genetics* 2006; 47(1): 39-48.
83. Murata M, Sugiyama S, Matsuoka S, Matsumori N. Bioactive Structure of Membrane Lipids and Natural Products Elucidated by a Chemistry-Based Approach. *The Chemical Record* 2015 June 30;15(4): 675-690.
84. Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology* 2005 Oct;16(5):543-8.
85. Kaikaus RM, Bass NM, Ockner RK. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia*. 15 Haziran 1990;46(6):617-30.
86. Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. Ağustos 2011;1812(8):1007-22.
87. Garin-Shkolnik T, Rudich A, Hotamisligil GS, Rubinstein M. FABP4 attenuates PPAR $\gamma$  and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR $\gamma$  in adipose tissues. *Diabetes*. Mart 2014;63(3):900-11.

88. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*. 07 Temmuz 1972;177(4043):56–8.
89. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S126-31.
90. Tuğlu B, Uysal S. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2011; 9(1): 31-38.
91. Liu S, Wu D, Fan Z, Yang J, Li Y, Meng Y, Zhan H. FABP4 in obesity-associated carcinogenesis: Novel insights into mechanisms and therapeutic implications. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2022 Aug 19;9:973955.
92. Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2002 Jul;59(7):1096-116.
93. Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acidbinding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1391: 287–306.
94. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, Wat NM, Wong WK, Lam KS 2006 Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clinical chemistry* 2006 Mar; 52(3):405-413.
95. Scifres CM, Chen B, Nelson DM, Sadovsky Y 2011 Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1083–E1091
96. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2015 Feb 2;8(Suppl 3):23-33.
97. Hunt CR, Ro JH, Dobson DE, Min HY, Spiegelman BM. Adipocyte P2 gene: developmental expression and homology of 5'-flanking sequences among fat cell-specific genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 Jun;83(11):3786-3790.
98. Prentice KJ, Saksi J, Hotamisligil GS. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *Journal of Lipid Research* 2019 Apr;60(4):734-740.
99. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994 December 30;79(7):1147–56.

100. Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-37.
101. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: In vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 378-84.
102. Schroeder F, Petrescu AD, Huang H, Atshaves BP, McIntosh AL, Martin GG, vd. Role of fatty acid binding proteins and long chain fatty acids in modulating nuclear receptors and gene transcription. *Lipids*. Ocak 2008;43(1):1-17.
103. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab*. Eylül 2009;35(4):251-60.
104. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity: macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and I $\kappa$ B kinase activities. *Journal of Biological Chemistry* 2005 Apr 1;280(13):12888-95.
105. Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porras JA, Hernández M, Sabench F, vd. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol*. 04 Jan 2011;164(4):539-47.
106. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7: 699-705.
107. Maeda K, Uysal KT, Makowski L, Görgün CZ, Atsumi G, Parker RA, vd. Role of the Fatty Acid Binding Protein mall in Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 02 Jan 2003;52(2):300-7.
108. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty Acid Binding Proteins—The Evolutionary Crossroads of Inflammatory and Metabolic Responses. *J Nutr*. Sep 2004;134(9):2464S-2468S.
109. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, Lam KS. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1796-1802.
110. Yeung DC, Xu A, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins in relation to nephropathy staging and macrovascular complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 132-134.

111. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Hayashi M, Nishitani T, Tanaka M, Miura T. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *Plos one* 2011;6(11):e27356.
112. Gyamfi J, Yeo JH, Kwon D, Min BS, ChaYJ, Koo JS, Choi J. Interaction between CD36 and FABP4 modulates adipocyte-induced fatty acid import and metabolism in breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021 Sep 24;7(1):129.
113. Tsakogiannis D, Kalogera E, Zagouri F, Zografos E, Balalis D, Bletsas G. Determination of FABP4, RBP4 and the MMP-9/NGAL complex in the serum of women with breast cancer. *Oncology Letters* 2021 Feb; 21(2): 85.
114. Haydaroğlu A, Dubova S, Özşaran Z, Bölükbaşı Y, Yılmaz R, Kapkaç M, Özdedeli E. EGE ÜNİVERSİTESİNDE MEME KANSERLERİ: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi. *J Breast Health* 2005 1(1)
115. Holbro T, Beerli RR, Maurer F, et al. The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8933–8.
116. Kim S, Lee Y, Koo JS. Differential Expression of Lipid Metabolism-Related Proteins in Different Breast Cancer Subtypes. *PLoS ONE*. 2015; 10(3): e0119473.
117. De Santis ML, Hammamieh R, Das R, Jett M. Adipocyte-fatty acid binding protein induces apoptosis in du145 prostate cancer cells. *J Exp Ther Oncol* 2004;4:91-100.
118. Ohlsson G, Moreira JM, Gromov P, Sauter G, Celis JE. Loss of expression of the adipocyte-type fatty acid-binding protein (a-fabp) is associated with progression of human urothelial carcinomas. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:570-81.
119. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, Plissonnier ML, Clairotte A, Bittard H, Fauconnet S. A-fabp, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by ppar in urothelial cancer cells. *Int J Cancer* 2009;124:1820-8.
120. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acidbinding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;119:367-7.
121. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, Masana L. Plasma fatty acid binding protein 4 is associated with atherogenic dyslipidemia in diabetes. *Journal of lipid research* 2008 Aug;49(8):1746-51.
122. Karakas SE, Almario RU, Kim K. Serum fatty acid binding protein 4, free fatty acids, and metabolic risk markers. *Metabolism* 2009 Jul;58(7):1002-7.

123. Mhawech P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of cell cycle proteins in T1a and T1b urothelial bladder carcinoma and their value in predicting tumor progression. *Cancer* 2004; 2367-2375.
124. Baserga R, Hongo A, Rubini M. IGF-1 receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: 105–126.
125. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Bodymass index and risk of 22 specific cancers: a population based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755– 765.
126. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & histochemistry: official publication of the Biological Stain Commission* 2020; 95:171-175.



## **EKLER**

