



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARININ SERUM K2
VİTAMİNİ VE UC-MGP SEVİYELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih SAÇKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

Eğitim Sorumlusu
Doç. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOğLU

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARININ SERUM K2
VİTAMİNİ VE UC-MGP SEVİYELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih SAÇKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İbrahim GÜNEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasımızın başından sonuna kadar her birimizin en iyi vasıf ve donanımıyla yetişmesi için hiç bir fedakarlık kaçınmayan, bizi hem donanımlı bir akademisyon, hem de iyi bir klinisyen olarak yetiştirme konusunda hakkı kesinlikle ödenmeyecek olan kıymetli hocam Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e,

Ağaç meyvesi olunca başını aşağı salar atasözümüzün kendisiyle gerçekleştiği, hem insani ilişkiler, hem de akademik olarak kendisinden çok fazla istifade ettiğim ve edeceğim kıymetli hocam Doç. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU'na,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, hastalarına gösterdiği şefkat ve insani ilişkilerinde kendisini örnek aldığım Uzm. Dr. İrem ÖNER'e,

Hem tezimde, hem de birlikte yaptığımız çalışmalarda yardımlarını eksik etmeyen mesai arkadaşım Hem. Deniz ÖZDEMİR'e,

Aslında buz dağının görünmeyen kısmı fakat benim kendilerine minnet ve şükranlarımı sunduğum ve yetişmemde emeği olan ilkokuldan üniversiteye tüm öğretmenlerim ve hocalarıma,

Başta gecesini gündüzüne katıp bütün imkanlar ile yetişmeme vesile olan biricik anne, babama ve kardeşlerim başta olmak üzere beni bu eğitim öğretim sürecinde destekleyen, tüm sevdiklerim ve akrabalarım,

Her başarılı olduğum konuda olduğu gibi ihtisas yapmamdaki en büyük teşvikcim ve destekcim olan sevgili eşim Ayşegül SAÇKAN'a ve göz bebeklerim, kızlarım Merve Bedia ve Feriha Sena'ya,

Minnet ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1 Meme Kanseri Epidemiyolojisi	3
1.2 Meme Kanseri Klinik Özellikleri	3
1.2.1 Klinik Bulgular ve Semptomlar	3
1.2.1.1 Memede Kitle	3
1.2.1.2 Lokal İleri Hastalık	3
1.2.1.3 Metastatik Hastalık	4
1.2.2 Görüntüleme Bulguları	4
1.2.3 Patoloji	6
1.2.3.1 İnfiltratif Duktal Karsinom	6
1.2.3.2 İnfiltratif Lobuler Karsinom	6
1.2.3.3 Mikst Duktal/Lobular Karsinom	6
1.2.4 Moleküler Alt Tipler	6
1.2.4.1 Luminal Alt Tipler	6
1.2.4.2 HER2 Zengin Alt Tip	7
1.2.4.3 Bazal Alt Tip	7
1.3 Meme Kanseri Tanısı	7
1.3.1 Meme Kanseri Ayırıcı Tanı	7
1.3.2 Meme Kanseri Tanısı Sonrası Değerlendirme	8
1.3.2.1 Meme Kanseri Reseptör Testleri	8
1.3.2.1.1 ER ve PR	9
1.3.2.1.2 HER2	9
1.3.2.1.3 Meme Kanseri Alt Tiplerinin Sıklıkları	9
1.3.2.2 Görüntülemenin Rolü	9
1.4 Meme Kanseri Evreleme	10
1.4.1 Primer Tümör	18

1.4.2 Lenf Nodları	18
1.4.3 Metastazlar	18
1.5 K Vitamini	19
1.5.1 Kimyasal Yapısı	20
1.5.2 Metabolizması	21
1.5.3 Etkileri	21
1.5.3.1 Koagülasyon	21
1.5.3.2 Protein C ve S Aktivasyonu	22
1.5.3.3 Kumarin Benzeri Antikoagülanların Geri Döndürülmesi	23
1.5.3.4 Kemik Oluşumu	23
1.5.3.5 Koroner Vasküler Kalsifikasyonu	23
1.5.4 K Vitamini Kaynakları	23
1.5.5 K Vitamini Gereksinimleri	25
1.5.5.1 Referans Diyet Alımı	25
1.5.5.2 Özel Popülasyonlar	26
1.5.5.2.1 Parenteral Beslenme Alan Hastalar	26
1.5.5.2.2 Antikoagülan Tedavi Alan Hastalar	26
1.5.6 K Vitamini Eksikliği	26
1.5.6.1 K Vitamin Eksikliğine Neden Olan Koşullar	27
1.5.6.2 K Vitamini Eksikliği Semptomları	28
1.5.6.3 K Vitamini Eksikliği Laboratuvar Değerlendirme	28
1.5.6.4 Koagülapatinin Tedavisi	29
1.5.7 K Vitamini Fazlalığı	29
1.5.8 K Vitamini ve Kanseri	30
1.6 Matrix GLA Proteini	30
1.6.1 Tümöral Patolojide Matrix GLA Proteini	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1 Çalışma popülasyonu	31
2.2 İstatistiksel analiz	32
2.3 Araştırmanın Evreni/Örnekleme	33
2.4 Araştırmanın Yapıldığı Zaman Aralığı	33
2.5 Vitamin K2 ve uc-MGP düzeyleri için örneklerin toplanması ve saklanması	33
2.5.1 Vitamin K2 düzeyi ölçülmesi	33
2.5.2 Uncarboxylated Matrix Gla Protein düzeyi ölçülmesi	33
3. BULGULAR	34
3.1 Kanseri ve kontrol vakalarının karşılaştırılması	34

3.2 Yaş eşli kanser ve kontrol vakalarının karşılaştırılması	36
3.3 Triple negatif meme kanseri ve kontrol karşılaştırma	39
3.4 Triple negatif ve triple negatif dışı kanserlerin karşılaştırılması	41
3.5 uc-MGP ve VK2 ile korelasyonların değerlendirilmesi	45
3.6 K2 vitamininin farklı gruplardaki korelasyonlarının değerlendirilmesi	46
3.7 uc-MGP'nin farklı gruplardaki korelasyonlarının değerlendirilmesi	48
3.8 Tüm alt gruplar arasındaki uc-MGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması	50
3.9 Kanser hastalarında alt gruplar arasındaki uc-MGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması	53
3.10 VK2 ve uc-MGP seviyelerini tahmin ettiren bağımsız parametrelerin değerlendirilmesi	55
4 TARTIŞMA	56
5 SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	72
EKLER	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AI	:Yeterli alım
AJCC	:Amerikan ortak kanser komitesi
ALP	:Alkalen fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
APTT	:Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı
AST	:Aspartat aminotransferaz
BKİ	:Beden kitle indeksi
BMP2	:Kemik morfogenetik proteinini
BT	:Bilgisayarlı tomografi
CA15-3	:Kanser antijeni 15-3
CEA	:Karsinoembriyonik antijen
CRP	:C-reaktif protein
DCIS	:İn situ duktal karsinom
DM	:Diabetes mellitus
ELISA	:Enzyme-linked immunosorbent assay
EPIC	:Kanser ve beslenmeye yönelik avrupa prospektif araştırması
ER	:Östrojen reseptörü
Gas6	:Büyüme tutukluğuna özgü 6
GFR	:Glomeruler filtrasyon hızı
GGCX	:Gama-glutamil karboksilaz
GGT	:Gama glutamil transferaz
GLOBOCAN	:Küresel kanser istatistikleri
HD	:Hemodiyaliz
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HER2	:İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
HR	:Hazard oranı
HT	:Hipertansiyon
IHC	:İmmünohistokimyal
INR	:Uluslararası düzeltme oranı
kDa	:Kilodalton
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LMR	:Lenfosit monosit oranı
MCF7	:Michigan kanser vakfı-7
MK	:Menakinon
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
NLR	:Nötrofil lenfosit oranı
OKS	:Oral kontraseptif
OR	:Odds oranı
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
PIVKA-II	:K vitamini yokluğu ile uyarılan protrombin-II
PLCO	:Prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri tarama çalışması
PLR	:Platelet lenfosit oranı
PR	:Progesteron reseptörü
PRGP1	:Prolinden zengin Gla proteini 1
PRGP2	:Prolinden zengin Gla proteini 2
PT	:Protrombin zamanı
SPSS	:Sosyal bilimler için istatistik paketi
TNM	:Tümör, lenf nodu ve metastaz
UBIAD1	:UbiA preniltransferaz alanı içeren protein 1
ucMGP	:Karboksile olmamış matriks gla proteini
UICC	:Uluslararası kanser kontrol birliği
VIF	:Varyans şişirme faktörü
VK1	:K1 vitamini
VK2	:K2 vitamini
VK3	:K3 vitamini
VKA	:K vitamini antagonistleri
VSMC	:Vasküler düz kas hücreleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Anatomik Evreleme Grupları.....	10
Tablo 2: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Klinik Prognostik Evreleme Grupları	11
Tablo 3: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Patolojik Prognostik Evreleme Grupları	14
Tablo 6: Seçilmiş vitamin eksikliklerinin klinik semptomları	19
Tablo 7: Bilinen gama karboksiglutamat içeren proteinler	21
Tablo 8: Farklı gıdalardaki K vitamini miktarları.....	23
Tablo 9: Kansere ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması. 34	
Tablo 10: Kansere (yaş eşli) ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 11: Triple negatif kansere ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	39
Tablo 12: Triple negatif ve triple negatif dışı kansere gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 13: ucMGP ve K2 vitamininin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi	45
Tablo 14: K2 vitamininin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi ...	47
Tablo 15: ucMGP nin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi	48
Tablo 16: Klinik ve demografik gruplara göre tüm vakaların ucMGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 17: Klinik ve demografik gruplara göre kansere vakalarının ucMGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 18: ucMGP ve VK2 ile bağımsız olarak ilişkili faktörleri saptamak için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizleri.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Anormal mammogram.....	4
Şekil 2: Erken meme kanseri ultrason görüntüsü.	5
Şekil 3: Meme MR görüntüleme.	6
Şekil 4: K vitamini ve varfarin molekülü arasındaki biyokimyasal benzerlik	20
Şekil 5: Gama-karboksiglutamik asitin K vitaminine bağlı üretimi için biyosentetik yol	22

ÖZET

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ HASTALARININ SERUM K2 VİTAMİNİ VE UC-MGP SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Hedefe yönelik tedavisi bulunmayan, agresif seyreden, genç yaşta insidansı fazla olan triple negatif meme kanserlerinde hücre serisi çalışmalarında, antiproliferatif ve proapoptotik etkileri gösterilen K2 vitamini ile yine çalışmalarda iyi sağkalım göstergesi olduğu gösterilmiş olan uc-MGP serum seviyelerini meme kanseri hastalarında klinik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dışlama kriterleri bulunmayan, onkoloji kliniğinde takip edilen, ikinci bir malinitesi bulunmayan 152 meme kanseri hastası ile herhangi bir kanser öyküsü bulunmayan dahiliye polikliniğe başvurmuş, sağlıklı, gönüllü, 28 kadının rutin tahliller esnasında alınmış ve -80 derecede saklanmış artan serumlarından K2 vitamini ve ucMGP seviyeleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hasta dosyalarından klinik ve demografik veriler kayıt altına alındı. Gruplar arasındaki meme kanseri risk faktörlerini de içeren klinik ve demografik farklılıklar ile serum K2 vitamini ve uc-MGP seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında meme kanseri hastalarında hem K2 vitamini seviyeleri hem de uc-MGP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Triple-negatif olan ve olmayan meme kanserli hastalar arasından karşılaştırıldığında K2 vitamini ve uc-MGP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Triple-negatif grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum K2 vitamini ve uc-MGP seviyeleri olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). K2 vitamini ile uc-MGP seviyeleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (ρ : 0,835, $p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamız, bize, meme kanserinde ucMGP seviyelerinin düşük olmasının total olarak K vitamini düzeylerinin yeterli olduğunu düşündürmesine rağmen, VK2 seviyelerinin düşük bulunması meme kanseri etyopatogenezinde K vitamini alt tiplerinin ve özellikle birbirleri arasındaki dengenin tekrar klinik olarak değerlendirilmesi, önleme ve tedavi stratejileri geliştirirken bu yolların da gözardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: K2 vitamini, uc-MGP, Meme kanseri, Triple negatif meme kanseri

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM VITAMIN K2 AND UC-MGP LEVELS IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Aim: Triple-negative breast cancer is a malignancy without a targeted therapy option and has an aggressive course and a high incidence at the younger age. In the preclinical studies, the antiproliferative and proapoptotic effects of vitamin K2 on cancer cell lines have been demonstrated. Moreover, the studies have shown that ucMGP may be an indicator for a higher survival rate in some cancers. We aimed to investigate serum vitamin K2 and uc-MGP levels in breast cancer patients.

Materials and Methods: Vitamin K2 and ucMGP levels were measured with elisa kits from the serum of 152 breast cancer patients who did not have exclusion criteria and second malignancy and who were followed up in the oncology clinic, and 28 healthy volunteers who applied to the internal medicine outpatient clinic without any cancer history and exclusion criteria. Clinical and demographic data were recorded from the patient files. Clinical and demographic differences between the groups, including breast cancer risk factors, and serum vitamin K2 and uc-MGP levels were compared.

Results: When compared with healthy individuals, both serum vitamin K2 and uc-MGP levels were found to be statistically and significantly lower in breast cancer patients (respectively; $p < 0.001$, $p < 0.001$). No statistically significant difference was found in terms of serum vitamin K2 and uc-MGP levels when compared between the patients with and without triple negative breast cancer. Lower serum vitamin K2 and uc-MGP levels were observed in the triple-negative group compared to the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). A strong, positive, and statistically significant correlation was found between serum vitamin K2 and uc-MGP levels (ρ : 0.835, $p < 0.001$).

Conclusion: The low levels of ucMGP in breast cancer in our study suggest that total vitamin K levels are sufficient. However, the low VK2 levels indicate that the vitamin K subtypes and especially the balance between these subtypes should be re-evaluated clinically in the etiopathogenesis of breast cancer, and these pathways should not be ignored while developing prevention and treatment strategies.

Key Words: Vitamin K2, uc-MGP, Breast cancer, Triple negative breast cancer

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, Türkiye’de ve gelişmiş ülkelerde, kadınlarda kanser ile ilişkili ölümlerin en önde gelen nedenidir[1, 2]. Ülkemizde de 2016 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser içinde yaşa göre standardize edilmiş hızı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide) 45.6 ile ilk sırada yer almaktadır[3].

Literatürde son zamanlarda yaşam tarzının meme kanseri üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek yağlı diyet, alkol tüketimi, sigara, fiziksel aktivite eksikliği gibi risk faktörlerinin önlenmesi, hem meme kanserinin insidansında hem de mortalitesinde azalma sağlayabilir[4-6]. Bundan dolayı özellikle diyet olmak üzere değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanması, hem primer hastalığı önlemede hem de prognozun iyileştirilmesinde önem arz etmektedir[3, 7-9].

K vitamini; ilk olarak 1936 yılında pıhtılaşmada anahtar rol alan bir faktör olarak keşfedildi ve yapısına göre filokinon (K1 vitamini (VK1)) ve menakinonlar (MK’lar) (vitamin K2 (VK2)) olarak iki ana grupta isimlendirildi[10]. Filokinon, genel olarak yeşil sebzeler ve bitki klorofillerinde bulunur ve yağlar ile emilimi artar[11]. MK’lar ise bakteriler tarafından sentezlenir[12] ve diyetteki ana kaynakları fermente gıdalar (şarap, bira, elma şarabı, tempe ve miso gibi), et ve süt ürünleridir[13]. Birçok çalışma MK’ların farmakolojik dozlarda osteoporoz ve kanser üzerinde klinik faydalarının olduğunu gösterdi[14]. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda MK’ların takviyesinin, abdominal kanserlerde hem hücre serilerinde hem de metastaz ve büyümenin önlenmesinde tek başına etkili olduğunu göstermiştir[15-18]. Meme karsinogenezindeki rolü ise; MK’lara maruz kalan triple negatif meme kanser hücrelerinin kök hücre özelliği azalarak bu hücrelerde anti proliferatif etkinin meydana gelmiş olmasıdır[19]. MK takviyesi verilen deneysel çalışmaların tamamında olmasa da bazılarında kansere karşı koruyucu bir faktör olduğu gözlenmiştir[17, 19-21]. Fakat bu koruyucu etkinin, diyet kaynaklarından (yani fizyolojik dozlar) elde edilen VK2 miktarlarından sağlanıp sağlanamacağı bilinmemektedir. Buna karşılık, diyetteki K vitamininin prostat kanseri üzerindeki etkileri incelendiğinde, Avrupa İleriye Dönük Kanser ve Beslenme Araştırması'nın (EPIC-Heidelberg) Heidelberg kohortunda MK alımı ile prostat kanseri arasında ters bir ilişki gözlenmişken [22], PLCO çalışmasında [23] bir ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca, K vitamini antagonistleri ile ilgili çelişkili bulgular ortaya çıkmıştır. Dokuz gözlemsel çalışmanın meta-analizi, K vitamini antagonistlerinin uzun süreli kullanımının daha düşük kanser insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir[24]. Biyolojik olasılığa rağmen, K vitamini alımının insan popülasyonlarında meme kanseri riskini değiştirip değiştiremeyeceği hala netlik kazanmamıştır. Bugüne kadar, bu ilişkiyi değerlendiren, 10 yıldan fazla takip süresi olan 24.340 katılımcıya dayalı olarak K vitamininin etkisinin olmadığını bildiren EPIC-Heidelberg [10] ve postmenapoz Amerikalı kadınlarda prospektif geniş bir kohort grubunda yapıp total MK alımının meme kanseri riski ve meme kanserinden ölüm ile pozitif ilişkili olduğunu bildiren PLCO [25] çalışmalarıdır.

Fakat, bizim araştırmalarımıza göre, klinik olarak meme kanseri hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla VK2 seviyelerini, direk VK2 veya K vitaminlerinin diyetle alımını ve bağırsak mikrobiyota sentezini yansıtan K vitamini biyomarkerları (ucMGP gibi) [26] üzerinden değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada; özellikle triple negatif meme kanser hücre serisi çalışmalarında etkisi bulunan VK2 ve K vitamini belirteci olan ucMGP düzeylerinin klinikte meme kanseri ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri, Globocan 2020 istatistik verilerine göre; dünyada düşük ve orta gelirli ülkeler de dahil olmak üzere, her iki cinsiyet ve tüm yaşlarda 2,261,419(%11.7) yeni vaka ile en çok yeni tanı konulan kanser iken[27]; ülkemizde ise yıllık 24,175(%10,3) yeni vaka ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alan kanserdir[28]. Meme kanseri insidans hızı en yüksek olan bölgeler, Kuzey Amerika, Avusturalya/Yeni Zellanda ve batı ve kuzey Avrupa iken; en düşük Asya ve sahra altı Afrikadır[29]. Bu uluslararası farklılıklar; daha çok endüstrileşmenin neden olduğu (yağ alımındaki değişimler, vücut ağırlığı, menarş ve/veya laktasyon yaşı, ilk gebeliğin daha geç yaşlarda olması ve daha az gebeliklerin olması şeklinde üreme modellerindeki değişimler gibi) sonuçlar ile ilişkilidir[30].

1.2 MEME KANSERİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Meme kanseri tanısı histolojik incelemeyi gerektirir. İnvazif meme kanserinin tipik özellikleri aşağıda gözden geçirilmiştir.

1.2.1 Klinik Bulgular ve Semptomlar

Meme kanseri tarama programları olan ülkelerde, çoğu hasta anormal bir mamogram nedeniyle başvurur. Bununla birlikte, kadınların yüzde 15 kadarına, mamografi ile tespit edilemeyen memede kitle varlığı nedeniyle ve diğer yüzde 30'una da mamogramlar arasındaki aralıkta memede kitle bulunması ile kanser teşhisi konulur[31]. Ek olarak, tarama mamografisine erişimi olmayan kadınlar ve rutin tarama mamografisine girmeyen 40 yaşın altındaki genç kadınlar, cilt değişiklikleri olan veya olmayan bir meme veya koltuk altı kitlesi ile başvurabilir.

1.2.1.1 Memede Kitle

Kanserli bir lezyonun "klasik" özellikleri arasında, sınırları düzensiz, sert, hareketsiz, tek dominant lezyon bulunur. Bununla birlikte, bu özellikler iyi huylu bir tümör ile kötü huylu bir tümörün güvenilir bir şekilde ayırt edilmesini sağlayamaz.

1.2.1.2 Lokal İleri Hastalık

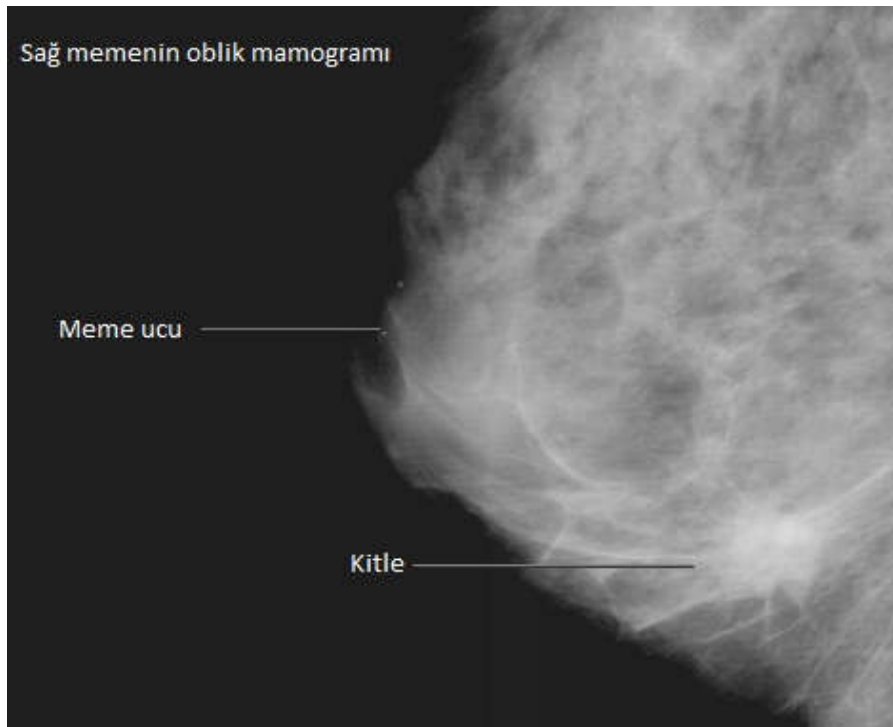
Daha ilerlemiş lokorejyonel hastalığın belirtileri arasında aksiller adenopati (lokorejyonel hastalığı düşündürür) veya iltihaplı meme kanserini düşündüren eritem, kalınlaşma veya derinin çukurlaşması (peau d'orange) gibi cilt bulguları bulunur.

1.2.1.3 Metastatik Hastalık

Metastatik meme kanseri semptomları, ilgili organlara bağlıdır; en yaygın tutulum bölgeleri kemik (örn. sırt veya bacak ağrısı), karaciğer (örn. karın ağrısı, mide bulantısı, sarılık) ve akciğerlerdir (örn. nefes darlığı veya öksürük).

1.2.2 Görüntüleme Bulguları

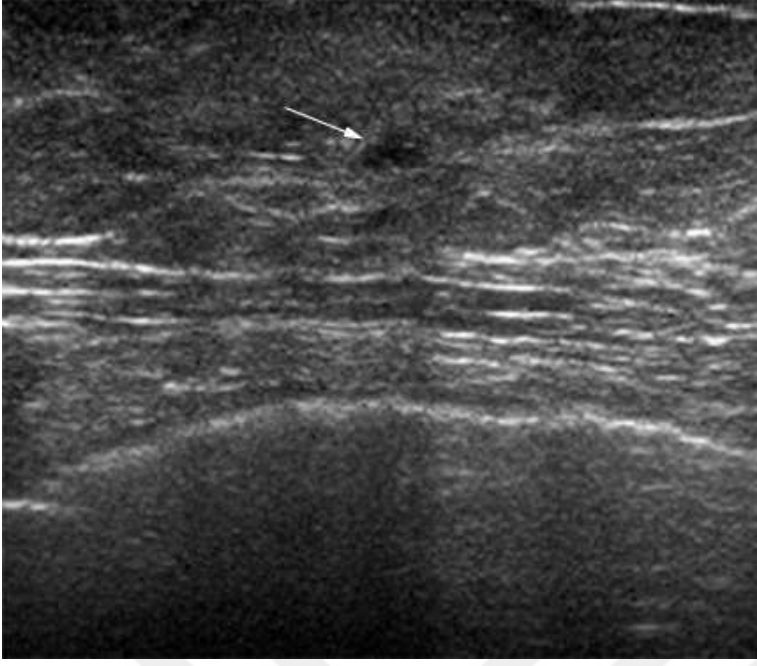
Meme kanserinin klasik mamografik bulguları arasında yumuşak doku kütlesi veya yoğunluğu (Şekil 1) ve gruplanmış mikrokalsifikasyonlar bulunur. En belirgin özellik, yaklaşık yüzde 90'ı invaziv bir kanseri temsil eden, spiküle edilmiş, yüksek yoğunluklu bir kitledir.



Şekil 1: Anormal mammoqram.

Meme kanserinin neden olduğu bir kitleyi gösteren anormal mammoqram görüntüsü.

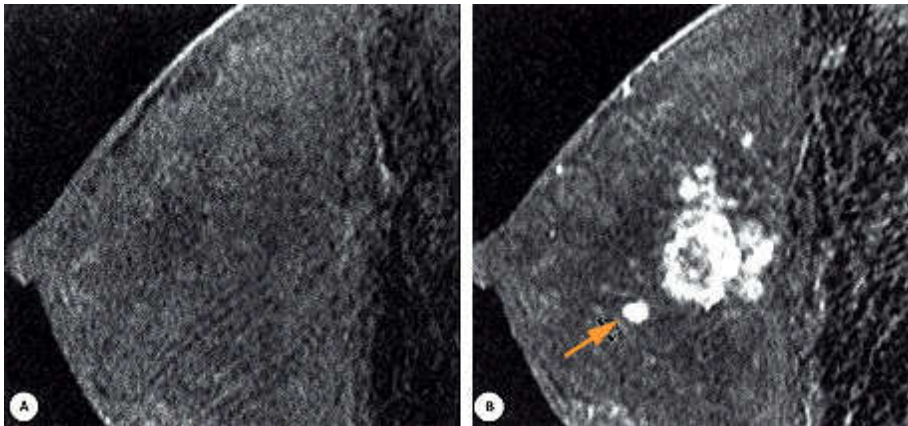
Meme ultrasonu, genellikle iyi huylu ve kötü huylu bir lezyonu ayırt etmek için kullanılır. Malignitenin sonografik özellikleri arasında; hipoekojenite, internal kalsifikasyonlar, gölgeleme, genişliğinden daha uzun bir lezyon ve spiküle, belirsiz veya köşeli kenar sınırları bulunmaktadır[32]. Erken dönem meme kanserinin tipik bir ultrasonu Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Erken meme kanseri ultrason görüntüsü.

Sol meme ultrasonu, mamografik anormalliğe karşılık gelen posterior akustik gölgeli hipoekoik bir nodülü gösteriyor.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tipik olarak meme kanseri için yüksek risk altındaki kadınları taramak için kullanılır. Neredeyse tüm invaziv meme kanserleri gadolinyum kontrastlı MRG'de iyi görülse de, MRG; biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracak kadar spesifik değildir. Meme kanserinin MRG özellikleri arasında; düzensiz veya sivri uçlu kitle sınırları, heterojen iç kontrastlanma ve iç septada artış (Şekil 3) [33] bulunur. Kontrastlı MRG'de kitle bulunmayan kontrastlanma, özellikle kontrastlanma fokal bir lezyonla ilişkiliyse veya segmental dağılım gösteriyorsa, invaziv lezyon şüphesini arttırabilir [33, 34].



Şekil 3: Meme MR görüntüleme.

Mamografide kötü değerlendirilen invaziv karsinom için meme manyetik rezonans görüntüsünün evrelendirilmesi. (A) Yağ baskılama ile prekontrast MR görüntüsü. (B) Kontrast sonrası MR, invazif karsinomun yanı sıra klinik ve mamografik olarak çeşitli gizli uydu lezyonlarını gösteriyor (ok).

1.2.3 Patoloji

Mikroskopik görünüm ve biyolojik davranış açısından farklılık gösteren çeşitli histolojik tipte meme karsinomu vardır. Epitelyal meme karsinomunun en yaygın histolojik tipleri aşağıda açıklanmaktadır.

1.2.3.1 İnfiltratif Duktal Karsinom

İnfiltratif duktal karsinomlar, diğer adıyla invaziv duktal karsinoma, invaziv lezyonların yüzde 70 ila 80'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür. Bu lezyonlar, farklı miktarda bez formasyonları içeren hücre kordonları ve yuvalarından meydana gelen, ılımlıdan yüksek derecede kötü huyluya kadar değişen sitolojik özellikler ile karakterizedir.

1.2.3.2 İnfiltratif Lobüler Karsinom

İnfiltratif lobüler karsinomlar, diğer adıyla invaziv lobüler karsinoma, invazif meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 8'ini oluşturur. Mikroskopik olarak, meme stromasını ve yağ dokusunu tek tek ve tek bir düzende sinsice infiltre eden küçük hücrelerle karakterizedirler.

1.2.3.3 Mikst Duktal/Lobular Karsinom

Hem duktal hem de lobüler özellikleri içeren karışık bir histolojik görünüm, mikst invazif karsinom olarak tanımlanır. Bunlar, invaziv meme kanserlerinin yüzde 7'sini oluşturur.

Diğer histolojik meme kanseri tipleri arasında metaplastik, müsinöz, tübüler, medüller ve papiller karsinomlar bulunur. Birlikte, invaziv kanserlerin yüzde 5'inden azını oluştururlar.

1.2.4 Moleküler Alt Tipler

Gen ekspresyon profillerine dayanarak, aşağıdaki moleküler alt tipler tanımlanmıştır:

1.2.4.1 Luminal Alt Tipler

Luminal alt tipler, luminal A ve luminal B olarak karakterize edilir. Meme kanserinin en yaygın alt tipleridir ve östrojen reseptörü (ER) pozitif meme kanserlerinin çoğunu

oluştururlar. "Lüminal" adı, bu tümörler ile memenin lümen epitelyumu arasındaki gen ekspresyonundaki benzerlikten türemiştir. Tipik olarak sitokeratin 8 ve 18'i eksprese ederler.

1.2.4.2 HER2 Zengin Alt Tip

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ile zenginleştirilmiş alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 10 ila 15'ini oluşturur. HER2 ve proliferasyon gen kümelerinin yüksek ekspresyonu; luminal ve bazal gen kümelerinin ise, düşük ekspresyonu ile karakterizedir. Bu tümörler genellikle ER ve progesteron reseptörü (PR) için negatiftir. Klinik HER2-pozitif meme kanserlerinin moleküler profillemeye sadece yarısı HER2 zengindir; diğer yarısı herhangi bir moleküler alt tip içerebilir ancak çoğunlukla HER2-pozitif lüminal alt tiplerden oluşur.

1.2.4.3 Bazal Alt Tip

Bu tümörlerin çoğu, ER, PR ve HER2 negatif oldukları için üçlü negatif meme kanseri kategorisine girer.

1.3 MEME KANSERİ TANISI

Meme kanseri teşhisi, kötü huylu epitel hücrelerinin (karsinom) patolojik olarak gösterilmesi ile konulur[35].

1.3.1 Meme Kanseri Ayırıcı Tanı

Meme kanserleri köken olarak heterojendir. Meme kanserinin ayırıcı tanısı; epitelyal, mezotelyal, adenomyoepitelium, luminal progenitör ve bazal kök hücrelerden gelişen maligniteleri içerir[36].

Biyopsi yapılan kadınlar için patolojik ayırıcı tanı, invaziv meme kanserinin ötesinde diğer meme lezyonlarını da içermelidir. İnvaziv meme kanserinin sunumundaki heterojenlik ve patolojik özellikleri göz önüne alındığında, invaziv karsinomu diğer meme lezyonlarından ayırmak için meme patolojisinde uzmanlık genellikle gereklidir. Patoloji incelemesinde dikkate alınması gereken meme lezyonları şunları içerir:

***İn situ duktal karsinom (DCIS)**, meme kanalları ve lobüllerle sınırlı, heterojen prekanseröz özelliği ile potansiyel olarak invazif meme kanserine öncü bir lezyondur. DCIS; lezyonun büyüklüğü, nükleer derece, komedo nekroz varlığı ve yaygınlığı ile karakterize edilir.

***Mikroinvaziv meme kanseri** (veya mikroinvazyonlu DCIS) tipik olarak palpe edilebilen bir kitle olarak ortaya çıkar. Patolojik incelemede, en büyük odağın 1

mm'den fazla olmadığı invaziv bir meme kansinomudur. Yüksek dereceli DCIS ve komedo tipi nekroz ile ilişkili olma eğilimindedir.

***Diğer kanserler** - Memede, birincil meme kanserinden ayrı olarak diğer invaziv malignitelerde görülebilir. Bu nadir tümörler arasında sarkoma, Paget hastalığı, malign filloid tümör ve lenfoma bulunur. Bu tümörleri birincil meme kanserinden ayırmak için biyopsi gereklidir.

***Meme sarkomu** - Meme sarkomları, meme içindeki bağ dokusundan kaynaklanan nadir, histolojik olarak homojen tümörlerdir. Radyasyon tedavisinin ardından veya lenfödem bağlamında de novo ortaya çıkabilirler.

***Paget hastalığı** - Memenin Paget hastalığı tipik olarak meme ucunda başlayan ve areolaya yayılan ham, pullu, veziküler veya ülserle bir lezyon olarak kendini gösterir. Vakaların yüzde 80'inden fazlası altta yatan bir meme kanseri ile ilişkilidir ve genellikle insan epidermal büyüme faktörü 2 pozitifdir.

***Phyllodes tümörleri** - Phyllodes tümörleri, çeşitli şekillerde davranabilen ve histolojik kriterlere (hücrel atipi, mitotik aktivite, sınırlar ve stromal aşırı büyüme) göre iyi huylu, sınırdaki veya kötü huylu olarak sınıflandırılan nadir fibroepitelyal meme tümörleridir.

***Lenfoma** - Memenin lenfoması tipik olarak yaşlı bir kadında ağrısız tek taraflı meme kitlesi olarak kendini gösterir. Büyük çoğunluğu Hodgkin dışı lenfomalar olup, en sık B hücrelerinden köken alır.

1.3.2 Meme Kanseri Tanısı Sonrası Değerlendirme

Kanser tespit edilirse hormon reseptör durumu belirlenir. Ek olarak, hastalara, hastalığın lokal ve uzak boyutunu belirlemek için uygun bir evreleme yapılmalıdır. Metastatik meme kanseri belirtileri veya semptomları ile başvuran kadınlar ek görüntülemeye tabi tutulmalıdır; ek olarak, metastatik meme kanseri tanısını doğrulamak için en az bir metastatik lezyondan biyopsi yapılmalıdır.

1.3.2.1 Meme Kanseri Reseptör Testleri

Yeni teşhis edilmiş meme kanserleri, östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu HER2 aşırı ekspresyonu için test edilmelidir. Bu bilgi hem prognostik hem de terapötik amaçlar için kritiktir.

1.3.2.1.1 ER ve PR

ER ve PR, özellikle ilk teşhisi takip eden ilk beş yıl içinde, invazif meme kanseri için prognostik faktörlerdir. Ek olarak, ER ve / veya PR pozitif olan hastalar, neoadjuvan veya adjuvan tedavi olarak endokrin tedavisi için adaydır. ER ve / veya PR pozitifliği, tümör hücrelerinin en az yüzde 1'inden fazlasında immünohistokimyal (IHC) yöntemler ile bu reseptörler için pozitifliğin bulunması olarak tanımlanır.

1.3.2.1.2 HER2

HER2 aşırı ekspresyonu, hastaların yüzde 20'sinde mevcuttur ve bu aşırı ekspresyon hastaların HER2'ye yönelik tedaviden fayda göreceklerini öngörür. HER2 aşırı ekspresyonu, invazif tümör hücrelerinin yüzde 30'dan fazlasının tek tip yoğun membran boyanmasıyla (IHC 3+) veya sentromerik probun kromozom 17'ye oranı olarak tanımlanan HER2/CEP17 ≥ 2.0 olması ile gösterilen HER2 gen amplifikasyonunun varlığı ile tespit edilir.

1.3.2.1.3 Meme Kanseri Alt Tiplerinin Sıklıkları

Meme kanserleri; ER, PR ve HER2 eksprese edip, etmediklerine göre farklı alt tipler halinde sınıflandırılabilir[37, 38]. Farklı reseptör fenotiplerine sahip meme kanserlerinin oranları, 1999 ve 2004 yılları arasında teşhis edilen 61.309 vakanın ele alındığı bir çalışmada değerlendirilmiş olup[37]:

Hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif kanserlerin vakaların çoğunu oluşturduğu, (n = 48.851 vaka, yüzde 80)

HER2'nin vakaların yüzde 23'ünde aşırı ifade edildiği, (n = 13.921) ve bunların yüzde 67 ve 32'sinin sırasıyla hormon reseptör pozitif ve negatif olduğu,

ER, PR ve HER2 negatif (üçlü negatif) kanserlerin ise toplam bu vakaların yüzde 13'ünü (n = 8022) oluşturduğu gösterilmiştir.

1.3.2.2 Görüntülemenin Rolü

Yeni teşhis edilmiş meme kanserlerinde, ilerlemiş veya metastatik hastalığı tespit etmek için aşağıdaki semptom ve bulgular eşliğinde görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır:

*Lokalize kemik ağrısı veya yüksek alkalin fosfatazı olan hastalar için kemik taraması yapılır. Kemik taraması negatifse ve klinik şüphe daha fazla değerlendirmeyi gerektiriyorsa, MRG semptomatik alana lokalize olarak yapılmalıdır.

* Anormal karaciğer fonksiyon testleri, yüksek alkalen fosfataz, karın ağrısı veya anormal abdominal veya pelvik muayenesi olan hastalar için karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılır. Abdominal MRG veya ultrason, değerlendirilecek spesifik semptomla ilgili olarak makul alternatifler olabilir. Metastatik hastalık için tüm vücut taraması da isteniyorsa pozitron emisyon tomografisi-BT (PET-BT) mantıklı olacaktır.

*Akciğer şikayetleri (öksürük veya hemoptizi) ile başvuran hastalar için, göğüs radyografisi makul bir alternatif olsa da, göğüs BT taraması yapılır.

* Evre IIIA veya daha yüksek hastalığı olan hastalar için, semptomların mevcut olup olmadığına bakılmaksızın, tüm vücut PET-BT veya alternatif olarak kemik taraması ile ayrıca göğüs, karın ve pelvisin BT taraması yapılır. Evresi ne olursa olsun enflamatuvar meme kanseri olan hastalarda da bu kapsamlı görüntülemeler yapılmalıdır [39].

1.4 MEME KANSERİ EVRELEME

Meme kanseri, Amerikan Ortak Kanser Komitesi ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliğinin; Tümör, Lenf Nodları ve Metastazlar için sınıflandırma sistemi (TNM) kullanılarak evrelendirilir. 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren geçerli olan TNM evreleme sisteminin sekizinci baskısı, anatomik evre gruplarını (Tablo 1) ve biyomarker testlerini içeren prognostik evre gruplarını (Tablo 2 ve Tablo 3) içerir.

TNM sisteminde, hastalara ameliyat öncesi bir klinik evre (cTNM) atanır. Cerrahiye takiben, patolojik evre (pTNM) belirlenir. Neoadjuvan tedavi gören hastalar için, son patolojik evre y harfi (ypTNM) ile belirtilir.

Tablo 1: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Anatomik Evreleme Grupları

T	N	M	Evre
T _{is}	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1 _{mi}	M0	IB
T1	N1 _{mi}	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA

T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Herhangi bir T	N3	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bi N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Tablo 2: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Klinik Prognostik Evreleme Grupları

TNM	Grad	HER2 durumu	ER durumu	PR durumu	Klinik prognostik evre grubu
T _{is} N0 M0	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	0
T1* N0 M0 T0 N1 _{mi} M0 T1* N1 _{mi} M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
T1* N0 M0 T0 N1 _{mi} M0 T1* N1 _{mi} M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA

			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
T1* N0 M0 T0 N1 _{mi} M0 T1* N1 _{mi} M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IB
T0 N1 [¶] M0 T1* N1 [¶] M0 T2 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
T0 N1 [¶] M0 T1* N1 [¶] M0 T2 N0 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
T0 N1 [¶] M0 T1* N1 [¶] M0 T2 N0 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
T2 N1 ^Δ M0 T3 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
		Negatif	Negatif	Pozitif	IIB

				Negatif	IIB
T2 N1 ^A M0 T3 N0 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIB
T2 N1 ^A M0 T3 N0 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^A M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^A M0 T3 N2 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^A M0 T3 N2 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC

T4 N0 M0 T4 N1 ^Δ M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^Δ M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^Δ M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Negatif	IIIC
Herhangi bir T Herhangi bir N M1	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

* T1; T1_{mi} içerir.

[¶] N1; N1_{mi} içermez. T1 N1_{mi} M0 ve T0 N1_{mi} M0 kanserler de aynı prognostik faktör durumlarına sahip olduğu için T1 N0 M0 grubuna dahil edilmiştir.

^Δ N1; N1_{mi} içerir. T2, T3 ve T4 kanserler ve N1_{mi} sırasıyla; T2 N1, T3 N1 ve T4 N1 prognostik gruplarına dahil edildi.

Tablo 3: AJCC UICC Meme Kanseri 8. TNM Patolojik Prognostik Evreleme Grupları

TNM	Grad	HER2 durumu	ER durumu	PR durumu	Patolojik prognostik evre grubu
T _{is} N0 M0	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	0
T1 [*] N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
T0 N1 _{mi} M0				Negatif	IA

T1* N1 _{mi} M0			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
T1* N0 M0 T0 N1 _{mi} M0 T1* N1 _{mi} M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
T1* N0 M0 T0 N1 _{mi} M0 T1* N1 _{mi} M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IA
			Negatif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
T0 N1 [¶] M0 T1* N1 [¶] M0 T2 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
T0 N1 [¶] M0 T1* N1 [¶] M0 T2 N0 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IB
			Negatif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
T0 N1 [¶] M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA

T1* N1 [†] M0 T2 N0 M0				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIA
			Negatif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIA
T2 N1 ^Δ M0 T3 N0 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
T2 N1 ^Δ M0 T3 N0 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
T2 N1 ^Δ M0 T3 N0 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIB
			Negatif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^Δ M0 T3 N2 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA

T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^A M0 T3 N2 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 ^A M0 T3 N2 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIA
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIA
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIB
				Negatif	IIIA
			Negatif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^A M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G1	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
T4 N0 M0 T4 N1 ^A M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G2	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIA
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
T4 N0 M0 T4 N1 ^A M0 T4 N2 M0 Herhangi bir T N3 M0	G3	Pozitif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
			Negatif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIB
		Negatif	Pozitif	Pozitif	IIIB
				Negatif	IIIC
			Negatif	Pozitif	IIIC
				Pozitif	IIIC

				Negatif	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri	IV
Herhangi bir N M1					

Patolojik prognostik evreleme için genomik profil

OncotypeDx skoru 11'den az olursa;

TNM	Grad	HER2 durumu	ER durumu	PR durumu	Patolojik prognostik evre grubu
T1 N0 M0 T2 N0 M0	Herhangi biri	Negatif	Pozitif	Herhangi biri	IA

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

* T1; T1_{mi} içerir.

† N1; N1_{mi} içermez. T1 N1_{mi} M0 ve T0 N1_{mi} M0 kanserler; aynı prognostik faktör durumlarından dolayı T1 N0 M0 kanserlere dahil edilir.

Δ N1; N1_{mi} içerir. T2, T3 ve T4 kanserler ve N1_{mi}; sırasıyla T2 N1, T3 N1 ve T4 N1 prognostik evreleme gruplarına dahil edilir.

1.4.1 Primer Tümör

Klinik tümör (T) evresi, klinik muayene ve/veya görüntüleme ile değerlendirilir. Meme kanserlerinin çoğu anormal mamografik bulgularla ilişkilendirilirken, özellikle mamografide tanımlanmamış bir meme kitlesi ile başvuran hastalarda tümör boyutunu doğru bir şekilde değerlendirmek için meme ultrasonu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme gerekebilir.

1.4.2 Lenf Nodları

Bölgesel lenf düğümlerinin durumu, erken evre meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. Fizik muayene, aksiller lenf düğümlerinin durumunu belirlemek için ne duyarlı ne de güvenilir bir yöntem değildir. Çünkü metastatik lenf düğümleri genellikle ele gelmez ve reaktif lenf düğümleri de metastazlarla karıştırılabilir. Klinik palpasyonun pozitif prediktif değeri yüzde 61 ila 84 arasında değişirken, negatif prediktif değeri sadece yüzde 50 ila 60'tır[40-42]. Bu bulgular ışığında koltuk altı evreleme yapılmalıdır.

1.4.3 Metastazlar

Meme kanseri ile başvuran hastaların çoğunda hastalık, lenf düğümü tutulumu olmadan ya da sınırlı lenf düğümü tutulumu (yani üçten az) ile memeye sınırlıdır (evre I ila

II). Lokal olarak ilerlemiş (T3 veya üstü, N2 veya N3, M0) veya inflamatuvar meme kanseri olmayan veya metastatik hastalık için şüpheli belirti veya semptomları olmayan hastalarda rutin olarak ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmaz.

1.5 K VİTAMİNİ

Vitaminler, insanlar tarafından sentezlenemeyen, ancak metabolizma bozukluklarını önlemek için diyetle küçük miktarlarda alınması gereken, kimyasal olarak ilişkili olmayan bir dizi organik madde ailesidir. Suda ve yağda çözünenler olmak üzere vitaminler ikiye ayrılırlar (Tablo 6).

Tablo 4: Seçilmiş vitamin eksikliklerinin klinik semptomları

Vitamin	Eksiklik sendromu
Suda çözünen vitaminler	
B1 vitamini (tiamin)	Beriberi- Konjestif kalp yetmezliği (ıslak beriberi), afoni, periferik nöropati, Wernicke ensefalopatisi (nistagmus, oftalmopleji, ataksi), konfüzyon veya koma
B2 vitamini (riboflavin)	Mukoza zarında ödem, açısız stomatit, glossit ve seboroik dermatit (örn. Burun, skrotum) dahil spesifik olmayan semptomlar
Niasin (nikotinik asit)	Pellagra- Güneş ışığına maruz kalan bölgelerde dermatit; kusma, disfaji, ağız iltihabı (glossit, açısız stomatit, keilit) ile ishal; baş ağrısı, demans, periferik nöropati, hafıza kaybı, psikoz, deliryum, katatoni
B6 vitamini (pidoksin, pidoksal)	Anemi, halsizlik, uykusuzluk, yürüme güçlüğü, periferik nöropati, nazolabial seboroik dermatit, cheilosis, stomatit
B12 vitamini (kobalamin)	Megaloblastik anemi (pernisyöz anemi), bozulmuş propriyosepsiyonlu periferik nöropati; aksonal veya optik nöropati ve yavaşlamış zihin içerebilir
Folat	Megaloblastik anemi; duyu baskın nöropatiyi içerebilir
Biyotin	Mental durum değişikliği, miyalji, disestezi, anoreksi, makulöz dermatit dahil spesifik olmayan semptomlar
Pantotenat	Parestesi, disestezi ("ayak yanması"), anemi, gastrointestinal semptomlar dahil spesifik olmayan semptomlar
C vitamini (askorbat)	İskorbüt- Yorgunluk, peteşi, ekimoz, diş eti kanaması, depresyon, kuru cilt, bozulmuş yara iyileşmesi
Yağda çözünen vitaminler	
A vitamini (retinol, retinal, retinoik asit)	Gece körlüğü, kseroftalmi, keratomalazi, Bitot lekesi, foliküler hiperkeratoz
D vitamini (kolekalsiferol, ergokalsiferol)	Raşitizm, osteomalazi, kraniyotablar, raşitik tespah

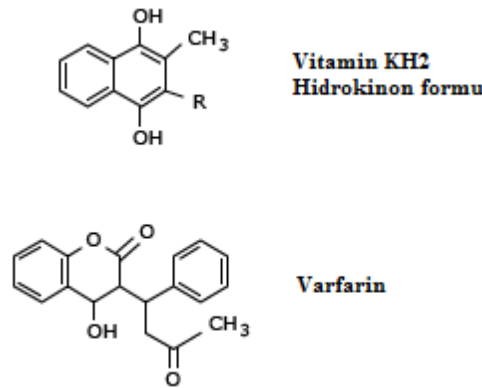
E vitamini (tokoferoller)	Duyusal ve motor nöropati, ataksi, retina dejenerasyonu, hemolitik anemi
K vitamini (filokinon, menakinon, menadion)	Hemorajik hastalık

K vitamini, pıhtılaşma yolağında karboksiglutamik asit kalıntıları içeren birkaç anahtar proteinin aktivitesi için gerekli bir kofaktör olduğundan önemli bir role sahiptir. K vitamini eksikliği, yenidoğanlar ve hepatobiliyer veya pankreas hastalığı gibi predispozan durumları olan hastalar dışında nadirdir.

K vitamini antagonistleri (VKA) de, terapötik antikoagülasyon için kullanılan bir ilaç sınıfıdır.

1.5.1 Kimyasal Yapısı

K vitamini ve türevleri, lipofilik yan zincire sahip 2-metil-1,4-naftokinon çekirdeği içerir. Bu yapı, K vitamini antagonistleri olarak işlev gören varfarin ve diğer kumarin benzeri antikoagülanlara benzer (Şekil 4).



Şekil 4: K vitamini ve varfarin molekülü arasındaki biyokimyasal benzerlik

VK1 (filokinon) bir fitil yan zincirine sahiptir. VK2 (menakinon), yan zincirin uzunluğuna göre MK-4'ten (veya menatetrenon) MK-13'e kadar olarak adlandırılan, her biri izoprenoid yan zincire sahip çeşitli formlara sahiptir. En yaygın MK formu dört kalıntıya (MK-4) sahiptir.

1.5.2 Metabolizması

K vitamini emilimi, bozulmamış pankreas ve safra işlevi ve yağ emici mekanizmalar gerektirir. Diyetteki K vitamini, proteine bağlıdır ve ince bağırsakta pankreas enzimlerinin proteolitik etkisiyle serbest bırakılır. Daha sonra safra tuzları, K vitamininin enterositlerce absorbe edilip karışık miseller halinde çözündürülüp, buradan da şilomikronlara dahil olup böylece karaciğere taşınmak üzere bağırsak lenfatiklerine emilimini ve portal sirkülasyonunu kolaylaştırır[43]. Karaciğerde çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) olarak yeniden paketlenir. Lipoproteine bağlı olarak küçük miktarlarda dolaşım sistemine çıkar.

1.5.3 Etkileri

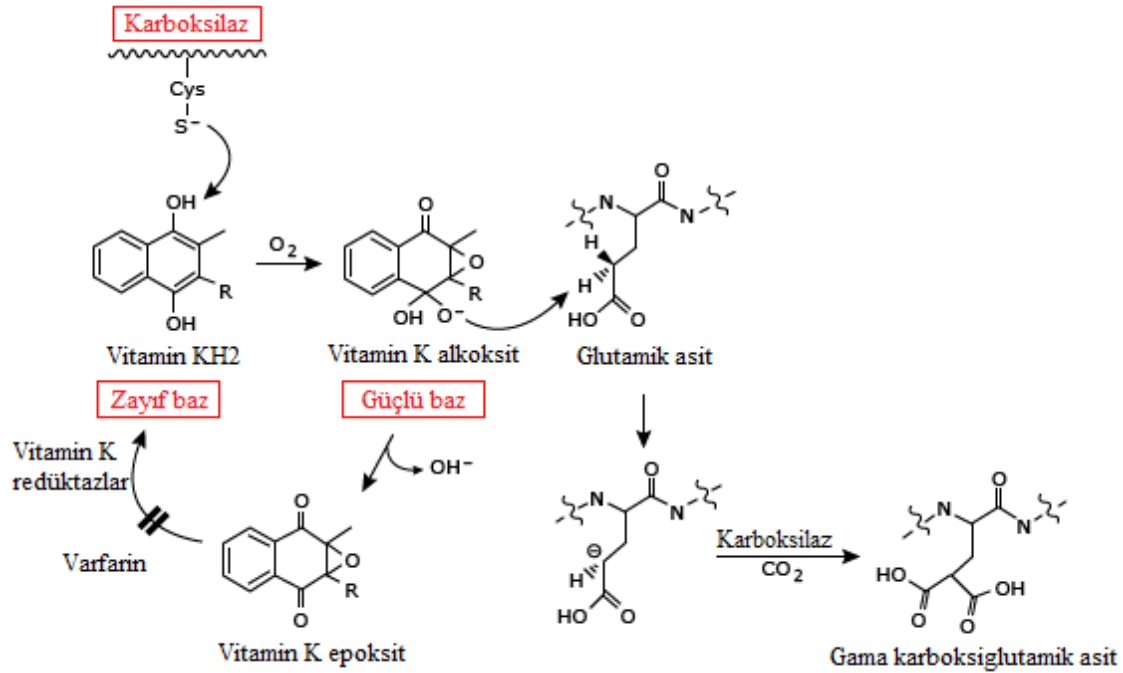
K vitamini, pıhtılaşma yollarında karboksiglutamik asit kalıntıları içeren birkaç anahtar proteinin aktivitesi için gerekli bir kofaktör olduğundan önemli bir role sahiptir. Vücuttaki diğer bazı proteinler de (örneğin osteokalsin) ayrıca karboksiglutamat kalıntıları içerir ve aktiviteleri için K vitaminine bağlıdırlar (Tablo 7).

Tablo 5: Bilinen gama karboksiglutamat içeren proteinler

Koagülasyon ile ilişkili proteinler	Kemik proteinleri	Diğer proteinler
Protrombin	Osteocalcin	Gas6
Faktör VII	Matriks GLA proteini	PRGP1
Faktör IX		PRGP2
Faktör X	Konopeptitler	
Protein C	Konantokin G	
Protein S	Konantokin T	
Protein Z		

1.5.3.1 Koagülasyon

K vitamini, hepatik hücrelerdeki çeşitli karboksilaz enzimlerinin aktivitesi için gereklidir ve bu nedenle koagülasyon faktörleri VII, IX, X ve protrombinin aktivasyonu için gereklidir. Bu faktörler, memeli hücrelerinde bulunan endoplazmik bir enzim olan gama-glutamil karboksilaz tarafından karboksillenen karboksiglutamik asit içerir (Şekil 5)[44, 45].



Şekil 5: Gama-karboksiglutamik asitin K vitaminine bağlı üretimi için biyosentetik yol

Karboksilazdaki serbest bir sistein kalıntısının, KH2 vitaminini, glutamik asidin gama-karbonundan bir hidrojeni çıkarmak için yeterli bazikliğe sahip "güçlü bir baza" dönüştürdüğü varsayılmıştır (kırmızı ile gösterilmiştir). Bununla birlikte, karboksilasyon reaksiyonunda serbest bir sisteinin rolü belirsizdir. Daha sonra, gama-karboksiglutamik asit oluşturmak için glutamik asidin gama-karbonuna CO₂ eklenir. Aktive edilmiş K vitamini türleri, K vitamini epoksite çöker ve biri varfarin tarafından inhibe edilen iki K vitamini redüktazın aktivasyonuna takiben tekrar KH2 vitaminine geri dönüştürülür.

K vitamini, bu süreçte oksidasyon yoluyla reaksiyona enerji sağlayan aktif koenzimdir[46]. Karboksilasyondan sonra, bu proteinler trombosit yüzeyindeki negatif yüklü fosfolipidlere afinite kazanır ve pıhtılaşmayı destekler[47].

1.5.3.2 Protein C ve S Aktivasyonu

Doğal antikoagülan olan protein S ve C ayrıca antitrombotik aktiviteleri için K vitaminine gereksinim duyarlar. Protein C, trombin ile aktivasyonunu takiben, faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder, böylece daha fazla trombin oluşumunu inhibe eder. Protein S ayrıca, aktif protein C için bir kofaktör görevi görerek aşırı pıhtılaşmayı önlemeye yardımcı olur[48].

1.5.3.3 Kumarin Benzeri Antikoagülanların Geri Döndürülmesi

Yapı olarak K vitaminine benzeyen kumarin benzeri antikoagülanlar(Şekil 4), inaktif K vitamini formu olan 2,3 epoksinin K vitamininin aktif formuna indirgenmesini bloke ederek K vitamini bağımlı karboksilasyon döngüsünü kesintiye uğratar(Şekil 5)[49]. K vitamini uygulaması, antikoagülan rodentisit zehirlenmesi olan hastalar da dahil olmak üzere kumarinin etkilerini tersine çevirmek için kullanılan yöntemlerden biridir.

1.5.3.4 Kemik Oluşumu

K vitamini, osteokalsin (kemik gama-karboksiglutamik asit [Gla] proteini) ve matriks Gla proteini dahil olmak üzere kemik mineralizasyonunda yer alan bazı proteinler için bir kofaktördür. Klinik araştırmalarda, osteoporoz tedavisi için VK1 (filokinon) veya VK2 kullanımını incelenmiş fakat çelişkili sonuçlar alınmıştır.

1.5.3.5 Koroner Vasküler Kalsifikasyonu

Matrix Gla proteini aktivasyonu, vitamin K aracılı karboksilasyona bağlıdır. Aktif haliyle vasküler kalsifikasyonda rol oynadığı düşünülmektedir. Teorik olarak, K vitamini eksikliği, matriks Gla protein aktivitesinin olmaması nedeniyle damar kalsifikasyonunun artmasına neden olur. Vasküler kalsifikasyon, koroner arter hastalığına zemin hazırlar. Koroner arter hastalığında K vitamininin rolünü değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalarda sonuçlar kesin olmamakla birlikte, bu alanda daha fazla çalışmanın gerekli olduğu sonucuna varılmıştır[50, 51].

1.5.4 K Vitamini Kaynakları

Diyetteki VK1 (filokinon) ıspanak ve brokoli gibi yeşil sebzelerde ve bazı yağlarda bulunur(Tablo 8)[49]. Phytonadione sentetik bir VK1 şeklidir.

Tablo 6: Farklı gıdalardaki K vitamini miktarları

Gıda ismi	Servis ölçüsü	Vitamin K (mikrogram)
Yüksek K vitamini içeren gıdalar		
Brüksel lahanası, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	110
Brüksel lahanası, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	150
Yeşillik, pancar, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	350
Yeşillik, kara lahana, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	530
Yeşillik, kara lahana, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	365
Yeşillik, hardal, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	415

Yeşillik, şalgam, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	265
Yeşillik, şalgam, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	425
Kıvırcık lahanâ, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	530
Kıvırcık lahanâ, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	565
Ispanak, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	444
Ispanak, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	514
Ispanak, taze (çiğ)	1 kâse	150
Orta K vitamini içeren gıdalar		
Kuşkonmaz, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	72
Kuşkonmaz, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	4 dal	48
Kuşkonmaz, taze (pişmiş, süzölmüş)	4 dal	30
Fasulye, yeşil veya sarı, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	10
Brokoli, taze (pişmiş, süzölmüş)	1 dal	26
Brokoli, dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	80
Brokoli, çiğ	1/2 kâse	45
Lahana (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	80
Lahana, Çin lahanası (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	28
Lahana, yeşil (çiğ)	1/2 kâse	26
Lahana, kırmızı (çiğ)	1/2 kâse	14
Lahana, Savoy (çiğ)	1/2 kâse	24
Havuç, taze veya dondurulmuş (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	10
Karnabahar, taze veya dondurulmuş (çiğ veya pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	10
Kereviz, çiğ	1/2 kâse	17
Lahana salatası (fast food türü)	1/2 kâse	37
Hindiba	1/2 kâse	60
Marul (tereyağı marulu)	1/2 baş	80
Marul (buzdağı, gevrek)	1/2 baş	65
Marul (romain)	1 kâse	57
Marul (yeşil yaprak)	1 kâse	97
Yağ, kanola	1 yemek kaşığı	17
Bamya, taze (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	32
Bamya, donmuş (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	44
Dondurulmuş bezelye (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	24
Bezelye, taze, kabuklu (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	20
Bezelye, yeşil, donmuş (pişmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	18
Turşu çeşnisi, tatlı	1 yemek kaşığı	13
Lahana turşusu, konserve	1/2 kâse	56
Karışık dondurulmuş veya konserve sebzeler (pişirilmiş, süzölmüş)	1/2 kâse	20
Düşük K vitamini içeren gıdalar		
Avokado	28 gr	Bu yiyeceklerin tümü, porsiyon başına 10 mikrogramdan daha
Muz	1 muz	
Nohut	1/2 kâse	
Mısır	1/2 kâse	

Meyveler (elma, nektarin, şeftali, karpuz dahil taze, dondurulmuş veya konserve)	Bütün parça taze meyve, 1 dilim karpuz veya 1/2 su bardağı	az K vitamini içerir.
Mayonez	1 yemek kaşığı	
Zeytin yağı	1 yemek kaşığı	
Yağ, diğer (yer fıstığı, susam, aspir, mısır, ayçiçeği, soya fasulyesi dahil)	1 yemek kaşığı	
Biber, yeşil veya kırmızı	1/2 biber veya 1/2 kâse	
Patates	1/2 patates veya 1/2 kâse	
Deniz yosunu, yosun (çiğ)	1 yemek kaşığı	
Domates	1/2 domates veya 1/2 kâse	
K vitamini bakımından çok düşük besinler, bazen varfarin veya diğer ilaç etkileşimlerine karışanlar		
Kızılırcık suyu	118 ml	Varfarin kullananlar için bunların miktarını günde 1 veya 2 porsiyonla sınırlandırılması önerilir.
Greyfurt	118 ml veya 1/2 greyfurt	
Demlenmiş yeşil çay	118 ml	

VK2 (MK), bir izoprenoid yan zinciri ile ayırt edilir. Yan zincirin uzunluğuna göre MK-4'ten MK-13'e kadar adlandırılan çeşitli formları vardır. MK-4 (menatetrenon olarak da bilinir) vücut tarafından filokinondan üretilir ve hayvanlarda ana depolanma şeklidir. Diğer MK'lar, bağırsakta mikroflora tarafından sentezlenir ve K vitamininin beslenme gereksiniminin bir kısmını sağlarlar[49]. Diyetle MK'lar; ette (özellikle karaciğer), peynirlerde, fermente soya fasulyesinde ve yumurtalarda bulunur. Bununla birlikte, karaciğer ve bazı fermente soya ürünleri dışında, bu yiyeceklerin çoğunda K vitamini konsantrasyonları düşüktür ve diyetle K vitamininin önemli bir bölümünü tek başlarına sağlamazlar. K2 vitamininin en yaygın formları, ağırlıkça VK1 aktivitesinin yaklaşık yüzde 60'ına sahip olmakla birlikte tüm K vitamini formlarının biyoyararlanımı, diğer lümen içi besin maddelerine bağlı olarak önemli ölçüde değişir[13, 43].

1.5.5 K Vitamini Gereksinimleri

1.5.5.1 Referans Diyet Alımı

Yeterli alım (AI) olarak ifade edilen K vitamini için diyet gereksinimi, kadınlarda günlük 90 mikrogram ve erkeklerde günlük 120 mikrogramdır[43]. Çocuklarda yeterli alım, küçük bebeklerde günlük 2 mikrogramdan ergen erkeklerde günlük 75 mikrograma kadar değişmektedir. Bebeklerdeki yeterli alım referans değerlerinde, bebeklerin doğumda K vitamini profilaksisi aldığı varsayılır. Çoğu diyetle birincil K vitamini kaynağı, yapraklı yeşil

sebzelerden veya yağlardan elde edilen VK1dir (filokinon) (Tablo 8). Başta fermente peynirler olmak üzere birkaç gıda, önemli miktarda VK2 (MK'lar) içerir.

1.5.5.2 Özel Popülasyonlar

Aşağıdaki popülasyonlarda K vitamini gereksinimleri için özel hususlar geçerlidir:

1.5.5.2.1 Parenteral Beslenme Alan Hastalar

Total parenteral beslenme alan hastalar K vitamini desteğine ihtiyaç duyar. K vitamini, parenteral beslenme solüsyonuna eklenen çoğu standart multivitamin karışımı markasında bulunur. Parenteral beslenme için yetişkin enjekte edilebilir multivitaminlerin tipik bir günlük dozu, 150 mikrogram VK1 (phytonadione) içerir.

1.5.5.2.2 Antikoagülan Tedavi Alan Hastalar

VKA, terapötik etkisi K vitamini antagonizmine bağlı olan bir antikoagülan ilaç sınıfıdır. İstenilen antikoagülasyon derecesini elde etmek için ilacın dozu, K vitamini alımı ile dikkatlice dengelenmelidir. VKA asenokumarol ile stabil bir şekilde antikoagüle edilen sağlıklı deneklerle yapılan bir çalışmada, günde 100 mikrograma kadar VK1 sağlayan gıda takviyelerinin kullanımı tedaviye anlamlı düzeyde müdahale etmedi[52]. Bu deneklerde uluslararası normalleştirilmiş oranın (INR) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmesine neden olan eşik VK1 eşik dozu, 150 mikrogram / gündü ve bu miktar, yarım fincan lahana yemenin ardından kolayca aşıldı (Tablo 8). Bu ilaçları alan hastaların diyetteki K vitamini alımına dikkat etmeleri gerekmektedir. Varfarin kullanan hastalar için günlük 150 mikrogram VK1 alımı, antikoagülasyon rejimi uygun şekilde izlendiği ve dozlar gerektiği gibi ayarlandığı sürece, aşırı dozlarda warfarin veya subterapötik antikoagülasyon gereksinimi ile ilişkilendirilmemiştir. Zaman içinde nispeten sabit bir alım seviyesinin korunması, kısıtlamaya tercih edilir.

1.5.6 K Vitamini Eksikliği

Sağlıklı bir çocukta veya yetişkinde K vitamini eksikliği nadirdir. Bunun nedeni büyük ölçüde bitkilerde filokinonun geniş dağılımı, bağırsak mikro florası tarafından MK üretimi ve K vitamininin hücreler içinde kolayca geri dönüştürülmesidir (Şekil 5). Yeni doğan bebeklerde K vitamini eksikliği yaygındır ve doğumda K vitamini profilaksisinin rutin uygulanmasını gerektirir.

Edinilmiş K vitamini eksikliği, antibiyotikler gibi ilaçlar veya aşağıda listelenen diğer hazırlayıcı koşullar nedeniyle ortaya çıkabilir. Uzun süreli açlık da K vitamini seviyelerini düşürür. Bu tür hastalar kumarin bazlı antikoagülanlarla tedaviye daha duyarlıdır[53].

1.5.6.1 K Vitamin Eksikliğine Neden Olan Koşullar

K vitamini yağda çözünen bir vitamindir, bu nedenle yağ emilim bozukluğuna neden olan herhangi bir durum K vitamini eksikliğine neden olabilir. Yağ malabsorpsiyonuna safra veya pankreas ekzokrin bozuklukları veya bağırsak mukozasının yaygın hastalığı veya rezeksiyonu neden olabilir. Örnek olarak, aşağıdaki koşullara sahip hastalar, yağda çözünen vitamin eksiklikleri açısından risk altındadır ve bu vitaminler açısından genellikle takviye ve izlem gerektirirler:

- * Kistik fibrozis.
- * Primer biliyer kolanjit.
- * Primer sklerozan kolanjit.
- * Biliyer atrezi.
- * Ailevi intrahepatik kolestaz ve kolestaz ile ilişkili diğer kalıtsal bozukluklar.
- * Aktif çölyak hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalığı veya kısa bağırsak sendromu gibi emilim bozukluğu ile ilişkili bağırsak hastalıkları, K vitamini eksikliği ile ilişkilendirilebilir. Özellikle terminal ileum söz konusu olduğunda safra tuzu havuzunu azalacağından yağda çözünen vitaminlerin sindirilmesinde bozulmalar görülebilir.
- * Karaciğer yetmezliği - K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlendiğinden, şiddetli parankimal karaciğer hastalığı da bu faktörlerin eksikliklerine yol açabilir. Şiddetli karaciğer hastalığı ve pıhtılaşma anormallikleri olan hastalarda, faktör V ve VII'nin ölçümü, karaciğer parankimal disfonksiyonu ile K vitamini malabsorpsiyonu arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir. Faktör V aktivitesi, K vitaminine bağlı değildir; faktör VII aktivitesi, karboksilasyon için koenzim olarak K vitamini gerektirir. Böylece, K vitamini malabsorpsiyonunda faktör V aktivitesi korunurken faktör VII baskılanacaktır. Karaciğer yetmezliğinde, hem faktör V hem de VII aktivitesi bozulur.
- * İlaçlar - K vitamini eksikliğine katkıda bulunabilecek ilaçlar arasında antibiyotikler ve yüksek dozlarda E vitamini bulunur:
 - * Antibiyotikler, bağırsak bakterilerini ve ayrıca karaciğerdeki K vitamini aktivasyonunu doğrudan etkileyerek K vitamini eksikliğine katkıda bulunabilir. Alınan K vitamininin çoğu, distal ince bağırsakta emilir. Kolon ve

distal ileumda kolonileşen bir dizi mikroorganizma, emilebilir K vitamini (vitamin K2, MK) sentezler. Birçok geniş spektrumlu antibiyotik bu bakteri popülasyonunu azaltarak MK üretimini sınırlar[54]. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporin antibiyotikler, hipoprotrombinemi ile ilişkilidir ve düşük K vitamini deposu olan hastalarda kumarin benzeri etkiye sahiptir[55]. Antibiyotikler ayrıca karaciğerdeki K vitamini epoksit redüktaz enziminin işlevini inhibe ederek K vitamini geri dönüşümünü bozarak K vitamini eksikliğine neden olurlar (Şekil 5)[55].

* Çok yüksek dozda E vitamini, emilimi etkilemiyor gibi görünmesine rağmen K vitamini eksikliğine neden olabilir[56]. Başka bir sıçan hayvan modelinde, toksik A vitamini dozları ile takviye, hipoprotrombinemi ve serebral kanama ile giden K vitamini eksikliğine neden olmuştur[57].

1.5.6.2 K Vitamini Eksikliği Semptomları

K vitamini eksikliğinin klinik belirti ve semptomları arasında kolay morarma, mukozal kanama, splinter hemoraji, melena, hematüri veya bozulmuş pıhtılaşmanın diğer herhangi bir belirtisi bulunur.

1.5.6.3 K Vitamini Eksikliği Laboratuvar Değerlendirme

* **Semptomatik hastalar** - Kanama semptomları olan hastalar için K vitamini eksikliği olasılığı, her ikisi de K vitamini eksikliğinde uzayan protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ölçülerek değerlendirilebilir. Eksiklik hafif olduğunda, faktör VII üzerindeki baskın etkiye bağlı olarak sadece PT uzayabilir. Şiddetli K vitamini eksikliğinde hem PT hem de kısmi tromboplastin zamanı (PTT) etkilenebilir.

* **Predispozan koşulları olan hastaların izlenmesi** - PIVKA-II seviyeleri (K vitamini yokluğunda indüklenen protein, aynı zamanda des-gama-karboksi protrombin olarak da bilinir) K vitamini eksikliğinin saptanmasında PT'den daha hassastır ve K vitamini eksikliğine yatkınlığı olan hastaların izlenmesinde yardımcı olabilir. PIVKA-II, VKA ilaçların kullanımında veya hepatoselüler karsinom gibi belirli tümörlerin varlığında da yükselir. İzleme sıklığı, hazırlayıcı durumun türüne ve hastanın geçmişine bağlıdır. Kistik fibrozla ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda, PIVKA-II veya PT ile yıllık izleme önerilir.

PT ve INR ayrıca varfarin veya diğer VKA ilaçlarla olan antikoagülan tedaviyi izlemek için kullanılır.

Vitamin K durumu ayrıca dolaylı olarak K vitaminine bağlı faktörlerin (yani protrombin, faktör VII, IX, X veya protein C) ölçülmesiyle belirlenebilir. K vitamini eksikliği olan hastalarda, bu faktörlerin seviyeleri genellikle normalin yüzde 50'sinden azdır. Filokinon seviyeleri de doğrudan ölçülebilir, ancak klinik kullanım için pratik değildir [58, 59]. MK'lar için belirlenmiş normal değerler yoktur.

1.5.6.4 Koagülopatinin Tedavisi

K vitamini eksikliği ve koagülopatisi olan çoğu yetişkin hasta tek doz 10 mg oral K vitamini ile tedavi edilir. Malabsorbsiyon nedeniyle K vitamini eksikliği olan veya ağızdan ilaç alamayan hastalarda 10 mg K vitamini parenteral olarak (deri altı veya intravenöz) uygulanır.

Bununla birlikte, jeneralize ödemi (anasarca) olan hastalarda, emilime güvenilemeyeceği için subkutan uygulamadan kaçınılmalıdır.

Ek olarak, koagülopatiyi hızla tersine çevirmeye çalışırken (örn., önemli veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kanama durumunda veya bir invazif prosedürden önce) intravenöz uygulama tercih edilir. K vitamini intravenöz olarak verilirken, anafilaksi riskini azaltmak için infüzyon yavaş (yani 1 mg/dakikadan hızlı olmamak üzere) verilmelidir.

Tek doz K vitamini uygulanmasına rağmen klinik koagülopati kanıtı devam ederse, doz 48 ila 72 saat içinde tekrar verilir.

10 mg'lık doz genellikle eksikliği düzeltmek için gerekenden daha fazladır, ancak K vitamini toksisiteleri minimumdur.

Kumarin benzeri antikoagülanlar da alan hastalarda K vitamini eksikliği ortaya çıktığında, daha fazla antikoagülasyona refrakterliği önlemek için K vitamini dozları en aza indirilmelidir. Bununla birlikte, yaşamı tehdit eden kanamalı şiddetli koagülopati durumunda, doz azaltımı uygun değildir.

1.5.7 K Vitamini Fazlalığı

K vitamini toksisitesi çok nadirdir ve tüketim için tolere edilebilir bir üst sınır tanımlanmamıştır. Sentetik, suda çözünür bir K vitamini formu olan menadion, bebeklerde hemolitik anemi, hiperbilirubinemi, sarılık ve kernikterusa neden olabilir[60, 61]. Menadion,

prematüre veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda kullanılmıştır ancak yüksek dozlarda kernikterusu hızlandırabilir[62]. Bununla birlikte, bu tür K vitamini takviyesi mevcut değildir.

1.5.8 K Vitamini ve Kanser

Tüm çeşitli formlarında K vitamininin antikanser etkileri olduğu gösterilmiştir. K vitamini kanser araştırması, bu etkileri açıklamak için iki temel mekanizmaya odaklanmıştır. Eski mekanizma, kanser hücrelerinin oksidatif kapasitesini aşarak ölüme yol açan tek elektronlu K3 vitamini döngüsünün ürettiği oksidatif etkiye dayanır. Kolayca döngü yapmayan (K1 ve K2) veya döngüyü başlatmayan düzeylerde olan K vitamini formlarının antikanser etkisinden dolayı başka mekanizmalar önerilmiştir. Başka bir mekanizmaya dair bu ipuçları, araştırmacıları protein kinazlar ve fosfatazlar düzeyinde etki eden alternatif bir etki mekanizması keşfetmeye yönlendirmiştir. K vitamininin myc ve fos gibi proteinler üzerinde etkili olduğu ve bunun da büyümenin durmasına ve ölüme yol açtığı bulunmuştur. Hücre döngüsü durdurulmasının, hücre döngüsünde kritik olan siklinler düzeyinde fosfatazlar tarafından başlatıldığı da bulunmuştur[63].

K vitamini alt tiplerinin; hepatosellüler karsinom, gastrik kanser, kolorektal kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over kanseri ve lösemi gibi değişik birçok kanser tipinde apoptozisi indüklemeye gibi etkiler ile hücre büyümesini inhibe edici özelliğini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır[63-69].

Hepatosellüler karsinomda yapılan çalışmalarda VK3 potent sitotoksikite göstermesi nedeniyle hepatotoksik olarak kabul edilmektedir[68-70]. VK2 ise; herhangi bir toksisite görülmeden belirgin anti-tümör özellik göstermektedir. VK1 ise VK2 ile kıyaslandığında kanser hücreleri üzerinde daha düşük etkiye sahiptir[70]. Bu nedenle kanser tedavisinde, kemopreventasyonda VK2 daha uygun görülmektedir[71].

VK2 meme kanseri serilerinde özellikle triple negatif meme kanseri hücre serilerinde yapılan çalışmalarda otofagozom oluşumu ile apoptozisi indükleyerek hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir[71, 72].

1.6 MATRİX GLA PROTEİNİ

Matrix Gla proteini (MGP), beş γ -karboksiglutamik asit kalıntısı içerip, hidroksiprolin içermeyen K vitaminine bağımlı bir proteindir[73]. MGP, başlangıçta sığır kemiğinden ve kıkırdaktan izole edilmiştir ve son olarak akciğer, kalp, böbrek ve vasküler düz kas hücreleri gibi yumuşak dokuların çoğunda bulunmuştur[74, 75]. Bu proteinin fizyolojik rolü doku

kalsifikasyonunu inhibe etmek iken aynı zamanda patolojik kalsifikasyonların yanı sıra tümör ilerlemesine katkıda bulunan anormal anjiyojenezde de rol oynamaktadır[76, 77].

Matrix Gla Protein (cMGP) kemik morfogenetik protein tip 2'nin fonksiyonunu etkileyerek kemiklerde kalsifikasyonu sağlarken; vasküler matrikste kalsiyum depolanmasını önleyerek vasküler kalsifikasyonun inhibisyonunda merkezi görev alan bir proteindir. K vitamini ankarboksile matrix Gla proteininin (ucMGP) aktivasyonu için (ucMGP—>cMGP) gerekli bir kofaktördür. Yapılan çalışmalarda düşük ucMGP seviyeleri yüksek K vitamini düzeyini göstermektedir[78, 79].

1.6.1 Tümöral Patolojide Matrix GLA Proteini

MGP proteini doku kalsifikasyonunu önlemenin yanında, tümör progresyonuna neden olan anormal anjiogeneziste olan patolojik kalsifikasyonda da rol almaktadır[76, 77]. Son zamanlarda ürogenital maligniteler, kolon adenokarsinomu, meme kanseri, glioblastoma ve over kanseri hücreleri dahil olmak üzere farklı kanser türlerinde MGP'nin düzensiz olduğu gösterilmiştir[80-85].

Meme kanserlerinde MGP ekspresyonundaki upregülasyonu, tümör progresyonu ve düşük prognoz ile ilişkili olmasına rağmen[82]; son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek MGP ekspresyonları MCF7 (triple negatif hücre serisi) meme kanseri hücrelerinde daha iyi sağkalım sonuçlarını tahmin ettirmektedir[84, 86]. Bu nedenle MGP'nin meme kanserindeki rolü tam olarak kesinleşmemiş olup alt tiplerine göre sorvi açısından farklılıklar gösterdiği düşünülmektedir[87].

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 ÇALIŞMA POPULASYONU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde takip edilen 152 meme kanseri hastası ile herhangi bir kanser öyküsü bulunmayan dahiliye polikliniğe başvurmuş olan 28 sağlıklı, gönüllü, kadın hastanın rutin tahliller esnasında alınmış kanlarından -80 derecede saklanmış artan serumlarından VK2 ve ucMGP seviyeleri çalışıldı. Kanser tanılı hastaların dosyalarından kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. İkinci bir malinitesi bulunan kanser hastaları ile ek bir hastalığı bulunan gönüllülerden dışlama kriterleri bulunanlar çalışmaya alınmadılar.

Dışlama Kriterleri;

*Parenteral beslenme, enteral beslenme veya K vitamini içeren besin takviyesi alanlar,

*Uzun süreli açlık ve malnütrisiyonu bulunanlar

*Karaciğer yetmezliği olanlar,

*İlaçlar

*K vitamini metabolizmasını etkileyen K vitamini antagonistleri benzeri ilaç alanlar,

*Son 1 ayda barsak florasını bozabilecek geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar,

*Yüksek doz E vitamini alanlar,

*Yağ emilim bozukluğuna neden olan aşağıdaki durumlardan biri bulunanlar

*Kistik fibrozis

*Primer biliyer kolanjit

*Primer sklerozan kolanjit

*Biliyer atrezi

*Ailevi intrahepatik kolestaz ve kolestaz ile ilişkili diğer kalıtsal bozukluklar

*Aktif çölyak hastalığı,

*Enflamatuvar barsak hastalığı,

*Kısa barsak sendromu olanlar.

2.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Triple negatif meme kanseri olanlar ve sağlıklı kontrol olarak 2 grup arasında serum VK2 ve ucMGP açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 paket programı ile yapıldı. Değişkenler; Kolmogorov Smirnov testi ve vizüel metotlar (histogramlar ve probability plots) kullanılarak normal dağılım açısından değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik için normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma; çarpık dağılım gösteren değişkenler ve ordinal değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Sağlıklı bireyler ve meme kanseri grupları arasındaki farkın parametrik verilerde değerlendirilmesi için Student T testi kullanıldı. Non parametrik verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinin yapılması için Spearman testi kullanıldı. Rho katsayısı için; 0,00 ile 0,25 arası değer ‘çok zayıf’, 0,26 ile 0,49 arası değer ‘zayıf’, 0,50 ile 0,69 arası değer ‘orta’, 0,70 ile 0,89 arası değer ‘yüksek’, 0,90 ile 1,00 arası değer ise ‘çok yüksek’ ilişki olarak değerlendirildi. Kategorik verilerin

değerlendirilmesinde uygunluğuna göre Ki kare veya Fisher exact testleri kullanıldı. Alt grup karşılaştırmalarında ya da korelasyon analizlerinde VK2 ya da ucMGP ile ilişkili bulunan parametreler ($p < 0,001$) multiple lineer regresyon analizine alındı. p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı alındı.

2.3 ARAŞTIRMANIN EVRENİ/ÖRNEKLEMİ

Konya İlinde 3. basamak bir sağlık tesisinde takip edilen meme kanseri hastalarında VK2 seviyesini saptamayı planladık. G*Power (versiyon 3.1.2) programı kullanılarak yeterli örneklem büyüklüğünü saptamak için yapılan analizde; alfa 0,05, güç $p=0,80$, orta etki büyüklüğü $d=0,5$; $N2/N1:5$, iki yönlü (Faul ve ark.,2008) varsayımları baz alınarak yapılan tek örneklem t testi sonucunda 150 meme kanseri tanılı hasta ile 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplamda 180 vakanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

2.4 ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI ZAMAN ARALIĞI

Çalışmamıza Şubat 2020 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde takip edilen meme kanseri hastaları dahil edildi.

2.5 VİTAMİN K2 VE UC-MGP DÜZEYLERİ İÇİN ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Hasta ve kontrol grubundan yaklaşık 12 saat açlık sonrasında sabah saat 08:00-12:00 saatleri arasında rutin biyokimya tüplerine (jelli, vakumlu) 5 mL venöz kan örneği alındı. Alınan venöz kan numunesi 3000g'de 5 dakika santrifüj edildi, serumları ayrıldı ve serumlar - 80 °C de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü serumlar çözüldü ve tüm örnekler aynı gün çalışıldı.

2.5.1 Vitamin K2 düzeyi ölçülmesi

Serum örneklerinden Vit K2 düzeyi, Human Vitamin K2 ELISA kiti (Cat.No: E2176Hu, Intra-Assay CV:<8%, Inter-Assay CV: <10 %, Bioassay Technology Laboratory, 1008 Junjiang Inter. Bldg 228 Ningguo Rd, Yangpu Dist Shanghai, China) kullanılarak, Heales Automatic Microplate reader MB-530 (Shenzhen Huisong Technology Development Co., Ltd, luohu 1st high-tech industrial park, shenzhen, China) cihazı ile ölçüldü.

2.5.2 Uncarboxylated Matrix Gla Protein düzeyi ölçülmesi

Serum örneklerinden Uncarboxylated Matrix Gla Protein, Human Uncarboxylated Matrix Gla Protein ELISA kiti (Cat.No: E4389Hu, Intra-Assay CV:<8%, Inter-Assay CV: <10 %, Bioassay Technology Laboratory, 1008 Junjiang Inter. Bldg 228 Ningguo Rd, Yangpu Dist Shanghai, China) kullanılarak, Heales Automatic Microplate reader MB-530 (Shenzhen

Huisong Technology Development Co., Ltd, luohu 1st high-tech industrial park, shenzhen, China) cihazı ile ölçüldü.

3. BULGULAR

3.1 KANSER VE KONTROL VAKALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dışlama kriterleri sonrasında çalışmaya alınan toplam 152 kanser hastası ile 28 kontrol vakası karşılaştırıldı. Kanser hastalarının yaş ortalaması 53,38 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 37,58 yıl idi. ($p<0,001$) İki grup arasında boy, kilo, beden kitle indeksi, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, libido kaybı, sigara öyküsü, HT, DM, ilaç kullanımı, menapoz durumu, doğum gebelik öyküsü, ilk gebelik yaşı, çocuk sayısı açısından anlamlı farklılık saptandı. Laboratuvar değerlerinden ise; ucMGP, VK2, glukoz, üre, GFR, ürik asit, AST, ALT, ALP, GGT, kolesterol, trigliserid, LDL, kalsiyum, sodium, ferritin, folat, CEA, CA15-3, monosit, prothrombin zamanı, CRP, NLR, LMR ve PLR değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 9).

Tablo 7: Kanser ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=28)	Kanser (n=152)	p değeri
Yaş		37,58±9,95	53,38±10,14	<0,001
Boy, cm		162,57±5,31	158,91±6,15	0,004
Kilo, kg		64,5(48-102)	77(47-135)	<0,001
Beden kitle indeksi, kg/m ²		24,96±4,91	30,8±5,34	<0,001
BKİ grup	BKİ<23	10(%35,7)	10(%6,6)	<0,001
	BKİ≥23	18(%64,3)	142(%93,4)	
Medeni durum	Bekar	11(%39,3)	33(%21,7)	0,047
	Evli	17(%60,7)	119(%78,3)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	0(%0)	19(%12,5)	<0,001
	İlkokul ve ortaokul	3(%10,7)	111(%73)	
	Lise ve üzeri	25(%89,3)	22(%14,5)	
Meslek	Çalışmıyor	3(%10,7)	144(%94,7)	<0,001
	Çalışıyor	25(%89,3)	8(%5,3)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	18(%64,3)	70(%46,1)	0,076
	Var	10(%35,7)	82(%53,9)	
Libido kaybı	Yok	28(%100)	123(%80,9)	0,009
	Var	0(%0)	29(%19,1)	
Sigara	Yok	19(%67,9)	138(%90,8)	0,003
	Var	9(%32,1)	14(%9,2)	
OKS/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	22(%78,6)	119(%78,3)	0,973
	Var	6(%21,4)	33(%21,7)	

Kronik hastalık	Yok	17(%60,7)	72(%47,4)	0,194
	Var	11(%39,3)	80(%52,6)	
Hipertansiyon	Yok	26(%92,9)	104(%68,4)	0,008
	Var	2(%7,1)	48(%31,6)	
Diabetes Mellitüs	Yok	28(%100)	125(%82,2)	0,009
	Var	0(%0)	27(%17,8)	
KOAH/astım	Yok	24(%85,7)	125(%82,2)	0,790
	Var	4(%14,3)	27(%17,8)	
İlaç kullanımı	Yok	22(%78,6)	70(%46,1)	<0,001
	Var	6(%21,4)	82(%53,9)	
Menarş yaşı		13(11-17)	13(10-16)	0,729
Menarş yaş grup	<=14	25(%89,3)	126(%82,9)	0,577
	>14	3(%10,7)	26(%17,1)	
Menapoz yaşı		46(36-52)	48(35-59)	0,602
Menapoz yaş grup	<45	1(%33,3)	31(%24)	0,568
	>=45	2(%66,7)	98(%76)	
Adet durumu	Premenapoz	25(%89,3)	28(%18,4)	<0,001
	Postmenapoz	3(%10,7)	124(%81,6)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	12(%42,9)	13(%8,6)	<0,001
	Var	16(%57,1)	139(%91,4)	
İlk gebelik yaşı		24(19-29)	21(15-41)	0,003
Çocuk sayısı		1(0-3)	3(0-7)	<0,001
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	12(%42,9)	13(%8,6)	<0,001
	1-2 çocuk	12(%42,9)	43(%28,3)	
	3 çocuk	4(%14,3)	45(%29,6)	
	4 ve üzeri çocuk	0(%0)	51(%33,6)	
ucMGP, ng/ml		0,96(0,34-11,64)	0,3(0,2-9,1)	<0,001
VK2, ng/ml		97,7(40,3-958,89)	42,3(27,3-711)	<0,001
Glukoz, mg/dL		89,5(81-166)	103(64-272)	0,001
Üre, mg/dL		21(11-35)	27(12-94)	<0,001
Kreatinin, mg/dL		0,76(0,63-0,98)	0,8(0,5-6,2)	0,644
GFR		101(78-126)	90(7-116)	<0,001
Ürik asit, mg/dL		3,91±1,07	4,94±1,19	<0,001
Albumin, g/L		42,71±3,13	41,67±3,09	0,105
AST, U/L		19,5(12-35)	21(6-86)	0,031
ALT, U/L		14(7-37)	16(3-101)	0,015
ALP, U/L		60,32±17,8	80,88±23,39	<0,001
LDH, U/L		209,5(144-429)	234,5(148-431)	0,061
GGT, U/L		11,75(6,8-25,8)	21,5(9-194,9)	<0,001
Kolesterol, mg/dL		183,36±26,65	223,03±41,85	<0,001
Trigliserid, mg/dL		79(35-410)	156(61-768)	<0,001
HDL, mg/dL		54,5(33-93)	52(29-88)	0,132
LDL, mg/dL		106,96±25,37	134,16±37,31	<0,001
Kalsiyum, mg/dL		9,25(8,5-10,8)	9,5(7,4-10,5)	0,016
Magnezyum, mg/dL		1,97±0,13	1,96±0,18	0,747

Fosfor, mg/dL	3,36±0,56	3,52±0,6	0,195
Sodyum, mEq/L	138(133-141)	140(133-143)	<0,001
Potasyum, mEq/L	4,24(3,69-4,91)	4,3(3,6-5,9)	0,180
Demir, µg/dL	56(15-621)	63(19-155)	0,437
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL	293(2-476)	302,5(95-494)	0,989
Ferritin, µg/dL	14,25(2,1-104)	38,3(4,1-791,8)	<0,001
Folat, µg/dL	7,62(3,41-15,57)	9,5(3,3-24)	0,016
B12 vitamini, ng/L	377,5(127-655)	374(167-2000)	0,668
CEA, µg/L	0,5(0,36-0,63)	0,7(0,1-11,6)	<0,001
CA 15-3, kU/L	16,3(5,01-34,4)	26,4(5-863)	<0,001
Parathormon, ng/L	58,05(8,8-132,4)	67,2(4,6-1550,2)	0,131
D vitamini, µg/L	11,68(4,4-47,71)	11,8(4,2-43,3)	0,734
Lökosit, 10 ³ /mm ³	6,95(3,16-10,27)	6,4(2,6-13,7)	0,699
Hemoglobin, g/dL	12,44±1,43	13,11±1,34	0,017
Hematokrit, %	38,95±3,63	38,83±3,59	0,876
Platelet, 10 ³ /mm ³	271,25±60,78	276,07±65,66	0,718
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	2,16(1,18-3,83)	1,8(0,3-5,1)	0,010
Monosit, 10 ³ /mm ³	0,43(0,31-0,77)	0,5(0,1-1,7)	0,048
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	3,86(1,31-6,59)	3,9(1,3-10,2)	0,597
APTT, sn	22,11(16,7-26,9)	22,5(17,3-63,5)	0,359
INR	0,99(0,8-1,3)	0,9(0,8-1,2)	0,172
Protrombin zamanı, sn	9,05(7,3-12,5)	8,6(7,5-11,8)	0,051
CRP, mg/l	3,11(3,11-6,47)	3,1(3,1-102)	0,002
Nötrofil lenfosit oranı	1,71(0,95-3,52)	2,2(1-10,7)	0,004
Lenfosit monosit oranı	4,58(2,88-7,82)	3,7(0,5-10,5)	<0,001
Platelet lenfosit oranı	124,27(29,86-244,27)	150,6(45,9-1200)	0,022

3.2 YAŞ EŞLİ KANSER VE KONTROL VAKALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızın hedefi olan triple negatif meme kanseri daha genç yaşlarda görüldüğü için kontrol grubu olarak meme kanseri olmayan daha çok genç vakalar alındı. Yine genç yaşta kanser olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Eşli iki grup arasında yaş açısından fark yoktu. Kilo, BKİ, medeni durum, öğrenim durumu, meslek, adet durumu, doğum gebelik öyküsü, çocuk sayısı, libido kaybı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken ek hastalıklar açısından iki grup arasında bir fark yoktu. Laboratuvar parametrelerinden ucMGP, VK2, üre, ürik asit, ALT, ALP, LDH, GGT, kolesterol, trigliserid, sodyum, CEA, CA15-3, lenfosit, NLR, LMR ve PLR açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 10)

Tablo 8: Kanser (yaş eşli) ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=28)	Kanser (yaş eşli) (n=33)	p değeri
Yaş		37,58±9,95	40,83±6,39	0,128
Boy, cm		162,57±5,31	162,42±5,93	0,920
Kilo, kg		64,5(48-102)	77(54-135)	<0,001
Beden kitle indeksi, kg/m ²		24,96±4,91	29,86±5,77	0,001
BKİ grup	BKİ<23	10(%35,7)	5(%15,2)	0,063
	BKİ>=23	18(%64,3)	28(%84,8)	
Medeni durum	Bekar	11(%39,3)	4(%12,1)	0,014
	Evli	17(%60,7)	29(%87,9)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	0(%0)	1(%3)	<0,001
	İlkokul ve			
	ortaokul	3(%10,7)	23(%69,7)	
	Lise ve üzeri	25(%89,3)	9(%27,3)	
Meslek	Çalışmıyor	3(%10,7)	31(%93,9)	<0,001
	Çalışıyor	25(%89,3)	2(%6,1)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	18(%64,3)	15(%45,5)	0,141
	Var	10(%35,7)	18(%54,5)	
Adet durumu	Premenapoz	25(%89,3)	14(%42,4)	<0,001
	Postmenapoz	3(%10,7)	19(%57,6)	
Menarş yaşı		13(11-17)	13(10-16)	0,514
Menarş yaş grup	<=14	25(%89,3)	29(%87,9)	0,864
	>14	3(%10,7)	4(%12,1)	
Menapoz yaşı		46(36-52)	42(35-51)	0,469
Menapoz yaş grup	<45	1(%33,3)	13(%68,4)	0,527
	>=45	2(%66,7)	6(%31,6)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	12(%42,9)	1(%3)	<0,001
	Var	16(%57,1)	32(%97)	
İlk gebelik yaşı		24(19-29)	21(17-41)	0,065
Çocuk sayısı		1(0-3)	3(0-5)	<0,001
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	12(%42,9)	1(%3)	<0,001
	1-2 çocuk	12(%42,9)	13(%39,4)	
	3 çocuk	4(%14,3)	11(%33,3)	
	4 ve üzeri çocuk	0(%0)	8(%24,2)	
Libido kaybı	Yok	28(%100)	24(%72,7)	0,003
	Var	0(%0)	9(%27,3)	
Sigara	Yok	19(%67,9)	26(%78,8)	0,333
	Var	9(%32,1)	7(%21,2)	
OKS/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	22(%78,6)	22(%66,7)	0,301
	Var	6(%21,4)	11(%33,3)	
Kronik hastalık	Yok	17(%60,7)	24(%72,7)	0,319
	Var	11(%39,3)	9(%27,3)	

Hipertansiyon	Yok	26(%92,9)	31(%93,9)	0,865
	Var	2(%7,1)	2(%6,1)	
Diabetes Mellitüs	Yok	28(%100)	30(%90,9)	0,243
	Var	0(%0)	3(%9,1)	
KOAH/astım	Yok	24(%85,7)	30(%90,9)	0,693
	Var	4(%14,3)	3(%9,1)	
İlaç kullanımı	Yok	22(%78,6)	24(%72,7)	0,597
	Var	6(%21,4)	9(%27,3)	
ucMGP, ng/ml		0,96(0,34-11,64)	0,3(0,3-9,1)	<0,001
VK2, ng/ml		97,7(40,3-958,89)	41,5(31,9-711)	<0,001
Glukoz, mg/dL		89,5(81-166)	91(78-161)	0,369
Üre, mg/dL		21(11-35)	25(12-36)	0,014
Kreatinin, mg/dL		0,76(0,63-0,98)	0,8(0,6-1,1)	0,674
GFR		101(78-126)	100(59-116)	0,451
Ürik asit, mg/dL		3,91±1,07	4,67±1,07	0,008
Albumin, g/L		42,71±3,13	42,56±3,43	0,856
AST, U/L		19,5(12-35)	21(14-86)	0,038
ALT, U/L		14(7-37)	15(7-101)	0,020
ALP, U/L		60,32±17,8	75,27±21,72	0,005
LDH, U/L		209,5(144-429)	237(172-431)	0,047
GGT, U/L		11,75(6,8-25,8)	21,2(9-63,2)	<0,001
Kolesterol, mg/dL		183,36±26,65	210,06±31,2	0,001
Trigliserid, mg/dL		79(35-410)	118(61-423)	0,001
HDL, mg/dL		54,5(33-93)	52(29-78)	0,197
LDL, mg/dL		106,96±25,37	125,65±32,62	0,017
Kalsiyum, mg/dL		9,25(8,5-10,8)	9,5(7,4-10,5)	0,125
Magnezyum, mg/dL		1,97±0,13	2,01±0,19	0,345
Fosfor, mg/dL		3,36±0,56	3,51±0,55	0,293
Sodyum, mEq/L		138(133-141)	140(134-143)	<0,001
Potasyum, mEq/L		4,24(3,69-4,91)	4,2(3,9-5)	0,469
Demir, µg/dL		56(15-621)	48(22-123)	0,794
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL		293(2-476)	325(218-494)	0,077
Ferritin, µg/dL		14,25(2,1-104)	22,7(4,1-98)	0,088
Folat, µg/dL		7,62(3,41-15,57)	9,1(4,8-24)	0,072
B12 vitamini, ng/L		377,5(127-655)	402(222-925)	0,274
CEA, µg/L		0,5(0,36-0,63)	0,6(0,5-1,9)	<0,001
CA 15-3, kU/L		16,3(5,01-34,4)	25(5-105)	0,004
Parathormon, ng/L		58,05(8,8-132,4)	62,2(4,6-389,8)	0,247
D vitamini, µg/L		11,68(4,4-47,71)	11,5(4,2-35,9)	0,271
Lökosit, 10 ³ /mm ³		6,95(3,16-10,27)	7(2,8-10,1)	0,756
Hemoglobin, g/dL		12,44±1,43	12,93±1,24	0,163
Hematokrit, %		38,95±3,63	38,25±3,15	0,429
Platelet, 10 ³ /mm ³		271,25±60,78	277,94±66,14	0,684
Lenfosit, 10 ³ /mm ³		2,16(1,18-3,83)	1,7(0,3-3,1)	0,007
Monosit, 10 ³ /mm ³		0,43(0,31-0,77)	0,5(0,3-1)	0,369

Nötrofil, 10 ³ /mm ³	3,86(1,31-6,59)	4,3(1,3-7,4)	0,452
APTT, sn	22,11(16,7-26,9)	22,4(17,9-29,1)	0,347
INR	0,99(0,8-1,3)	0,9(0,9-1)	0,106
Protrombin zamanı, sn	9,05(7,3-12,5)	8,7(7,9-9,6)	0,086
CRP, mg/l	3,11(3,11-6,47)	3,1(3,1-100)	0,153
Nötrofil lenfosit oranı	1,71(0,95-3,52)	2,6(1,2-10,7)	0,002
Lenfosit monosit oranı	4,58(2,88-7,82)	3,3(0,8-7,3)	<0,001
Platelet lenfosit oranı	124,27(29,86-244,27)	164,2(89,8-1200)	0,003

3.3 TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİ VE KONTROL KARŞILAŞTIRMA

Triple negatif kanser grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş, boy, kilo, BKİ, öğrenim durumu, meslek, adet durumu, doğum gebelik öyküsü, ilk gebelik yaşı, çocuk sayısı, libido kaybı, sigara, kronik hastalık, HT, DM, ilaç kullanımı açısından anlamlı farklılık saptandı. Laboratuvar parametrelerinden ise; ucMGP, VK2, glukoz, GFR, ürik asit, AST, ALT, ALP, LDH, GGT, kolesterol, trigliserid, LDL, kalsiyum, sodyum, ferritin, CEA, CA 15-3, PTH, lenfosit, monosit, CRP, NLR ve LMR açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 11)

Tablo 9: Triple negatif kanser ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Triple negatif kanser (n=67)	Kontrol (n=28)	p değeri
Yaş		53,84±10,79	37,58±9,95	<0,001
Boy, cm		157,81±5,3	162,57±5,31	<0,001
Kilo, kg		75(54-105)	64,5(48-102)	<0,001
Beden kitle indeksi, kg/m ²		30,51±4,54	24,96±4,91	<0,001
BKİ grup	BKİ<23	3(%4,5)	10(%35,7)	<0,001
	BKİ≥23	64(%95,5)	18(%64,3)	
Medeni durum	Bekar	17(%25,4)	11(%39,3)	0,175
	Evli	50(%74,6)	17(%60,7)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	13(%19,4)	0(%0)	<0,001
	İlkokul ve ortaokul	46(%68,7)	3(%10,7)	
	Lise ve üzeri	8(%11,9)	25(%89,3)	
Meslek	Çalışmıyor	66(%98,5)	3(%10,7)	<0,001
	Çalışıyor	1(%1,5)	25(%89,3)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	31(%46,3)	18(%64,3)	0,109
	Var	36(%53,7)	10(%35,7)	
Adet durumu	Premenapoz	15(%22,4)	25(%89,3)	<0,001
	Postmenapoz	52(%77,6)	3(%10,7)	
Menarş yaşı		13(11-16)	13(11-17)	0,976

Menarş yaş grup	<=14	60(%89,6)	25(%89,3)	0,969
	>14	7(%10,4)	3(%10,7)	
Menapoz yaşı		48(36-59)	46(36-52)	0,591
Menapoz yaş grup	<45	11(%19,6)	1(%33,3)	0,501
	>=45	45(%80,4)	2(%66,7)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	5(%7,5)	12(%42,9)	<0,001
	Var	62(%92,5)	16(%57,1)	
İlk gebelik yaşı		21(15-41)	24(19-29)	0,004
Çocuk sayısı		3(0-6)	1(0-3)	<0,001
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	5(%7,5)	12(%42,9)	<0,001
	1-2 çocuk	14(%20,9)	12(%42,9)	
	3 çocuk	16(%23,9)	4(%14,3)	
	4 ve üzeri çocuk	32(%47,8)	0(%0)	
Libido kaybı	Yok	54(%80,6)	28(%100)	0,009
	Var	13(%19,4)	0(%0)	
Sigara	Yok	59(%88,1)	19(%67,9)	0,019
	Var	8(%11,9)	9(%32,1)	
OKS/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	52(%77,6)	22(%78,6)	0,918
	Var	15(%22,4)	6(%21,4)	
Kronik hastalık	Yok	25(%37,3)	17(%60,7)	0,036
	Var	42(%62,7)	11(%39,3)	
Hipertansiyon	Yok	44(%65,7)	26(%92,9)	0,006
	Var	23(%34,3)	2(%7,1)	
Diabetes Mellitüs	Yok	54(%80,6)	28(%100)	0,012
	Var	13(%19,4)	0(%0)	
KOAH/astım	Yok	55(%82,1)	24(%85,7)	0,771
	Var	12(%17,9)	4(%14,3)	
İlaç kullanımı	Yok	29(%43,3)	22(%78,6)	0,002
	Var	38(%56,7)	6(%21,4)	
ucMGP, ng/ml		0,34(0,25-9,05)	1(0,3-11,6)	<0,001
VK2, ng/ml		41,28(31,92-711,03)	97,7(40,3-958,9)	<0,001
Glukoz, mg/dL		104(64-254)	89,5(81-166)	0,001
Üre, mg/dL		27(14-94)	21(11-35)	<0,001
Kreatinin, mg/dL		0,75(0,52-1,59)	0,8(0,6-1)	0,938
GFR		91(33-115)	101(78-126)	0,001
Ürik asit, mg/dL		4,92±1,13	3,91±1,07	<0,001
Albumin, g/L		41,97±3,25	42,71±3,13	0,310
AST, U/L		21(6-86)	19,5(12-35)	0,027
ALT, U/L		16(7-101)	14(7-37)	0,035
ALP, U/L		79,64±19,51	60,32±17,8	<0,001
LDH, U/L		236(157-425)	209,5(144-429)	0,036
GGT, U/L		20,6(9-68,6)	11,8(6,8-25,8)	<0,001
Kolesterol, mg/dL		227,3±49,3	183,36±26,65	<0,001
Trigliserid, mg/dL		156(66-550)	79(35-410)	<0,001
HDL, mg/dL		53(29-85)	54,5(33-93)	0,393

LDL, mg/dL	139,32±42,84	106,96±25,37	<0,001
Kalsiyum, mg/dL	9,6(7,4-10,5)	9,3(8,5-10,8)	0,005
Magnezyum, mg/dL	1,98±0,16	1,97±0,13	0,919
Fosfor, mg/dL	3,43±0,56	3,36±0,56	0,577
Sodyum, mEq/L	139(135-143)	138(133-141)	<0,001
Potasyum, mEq/L	4,35(3,56-5,92)	4,2(3,7-4,9)	0,089
Demir, µg/dL	64(25-126)	56(15-621)	0,448
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL	305(95-445)	293(2-476)	0,807
Ferritin, µg/dL	33,5(5,6-791,8)	14,3(2,1-104)	<0,001
Folat, µg/dL	9,21(3,28-24)	7,6(3,4-15,6)	0,055
B12 vitamini, ng/L	402(167-2000)	377,5(127-655)	0,538
CEA, µg/L	0,68(0,05-4,96)	0,5(0,4-0,6)	<0,001
CA 15-3, kU/L	26,5(7,87-336)	16,3(5-34,4)	<0,001
Parathormon, ng/L	69,7(4,6-231,4)	58,1(8,8-132,4)	0,029
D vitamini, µg/L	11,27(4,2-43,32)	11,7(4,4-47,7)	0,358
Lökosit, 10 ³ /mm ³	7,33(2,6-13,66)	6,9(3,2-10,3)	0,841
Hemoglobin, g/dL	13,18±1,28	12,44±1,43	0,015
Hematokrit, %	39,58±3,52	38,95±3,63	0,431
Platelet, 10 ³ /mm ³	277,45±77	271,25±60,78	0,706
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	1,89(0,54-3,66)	2,2(1,2-3,8)	0,026
Monosit, 10 ³ /mm ³	0,56(0,12-1,72)	0,4(0,3-0,8)	0,013
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	4,26(1,31-8,89)	3,9(1,3-6,6)	0,325
APTT, sn	22,3(17,8-43,5)	22,1(16,7-26,9)	0,919
INR	0,9(0,8-1,2)	1(0,8-1,3)	0,289
Protrombin zamanı, sn	8,6(7,6-11,2)	9(7,3-12,5)	0,119
CRP, mg/l	3,11(3,11-34,4)	3,1(3,1-6,5)	0,008
Nötrofil lenfosit oranı	2,2(1,2-8,23)	1,7(1-3,5)	0,005
Lenfosit monosit oranı	3,49(0,51-7,33)	4,6(2,9-7,8)	<0,001
Platelet lenfosit oranı	150,62(49,28-450,53)	124,3(29,9-244,3)	0,054

3.4 TRİPLE NEGATİF VE TRİPLE NEGATİF DIŞI KANSERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Triple negatif meme kanserleri ile diğer triple negatif dışı kanserler karşılaştırıldığında; boy, çocuk sayısı, kronik hastalık durumu, histoloji, evre, grad durumu, ilaçlı takip durumu açısından klinik farklılıklar saptandı. Laboratuvar parametrelerinden ucMGP ve VK2 açısından farklılık saptanmazken, hematokrit, monosit, aPTT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 12)

Tablo 10: Triple negatif ve triple negatif dışı kanser gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Triple negatif kanser (n=67)	Triple negatif dışı kanser (n=85)	p değeri
Yaş		53,84±10,79	53,01±9,66	0,615
Boy, cm		157,81±5,3	159,78±6,64	0,049
Kilo, kg		75(54-105)	78(47-135)	0,286
Beden kitle indeksi, kg/m ²		30,51±4,54	31,04±5,91	0,546
BKİ grup	BKİ<23	3(%4,5)	7(%8,2)	0,514
	BKİ≥23	64(%95,5)	78(%91,8)	
Medeni durum	Bekar	17(%25,4)	16(%18,8)	0,331
	Evli	50(%74,6)	69(%81,2)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	13(%19,4)	6(%7,1)	0,067
	İlkokul ve ortaokul	46(%68,7)	65(%76,5)	
	Lise ve üzeri	8(%11,9)	14(%16,5)	
Meslek	Çalışmıyor	66(%98,5)	78(%91,8)	0,078
	Çalışıyor	1(%1,5)	7(%8,2)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	31(%46,3)	39(%45,9)	0,962
	Var	36(%53,7)	46(%54,1)	
Adet durumu	Premenapoz	15(%22,4)	13(%15,3)	0,263
	Postmenapoz	52(%77,6)	72(%84,7)	
Menarş yaşı		13(11-16)	13(10-16)	0,450
Menarş yaş grup	≤14	60(%89,6)	66(%77,6)	0,053
	>14	7(%10,4)	19(%22,4)	
Menapoz yaşı		48(36-59)	48(35-56)	0,958
Menapoz yaş grup	<45	11(%19,6)	20(%27,4)	0,307
	≥45	45(%80,4)	53(%72,6)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	5(%7,5)	8(%9,4)	0,670
	Var	62(%92,5)	77(%90,6)	
İlk gebelik yaşı		21(15-41)	21(16-38)	0,532
Çocuk sayısı		3(0-6)	3(0-7)	0,006
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	5(%7,5)	8(%9,4)	0,012
	1-2 çocuk	14(%20,9)	29(%34,1)	
	3 çocuk	16(%23,9)	29(%34,1)	
	4 ve üzeri çocuk	32(%47,8)	19(%22,4)	
Libido kaybı	Yok	54(%80,6)	69(%81,2)	0,928
	Var	13(%19,4)	16(%18,8)	
Sigara	Yok	59(%88,1)	79(%92,9)	0,301
	Var	8(%11,9)	6(%7,1)	
OKS/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	52(%77,6)	67(%78,8)	0,857
	Var	15(%22,4)	18(%21,2)	
Kronik hastalık	Yok	25(%37,3)	47(%55,3)	0,028

	Var	42(%62,7)	38(%44,7)	
Hipertansiyon	Yok	44(%65,7)	60(%70,6)	0,517
	Var	23(%34,3)	25(%29,4)	
Diabetes Mellitüs	Yok	54(%80,6)	71(%83,5)	0,639
	Var	13(%19,4)	14(%16,5)	
KOAH/astım	Yok	55(%82,1)	70(%82,4)	0,966
	Var	12(%17,9)	15(%17,6)	
İlaç kullanımı	Yok	29(%43,3)	41(%48,2)	0,543
	Var	38(%56,7)	44(%51,8)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ	30(%44,8)	44(%51,8)	0,392
	Sol	37(%55,2)	41(%48,2)	
Evreleme grubu	Cerrahi opere meme	39(%58,2)	53(%62,4)	0,667
	Neoadjuvan alanlar/lokal ileri	20(%29,9)	20(%23,5)	
	Metastatik meme/palyatif	8(%11,9)	12(%14,1)	
Cerrahi durumu	Yok	8(%11,9)	6(%7,1)	0,301
	Var	59(%88,1)	79(%92,9)	
Operasyon Tipi	TM+AD (MRM)	32(%53,3)	43(%54,4)	0,897
	TM+SLNB	5(%8,3)	9(%11,4)	
	PM+AD	10(%16,7)	13(%16,5)	
	PM+SLNB	13(%21,7)	14(%17,7)	
Operasyon grubu	Total mastektomi	37(%61,7)	52(%65,8)	0,613
	Parsiyel mastektomi	23(%38,3)	27(%34,2)	
Son metastaz durumu	Yok	51(%76,1)	65(%76,5)	0,960
	Var	16(%23,9)	20(%23,5)	
Histoloji Duktal Karsinom	Duktal karsinom	49(%73,1)	74(%87,1)	0,030
	Duktal karsinom dışı			
	kanserler	18(%26,9)	11(%12,9)	
Evre	IA	0(%0)	19(%22,4)	<0,001
	IB	3(%4,5)	14(%16,5)	
	IIA	20(%29,9)	12(%14,1)	
	IIB	8(%11,9)	7(%8,2)	
	IIIA	6(%9)	9(%10,6)	
	IIIB	10(%14,9)	10(%11,8)	
	IIIC	12(%17,9)	1(%1,2)	
	IV	8(%11,9)	13(%15,3)	
Evre 4 grup	Evre 1	3(%4,5)	33(%38,8)	<0,001
	Evre 2	28(%41,8)	19(%22,4)	
	Evre 3	28(%41,8)	20(%23,5)	
	Evre 4	8(%11,9)	13(%15,3)	
Evre Grubu	Düşük evre	31(%46,3)	52(%61,2)	0,067
	İleri evre	36(%53,7)	33(%38,8)	
Grad durumu	Grad 1	1(%1,5)	10(%11,8)	<0,001
	Grad 2	17(%25,8)	49(%57,6)	
	Grad 3	48(%72,7)	26(%30,6)	
Takip durumu (ilaç protokolü)	İlaçsız izlemde	46(%68,7)	14(%16,5)	<0,001

	İlaçlı takipte	21(%31,3)	71(%83,5)	
Kemik metastazı	Yok	56(%83,6)	73(%85,9)	0,694
	Var	11(%16,4)	12(%14,1)	
Karaciğer metastazı	Yok	64(%95,5)	78(%91,8)	0,514
	Var	3(%4,5)	7(%8,2)	
Akciğer metastazı	Yok	58(%86,6)	79(%92,9)	0,191
	Var	9(%13,4)	6(%7,1)	
ucMGP, ng/ml		0,34(0,25-9,05)	0,3(0,2-7,4)	0,792
VK2, ng/ml		41,28(31,92-711,03)	42,8(27,3-555,5)	0,337
Glukoz, mg/dL		104(64-254)	102(73-272)	0,784
Üre, mg/dL		27(14-94)	27(12-86)	0,779
Kreatinin, mg/dL		0,75(0,52-1,59)	0,8(0,6-6,2)	0,444
GFR		91(33-115)	90(7-116)	0,905
Ürik asit, mg/dL		4,92±1,13	4,95±1,24	0,869
Albumin, g/L		41,97±3,25	41,44±2,95	0,293
AST, U/L		21(6-86)	21(12-82)	0,487
ALT, U/L		16(7-101)	17(3-62)	0,550
ALP, U/L		79,64±19,51	81,85±26,12	0,566
LDH, U/L		236(157-425)	233(148-431)	0,182
GGT, U/L		20,6(9-68,6)	21,5(9,1-194,9)	0,809
Kolesterol, mg/dL		227,3±49,3	219,66±34,83	0,265
Trigliserid, mg/dL		156(66-550)	156(61-768)	0,381
HDL, mg/dL		53(29-85)	51(29-88)	0,188
LDL, mg/dL		139,32±42,84	130,09±31,96	0,130
Kalsiyum, mg/dL		9,6(7,4-10,5)	9,5(8,2-10,2)	0,104
Magnezyum, mg/dL		1,98±0,16	1,95±0,19	0,363
Fosfor, mg/dL		3,43±0,56	3,59±0,62	0,107
Sodyum, mEq/L		139(135-143)	140(133-143)	0,564
Potasyum, mEq/L		4,35(3,56-5,92)	4,3(3,7-5,4)	0,258
Demir, µg/dL		64(25-126)	63(19-155)	0,859
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL		305(95-445)	295(173-494)	0,490
Ferritin, µg/dL		33,5(5,6-791,8)	46,1(4,1-743,3)	0,289
Folat, µg/dL		9,21(3,28-24)	9,6(3,3-23)	0,470
B12 vitamini, ng/L		402(167-2000)	371(187-2000)	0,622
CEA, µg/L		0,68(0,05-4,96)	0,8(0,5-11,6)	0,113
CA 15-3, kU/L		26,5(7,87-336)	26,3(5-863)	0,891
Parathormon, ng/L		69,7(4,6-231,4)	61,6(15-1550,2)	0,080
D vitamini, µg/L		11,27(4,2-43,32)	12,9(4,2-38,8)	0,165
Lökosit, 10 ³ /mm ³		7,33(2,6-13,66)	6,3(2,7-13,2)	0,245
Hemoglobin, g/dL		13,18±1,28	13,06±1,38	0,571
Hematokrit, %		39,58±3,52	38,24±3,55	0,022
Platelet, 10 ³ /mm ³		277,45±77	274,99±55,59	0,820
Lenfosit, 10 ³ /mm ³		1,89(0,54-3,66)	1,8(0,3-5,1)	0,713
Monosit, 10 ³ /mm ³		0,56(0,12-1,72)	0,5(0,1-1,2)	0,047
Nötrofil, 10 ³ /mm ³		4,26(1,31-8,89)	3,8(1,5-10,2)	0,267

APTT, sn	22,3(17,8-43,5)	23(17,3-63,5)	0,015
INR	0,9(0,8-1,2)	0,9(0,8-1,2)	0,706
Protrombin zamanı, sn	8,6(7,6-11,2)	8,6(7,5-11,8)	0,702
CRP, mg/l	3,11(3,11-34,4)	3,1(3,1-102)	0,809
Nötrofil lenfosit oranı	2,2(1,2-8,23)	2,2(1-10,7)	0,623
Lenfosit monosit oranı	3,49(0,51-7,33)	3,9(0,8-10,5)	0,229
Platelet lenfosit oranı	150,62(49,28-450,53)	150,6(45,9-1200)	0,744

3.5 UC-MGP VE VK2 İLE KORELASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm vakaların bulunduğu grupta ucMGP ile VK2 arasından güçlü pozitif bir korelasyon saptandı. ucMGP ile boy, kilo, BKİ, GFR, ürik asit, ALT, ALP, GGT, trigliserid, HDL, sodyum, ferritin, CEA, hemoglobin, hematokrit, aPTT, CRP, NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. VK2 ile de yaş, boy, kilo, BKİ, GFR, ürik asit, ALP, GGT, trigliserid, HDL, sodyum, CEA, CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. (Tablo 13)

Tablo 11: ucMGP ve K2 vitaminin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	Total (n=180)	ucMGP		VK2	
		Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri
ucMGP, ng/ml	0,35(0,24-11,64)			0,835	<0,001
VK2, ng/ml	43,47(27,25-958,89)	0,835	<0,001		
Yaş	50,92±11,61	-0,199	0,007	-0,171	0,022
Boy, cm	159,48±6,16	0,168	0,024	0,157	0,035
Kilo, kg	75(47-135)	-0,19	0,011	-0,159	0,033
Beden kitle indeksi, kg/m ²	29,89±5,67	-0,239	0,001	-0,199	0,008
Menarş yaşı	13(10-17)	0,013	0,867	0,045	0,547
Menapoz yaşı	48(35-59)	-0,158	0,07	-0,073	0,407
İlk gebelik yaşı	21(15-41)	0,007	0,929	0,137	0,089
Çocuk sayısı	3(0-7)	-0,132	0,077	-0,185	0,013
Glukoz, mg/dL	100,5(64-272)	-0,077	0,303	-0,061	0,418
Üre, mg/dL	26(11-94)	-0,145	0,053	-0,133	0,075
Kreatinin, mg/dL	0,76(0,52-6,15)	-0,126	0,091	-0,104	0,164
GFR	91(7-126)	0,195	0,009	0,181	0,015
Ürik asit, mg/dL	4,78±1,23	-0,229	0,002	-0,183	0,014
Albumin, g/L	41,84±3,11	0,009	0,903	0,097	0,194
AST, U/L	20,5(6-86)	-0,13	0,081	-0,076	0,313
ALT, U/L	15,5(3-101)	-0,151	0,043	-0,121	0,106

ALP, U/L	77,68±23,77	-0,296	<0,001	-0,283	<0,001
LDH, U/L	233(144-431)	-0,095	0,202	-0,06	0,421
GGT, U/L	20,2(6,8-194,9)	-0,207	0,005	-0,148	0,048
Kolesterol, mg/dL	216,86±42,34	-0,059	0,434	-0,118	0,115
Trigliserid, mg/dL	141,5(35-768)	-0,162	0,030	-0,197	0,008
HDL, mg/dL	52(29-93)	0,211	0,004	0,144	0,054
LDL, mg/dL	129,93±37	-0,08	0,287	-0,12	0,11
Kalsiyum, mg/dL	9,5(7,4-10,8)	-0,011	0,885	-0,006	0,933
Magnezyum, mg/dL	1,96±0,17	0,015	0,839	0,001	0,989
Fosfor, mg/dL	3,49±0,59	-0,067	0,374	-0,022	0,766
Sodyum, mEq/L	139(133-143)	-0,235	0,001	-0,205	0,006
Potasyum, mEq/L	4,3(3,56-5,92)	0,036	0,629	-0,005	0,951
Demir, µg/dL	63(15-621)	-0,004	0,962	0,05	0,506
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL	297(2-494)	-0,026	0,729	-0,052	0,485
Ferritin, µg/dL	33,5(2,1-791,8)	-0,167	0,025	-0,085	0,258
Folat, µg/dL	9,15(3,25-24)	-0,085	0,258	-0,084	0,263
B12 vitamini, ng/L	374,5(127-2000)	0,022	0,771	0,067	0,373
CEA, µg/L	0,6(0,05-11,61)	-0,187	0,012	-0,163	0,029
CA 15-3, kU/L	25(5,01-863)	-0,12	0,107	-0,088	0,238
Parathormon, ng/L	65,45(4,6-1550,2)	0,033	0,661	-0,018	0,808
D vitamini, µg/L	11,83(4,2-47,71)	-0,048	0,520	0,020	0,791
Lökosit, 10 ³ /mm ³	6,47(2,6-13,66)	-0,098	0,191	-0,066	0,378
Hemoglobin, g/dL	13,01±1,37	-0,249	0,001	-0,126	0,093
Hematokrit, %	38,85±3,59	-0,152	0,042	-0,062	0,406
Platelet, 10 ³ /mm ³	275,32±64,79	0,04	0,594	-0,031	0,677
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	1,89(0,27-5,13)	0,015	0,844	0,013	0,867
Monosit, 10 ³ /mm ³	0,52(0,11-1,72)	-0,085	0,257	-0,055	0,460
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	3,91(1,31-10,24)	-0,121	0,104	-0,094	0,207
APTT, sn	22,4(16,7-63,5)	-0,228	0,002	-0,099	0,187
INR	0,9(0,8-1,3)	-0,1	0,181	-0,027	0,723
Protrombin zamanı, sn	8,7(7,3-12,5)	-0,096	0,199	-0,009	0,901
CRP, mg/l	3,11(3,11-102)	-0,201	0,007	-0,182	0,014
Nötrofil lenfosit oranı	2,16(0,95-10,7)	-0,154	0,039	-0,141	0,059
Lenfosit monosit oranı	3,91(0,51-10,45)	0,072	0,339	0,067	0,372
Platelet lenfosit oranı	143,93(29,86-1200)	0,024	0,750	-0,005	0,944

3.6 K2 VİTAMİNİNİN FARKLI GRUPLARDAKİ KORELASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

VK2 kontrol grubunda; ucMGP, BKİ, çocuk sayısı, ALT, ALP ve HDL ile ilişkili bulundu. Kanser grubunda ise, ucMGP, ALP ile ilişkili bulundu. Kanser alt gruplarından triple negatif grubunda ucMGP ile aPTT arasında ilişki varken, triple negatif dışı kanserlerde; ucMGP ve B12 vitamini ile ilişki bulundu. (Tablo 14)

Tablo 12: K2 vitaminin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	Total (n=180)		Kontrol (n=28)		Kanser (n=152)		Triple negatif kanser (n=67)		Triple negatif dışı kanser (n=85)	
	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri
ucMGP, ng/ml	0,835	<0,001	0,969	<0,001	0,757	<0,001	0,721	<0,001	0,787	<0,001
Yaş	-0,171	0,022	-0,361	0,059	0,053	0,516	0,001	0,994	0,098	0,371
Boy, cm	0,157	0,035	0,267	0,169	0,067	0,411	0,095	0,445	0,028	0,800
Kilo, kg	-0,159	0,033	-0,278	0,152	-0,007	0,928	0,056	0,655	-0,060	0,586
BKİ, kg/m ²	-0,199	0,008	-0,442	0,018	-0,035	0,669	0,021	0,863	-0,087	0,427
Menarş yaşı	0,045	0,547	0,036	0,857	0,069	0,396	-0,040	0,746	0,128	0,244
Menapoz yaşı	-0,073	0,407	0,500	0,667	-0,070	0,429	-0,215	0,111	0,023	0,848
İlk gebelik yaşı	0,137	0,089	-0,160	0,554	0,073	0,394	-0,048	0,713	0,126	0,275
Çocuk sayısı	-0,185	0,013	-0,495	0,007	0,010	0,902	0,094	0,449	-0,035	0,749
Glukoz, mg/dL	-0,061	0,418	0,256	0,188	0,059	0,471	0,150	0,224	-0,017	0,877
Üre, mg/dL	-0,133	0,075	0,257	0,187	0,010	0,905	-0,020	0,874	0,053	0,628
Kreatinin, mg/dL	-0,104	0,164	0,062	0,755	-0,099	0,225	-0,056	0,651	-0,136	0,216
GFR	0,181	0,015	0,128	0,517	0,048	0,554	0,058	0,640	0,028	0,798
Ürik asit, mg/dL	-0,183	0,014	-0,209	0,287	-0,042	0,604	-0,103	0,405	0,038	0,728
Albumin, g/L	0,097	0,194	0,025	0,899	0,055	0,500	0,104	0,403	0,018	0,873
AST, U/L	-0,076	0,313	-0,221	0,258	-0,004	0,965	-0,036	0,775	0,024	0,826
ALT, U/L	-0,121	0,106	-0,376	0,048	-0,032	0,697	-0,053	0,669	-0,043	0,694
ALP, U/L	-0,283	<0,001	-0,424	0,025	-0,141	0,084	-0,066	0,596	-0,178	0,104
LDH, U/L	-0,060	0,421	-0,224	0,251	-0,004	0,966	-0,046	0,713	0,063	0,568
GGT, U/L	-0,148	0,048	-0,223	0,255	0,067	0,409	-0,081	0,514	0,174	0,111
Kolesterol, mg/dL	-0,118	0,115	-0,184	0,347	0,054	0,512	0,131	0,289	-0,007	0,950
Trigliserid, mg/dL	-0,197	0,008	-0,290	0,134	0,025	0,759	0,090	0,470	-0,011	0,918
HDL, mg/dL	0,144	0,054	0,468	0,012	0,055	0,500	0,095	0,446	0,009	0,937
LDL, mg/dL	-0,120	0,110	-0,114	0,564	0,014	0,865	0,045	0,718	0,003	0,977
Kalsiyum, mg/dL	-0,006	0,933	-0,280	0,149	0,120	0,140	0,127	0,306	0,115	0,295
Magnezyum, mg/dL	0,001	0,989	-0,038	0,849	-0,011	0,892	-0,144	0,244	0,098	0,370
Fosfor, mg/dL	-0,022	0,766	-0,026	0,897	0,027	0,745	-0,084	0,498	0,060	0,588
Sodyum, mEq/L	-0,205	0,006	-0,048	0,807	-0,071	0,382	-0,103	0,407	-0,073	0,504
Potasyum, mEq/L	-0,005	0,951	-0,039	0,842	0,029	0,718	-0,111	0,373	0,178	0,104
Demir, µg/dL	0,050	0,506	-0,106	0,590	0,110	0,177	0,139	0,261	0,091	0,409
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL	-0,052	0,485	-0,009	0,963	-0,066	0,422	0,042	0,735	-0,143	0,193
Ferritin, µg/dL	-0,085	0,258	-0,065	0,741	0,061	0,457	-0,020	0,872	0,166	0,130
Folat, µg/dL	-0,084	0,263	-0,090	0,648	-0,005	0,956	0,004	0,972	-0,022	0,842
B12 vitamini, ng/L	0,067	0,373	0,148	0,451	0,063	0,439	-0,198	0,109	0,284	0,008
CEA, µg/L	-0,163	0,029	0,098	0,622	-0,014	0,866	0,004	0,972	-0,065	0,556

CA 15-3, kU/L	-0,088	0,238	0,065	0,742	0,060	0,462	0,182	0,140	-0,025	0,820
Parathormon, ng/L	-0,018	0,808	-0,010	0,960	0,026	0,750	0,060	0,631	0,028	0,800
D vitamini, µg/L	0,020	0,791	0,083	0,676	0,025	0,756	-0,007	0,955	0,027	0,806
Lökosit, 10 ³ /mm ³	-0,066	0,378	-0,247	0,205	-0,041	0,615	-0,033	0,790	-0,023	0,834
Hemoglobin, g/dL	-0,126	0,093	-0,263	0,177	-0,028	0,734	-0,060	0,628	-0,027	0,807
Hematokrit, %	-0,062	0,406	-0,262	0,179	-0,046	0,575	-0,132	0,287	0,038	0,732
Platelet, 10 ³ /mm ³	-0,031	0,677	-0,044	0,826	-0,020	0,803	-0,063	0,615	0,037	0,737
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	0,013	0,867	-0,085	0,669	-0,065	0,426	-0,057	0,647	-0,072	0,514
Monosit, 10 ³ /mm ³	-0,055	0,460	0,091	0,643	0,008	0,920	-0,105	0,397	0,172	0,115
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	-0,094	0,207	-0,306	0,113	-0,037	0,648	0,010	0,935	-0,053	0,632
APTT, sn	-0,099	0,187	-0,057	0,771	-0,080	0,328	-0,261	0,033	0,000	0,999
INR	-0,027	0,723	0,233	0,233	-0,113	0,165	-0,187	0,129	-0,063	0,565
Protrombin zamanı, sn	-0,009	0,901	0,145	0,462	-0,105	0,198	-0,191	0,122	-0,049	0,659
CRP, mg/l	-0,182	0,014	-0,295	0,127	-0,069	0,399	-0,091	0,465	-0,033	0,766
NLR	-0,141	0,059	-0,281	0,148	-0,024	0,772	-0,039	0,755	0,003	0,977
LMR	0,067	0,372	-0,200	0,307	-0,037	0,648	0,044	0,726	-0,114	0,301
PLR	-0,005	0,944	-0,004	0,982	0,074	0,366	0,043	0,730	0,093	0,395

3.7 UC-MGP’NİN FARKLI GRUPLARDAKİ KORELASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ucMGP kontrol grubunda; VK2, BKİ, çocuk sayısı, ALT, ALP ve HDL ile ilişkili bulundu. Kanseri grubunda ise, VK2, ALP, HDL, hemoglobin, aPTT, INR, PTZ ile ilişkili bulundu. Kanseri alt gruplarından triple negatif grubunda VK2, menapoz yaşı, kolesterol, aPTT, PTZ arasında ilişki varken, triple negatif dışı kanserlerde; VK2, ALP, potasyum ve hemoglobin ile ilişki bulundu. (Tablo 15)

Tablo 13: ucMGP nin klinik ve demografik değişkenler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	Total (n=180)		Kontrol (n=28)		Kanser (n=152)		Triple negatif kanseri (n=67)		Triple negatif dışı kanseri (n=85)	
	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri	Rho katsayısı	p değeri
VK2, ng/ml	0,835	<0,001	0,969	<0,001	0,757	<0,001	0,721	<0,001	0,787	<0,001
Yaş	-0,199	0,007	-0,362	0,058	0,014	0,862	0,018	0,885	0,019	0,866
Boy, cm	0,168	0,024	0,26	0,182	0,072	0,376	-0,013	0,918	0,118	0,284
Kilo, kg	-0,19	0,011	-0,363	0,057	-0,042	0,603	-0,117	0,347	0,014	0,902
BKİ, kg/m ²	-0,239	0,001	-0,521	0,005	-0,077	0,347	-0,14	0,26	-0,047	0,669
Menarş yaşı	0,013	0,867	0,036	0,855	0,034	0,673	-0,016	0,896	0,069	0,528
Menapoz yaşı	-0,158	0,07	-0,5	0,667	-0,157	0,076	-0,28	0,037	-0,075	0,529

İlk gebelik yaşı	0,007	0,929	-0,092	0,735	-0,086	0,317	-0,036	0,784	-0,099	0,394
Çocuk sayısı	-0,132	0,077	-0,502	0,007	0,096	0,241	0,176	0,154	0,028	0,802
Glukoz, mg/dL	-0,077	0,303	0,283	0,145	0,033	0,691	0,006	0,963	0,053	0,63
Üre, mg/dL	-0,145	0,053	0,259	0,183	0,009	0,909	-0,036	0,773	0,056	0,613
Kreatinin, mg/dL	-0,126	0,091	0,067	0,735	-0,127	0,119	-0,104	0,403	-0,144	0,188
GFR	0,195	0,009	0,124	0,531	0,067	0,41	0,066	0,597	0,059	0,589
Ürik asit, mg/dL	-0,229	0,002	-0,267	0,169	-0,099	0,224	-0,199	0,106	0,011	0,922
Albumin, g/L	0,009	0,903	0,084	0,672	-0,062	0,449	-0,051	0,682	-0,068	0,538
AST, U/L	-0,13	0,081	-0,22	0,26	-0,063	0,44	-0,05	0,686	-0,073	0,509
ALT, U/L	-0,151	0,043	-0,399	0,035	-0,064	0,432	-0,087	0,483	-0,046	0,678
ALP, U/L	-0,296	<0,001	-0,424	0,024	-0,177	0,029	-0,105	0,396	-0,225	0,039
LDH, U/L	-0,095	0,202	-0,204	0,297	-0,052	0,527	-0,101	0,418	-0,019	0,866
GGT, U/L	-0,207	0,005	-0,267	0,17	-0,002	0,978	-0,102	0,409	0,053	0,63
Kolesterol, mg/dL	-0,059	0,434	-0,23	0,239	0,139	0,088	0,263	0,031	0,032	0,775
Trigliserid, mg/dL	-0,162	0,03	-0,326	0,091	0,049	0,546	0,154	0,213	-0,017	0,88
HDL, mg/dL	0,211	0,004	0,471	0,011	0,161	0,047	0,212	0,084	0,116	0,29
LDL, mg/dL	-0,08	0,287	-0,203	0,3	0,08	0,325	0,146	0,238	0,011	0,918
Kalsiyum, mg/dL	-0,011	0,885	-0,225	0,25	0,102	0,213	0,068	0,587	0,099	0,367
Magnezyum, mg/dL	0,015	0,839	-0,039	0,843	0,019	0,82	-0,109	0,381	0,096	0,383
Fosfor, mg/dL	-0,067	0,374	-0,065	0,743	-0,027	0,742	-0,134	0,281	0,07	0,523
Sodyum, mEq/L	-0,235	0,001	0,009	0,965	-0,122	0,134	-0,145	0,243	-0,125	0,253
Potasyum, mEq/L	0,036	0,629	-0,07	0,725	0,096	0,238	-0,132	0,288	0,285	0,008
Demir, µg/dL	-0,004	0,962	-0,121	0,539	0,049	0,546	0,183	0,139	-0,036	0,741
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL	-0,026	0,729	0,005	0,979	-0,041	0,614	-0,015	0,904	-0,072	0,514
Ferritin, µg/dL	-0,167	0,025	-0,06	0,76	-0,04	0,626	-0,125	0,314	0,058	0,599
Folat, µg/dL	-0,085	0,258	-0,002	0,993	-0,007	0,927	-0,052	0,676	0,031	0,781
B12 vitamini, ng/L	0,022	0,771	0,137	0,487	0,02	0,81	-0,104	0,4	0,121	0,272
CEA, µg/L	-0,187	0,012	0,115	0,561	-0,034	0,681	0,02	0,874	-0,071	0,52
CA 15-3, kU/L	-0,12	0,107	0,048	0,808	0,034	0,676	0,239	0,052	-0,117	0,287
Parathormon, ng/L	0,033	0,661	-0,091	0,646	0,108	0,185	0,135	0,278	0,088	0,424
D vitamini, µg/L	-0,048	0,52	0,045	0,821	-0,067	0,414	-0,14	0,259	0,003	0,976
Lökosit, 10 ³ /mm ³	-0,098	0,191	-0,248	0,203	-0,094	0,248	-0,116	0,348	-0,082	0,455
Hemoglobin, g/dL	-0,249	0,001	-0,274	0,159	-0,181	0,026	-0,101	0,416	-0,242	0,026
Hematokrit, %	-0,152	0,042	-0,283	0,145	-0,152	0,061	-0,166	0,18	-0,162	0,137
Platelet, 10 ³ /mm ³	0,04	0,594	-0,093	0,637	0,071	0,383	-0,014	0,91	0,135	0,218
Lenfosit, 10 ³ /mm ³	0,015	0,844	-0,086	0,663	-0,066	0,421	0,036	0,774	-0,147	0,18
Monosit, 10 ³ /mm ³	-0,085	0,257	0,124	0,53	-0,022	0,791	-0,163	0,189	0,115	0,296
Nötrofil, 10 ³ /mm ³	-0,121	0,104	-0,326	0,09	-0,081	0,318	-0,116	0,351	-0,052	0,634

APTT, sn	-0,228	0,002	-0,082	0,68	-0,241	0,003	-0,315	0,009	-0,177	0,104
INR	-0,1	0,181	0,238	0,223	-0,202	0,013	-0,236	0,055	-0,165	0,132
Protrombin zamanı, sn	-0,096	0,199	0,152	0,44	-0,216	0,008	-0,259	0,035	-0,172	0,116
CRP, mg/l	-0,201	0,007	-0,337	0,079	-0,09	0,27	-0,152	0,219	-0,03	0,784
NLR	-0,154	0,039	-0,27	0,165	-0,044	0,588	-0,201	0,103	0,068	0,538
LMR	0,072	0,339	-0,232	0,235	-0,038	0,64	0,142	0,253	-0,159	0,147
PLR	0,024	0,75	-0,036	0,855	0,119	0,143	-0,022	0,858	0,207	0,057

3.8 TÜM ALT GRUPLAR ARASINDAKİ UC-MGP VE VK2 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tüm vakalarda alt gruplardaki ucMGP seviyeleri değerlendirildiğinde; kanser durumu, histolojinin duktal karsinom olması durumu, öğrenim, meslek durumları, BKİ grubu, adet durumu, doğum gebelik öyküsü ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Yine tüm vakalarda alt gruplarda VK2 seviyeleri karşılaştırıldığında; kanser durumu, cerrahi durumu, histolojinin duktal karsinom olması, öğrenim, meslek durumu, BKİ grubu, adet durumu, doğum gebelik öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 16)

Tablo 14: Klinik ve demografik gruplara göre tüm vakaların ucMGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması

		Total (n=180)	ucMGP	p değeri	VK2	p değeri
Kanser durumu	Yok	28(%15,6)	0,96(0,34-11,64)	<0,001	97,7(40,3-958,89)	<0,001
	Var	152(%84,4)	0,34(0,24-9,05)		42,27(27,25-711,03)	
Triple negatif vs kontrol	Triple negatif kanser	67(%70,5)	0,34(0,25-9,05)	<0,001	41,28(31,92-711,03)	<0,001
	Kontrol	28(%29,5)	0,96(0,34-11,64)		97,7(40,3-958,89)	
Triple negatif durumu	Triple negatif kanser	67(%44,1)	0,34(0,25-9,05)	0,792	41,28(31,92-711,03)	0,337
	Triple negatif dışı kanser	85(%55,9)	0,34(0,24-7,42)		42,76(27,25-555,51)	
Gruplar	Kontrol	28(%15,6)	0,96(0,34-11,64)	<0,001	97,7(40,3-958,89)	<0,001
	Triple(-)	67(%37,2)	0,34(0,25-9,05)		41,28(31,92-711,03)	
	HR(+) HER(+)	30(%16,7)	0,33(0,3-7,42)		42,54(34,57-536,79)	
	HR(+) HER(-)	30(%16,7)	0,34(0,29-5,43)		43,57(34,76-162,98)	
	HR(-) HER(+)	25(%13,9)	0,33(0,24-6)		42,48(27,25-555,51)	
Evreleme grubu	Cerrahi opere	92(%60,5)	0,33(0,24-9,05)	0,252	42,26(27,25-711,03)	0,336

	meme					
	Neoadjuvan alanlar/lokal ileri	40(%26,3)	0,34(0,25-6)		43,03(31,99-555,51)	
	Metastatik meme/palyatif	20(%13,2)	0,32(0,27-1,91)		40,24(33,16-113,29)	
Cerrahi durumu	Yok	14(%9,2)	0,33(0,27-1,48)	0,156	38,3(33,16-137,34)	0,019
	Var	138(%90,8)	0,34(0,24-9,05)		42,36(27,25-711,03)	
Operasyon Tipi	TM+AD (MRM)	75(%54)	0,33(0,25-6)	0,099	41,74(27,25-555,51)	0,195
	TM+SLNB	14(%10,1)	0,36(0,24-9,05)		42,63(35,88-711,03)	
	PM+AD	23(%16,5)	0,37(0,31-5,43)		43,3(39,55-299,24)	
	PM+SLNB	27(%19,4)	0,34(0,27-7,42)		44,24(31,92-191,6)	
Operasyon grubu	Total mastektomi	89(%64)	0,33(0,24-9,05)	0,551	41,9(27,25-711,03)	0,141
	Parsiyel mastektomi	50(%36)	0,34(0,27-7,42)		44,07(31,92-299,24)	
Son metastaz durumu	Yok	116(%76,3)	0,34(0,24-9,05)	0,713	42,3(27,25-711,03)	0,569
	Var	36(%23,7)	0,33(0,27-5,53)		41,69(33,16-536,79)	
Histoloji Duktal Karsinom	Duktal karsinom	123(%80,9)	0,34(0,24-9,05)	0,049	42,76(27,25-711,03)	0,044
	Duktal karsinom dışı kanserler	29(%19,1)	0,32(0,27-4,74)		40,79(31,92-127,6)	
Evre	IA	19(%12,5)	0,34(0,29-0,84)	0,121	43,73(36,13-89,32)	0,443
	IB	17(%11,2)	0,35(0,31-5,53)		45,52(27,25-536,79)	
	IIA	32(%21,1)	0,34(0,24-9,05)		41,55(31,92-711,03)	
	IIB	15(%9,9)	0,36(0,25-7,42)		43,3(31,99-191,6)	
	IIIA	15(%9,9)	0,33(0,31-4,74)		42,38(34,57-137,34)	
	IIIB	20(%13,2)	0,33(0,28-3,81)		41,15(34,57-299,24)	
	IIIC	13(%8,6)	0,35(0,31-6)		40,79(33,9-555,51)	
	IV	21(%13,8)	0,32(0,27-1,91)		40,54(33,16-113,29)	
Evre 4 grup	Evre 1	36(%23,7)	0,34(0,29-5,53)	0,481	43,84(27,25-536,79)	0,166
	Evre 2	47(%30,9)	0,35(0,24-9,05)		41,63(31,92-711,03)	
	Evre 3	48(%31,6)	0,33(0,28-6)		41,15(33,9-555,51)	
	Evre 4	21(%13,8)	0,32(0,27-1,91)		40,54(33,16-113,29)	
Evre Grubu	Düşük evre	83(%54,6)	0,34(0,24-9,05)	0,171	43(27,25-711,03)	0,101
	İleri evre	69(%45,4)	0,33(0,27-6)		41,01(33,16-555,51)	
Medeni durum	Bekar	44(%24,4)	0,37(0,3-11,64)	0,096	45,39(34,57-947,4)	0,017
	Evli	136(%75,6)	0,35(0,24-9,4)		42,85(27,25-958,89)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	19(%10,6)	0,33(0,27-0,68)	<0,001	41,25(33,4-51,66)	<0,001
	İlkokul ve ortaokul	114(%63,3)	0,34(0,24-9,05)		42,62(27,25-711,03)	
	Lise ve üzeri	47(%26,1)	0,5(0,29-11,64)		53,47(33,9-958,89)	
Meslek	Çalışmıyor	147(%81,7)	0,33(0,24-9,05)	<0,001	42,1(27,25-711,03)	<0,001
	Çalışıyor	33(%18,3)	1,04(0,34-11,64)		89,32(40,3-958,89)	
BKİ grup	BKİ<23	20(%11,1)	0,88(0,28-10,16)	0,049	72,34(34,57-958,89)	0,045
	BKİ>=23	160(%88,9)	0,35(0,24-11,64)		43,09(27,25-947,4)	
Ailede kanser	Yok	88(%48,9)	0,34(0,24-11,64)	0,304	42,85(27,25-947,4)	0,189

öyküsü	Var	92(%51,1)	0,35(0,29-9,4)		43,98(33,16-958,89)	
Adet durumu	Premenapoz	53(%29,4)	0,42(0,29-11,64)	<0,001	47,69(33,16-958,89)	<0,001
	Postmenapoz	127(%70,6)	0,34(0,24-9,05)		42,33(27,25-711,03)	
Menarş yaş grup	≤14	151(%83,9)	0,35(0,24-11,64)	0,223	43,3(27,25-958,89)	0,245
	>14	29(%16,1)	0,35(0,31-6)		47,05(34,76-555,51)	
Menapoz yaş grup	<45	32(%24,2)	0,35(0,28-2,04)	0,583	42,79(34,57-164,92)	0,669
	≥45	100(%75,8)	0,33(0,24-9,05)		42,26(27,25-711,03)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	25(%0)	0,5(0,27-11,64)	0,007	62,72(33,4-958,89)	0,019
	Var	155(%0)	0,34(0,24-9,05)		43(27,25-711,03)	
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	25(%13,9)	0,5(0,27-11,64)	0,060	62,72(33,4-958,89)	0,081
	1-2 çocuk	55(%30,6)	0,35(0,28-7,42)		44,24(27,25-555,51)	
	3 çocuk	49(%27,2)	0,34(0,24-5,53)		43,19(31,92-536,79)	
	4 ve üzeri çocuk	51(%28,3)	0,34(0,3-9,05)		42,28(33,9-711,03)	
Libido kaybı	Yok	151(%83,9)	0,35(0,24-11,64)	0,052	43,95(27,25-958,89)	0,062
	Var	29(%16,1)	0,33(0,27-2,04)		41,9(31,92-164,92)	
Sigara	Yok	157(%87,2)	0,35(0,24-11,64)	0,318	43,3(27,25-958,89)	0,509
	Var	23(%12,8)	0,35(0,31-10,16)		45,22(33,9-731,69)	
OKS/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	141(%78,3)	0,35(0,25-11,64)	0,968	44,01(27,25-958,89)	0,592
	Var	39(%21,7)	0,34(0,24-8,44)		42,33(33,16-555,51)	
Kronik hastalık	Yok	89(%49,4)	0,35(0,27-11,64)	0,679	44,2(31,92-947,4)	0,339
	Var	91(%50,6)	0,35(0,24-9,4)		43,19(27,25-958,89)	
Hipertansiyon	Yok	130(%72,2)	0,34(0,25-11,64)	0,724	43,47(31,92-958,89)	0,971
	Var	50(%27,8)	0,36(0,24-7,42)		43,79(27,25-299,24)	
Diabetes Mellitüs	Yok	153(%85)	0,35(0,25-11,64)	0,327	43,95(27,25-958,89)	0,104
	Var	27(%15)	0,33(0,24-4,74)		41,63(33,16-127,6)	
KOAH/astım	Yok	149(%82,8)	0,35(0,24-11,64)	0,931	43,41(31,92-958,89)	0,816
	Var	31(%17,2)	0,34(0,31-5,43)		43,53(27,25-353,65)	
İlaç kullanımı	Yok	92(%51,1)	0,36(0,27-11,64)	0,047	44,11(31,92-958,89)	0,094
	Var	88(%48,9)	0,34(0,24-7,42)		42,33(27,25-555,51)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ	74(%48,7)	0,34(0,24-9,05)	0,601	42,36(31,92-711,03)	0,292
	Sol	78(%51,3)	0,33(0,25-5,53)		41,71(27,25-536,79)	
Grad durumu	Grad 1	11(%7,3)	0,33(0,29-0,37)	0,452	41,77(39,57-48,74)	0,988
	Grad 2	66(%43,7)	0,34(0,24-6)		42,54(27,25-555,51)	
	Grad 3	74(%49)	0,33(0,25-9,05)		41,83(31,99-711,03)	
HER2 durumu	Negatif	101(%66,4)	0,34(0,25-9,05)	0,748	41,77(31,92-711,03)	0,675
	Pozitif	51(%33,6)	0,33(0,24-7,42)		42,48(27,25-555,51)	
ER durumu	Negatif	88(%57,9)	0,34(0,24-9,05)	0,515	41,41(27,25-711,03)	0,751
	Pozitif	64(%42,1)	0,34(0,29-5,53)		42,54(34,57-536,79)	
PR durumu	Negatif	99(%65,1)	0,34(0,24-9,05)	0,241	41,74(27,25-711,03)	0,654
	Pozitif	53(%34,9)	0,33(0,29-7,42)		43(34,57-536,79)	
Takip durumu (ilaç	İlaçsız izlemde	60(%39,5)	0,34(0,24-4,74)	0,762	41,87(27,25-168,59)	0,662

protokolü)

	İlaçlı takipte	92(%60,5)	0,33(0,25-9,05)		42,29(31,99-711,03)	
Kemik metastazı	Yok	129(%84,9)	0,34(0,24-9,05)	0,807	42,26(27,25-711,03)	0,969
	Var	23(%15,1)	0,33(0,27-5,53)		42,48(33,16-536,79)	
Karaciğer metastazı	Yok	142(%93,4)	0,33(0,24-9,05)	0,426	42,26(27,25-711,03)	0,254
	Var	10(%6,6)	0,4(0,3-5,53)		45,61(35,99-536,79)	
Akciğer metastazı	Yok	137(%90,1)	0,34(0,24-9,05)	0,074	42,38(27,25-711,03)	0,065
	Var	15(%9,9)	0,32(0,27-0,97)		39,59(33,16-70,73)	

3.9 KANSER HASTALARINDA ALT GRUPLAR ARASINDAKİ UC-MGP VE VK2 SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sadece kanser hastalarında alt gruplarda ucMGP seviyeleri değerlendirildiğinde; histolojinin duktal karsinom olma durumu, meslek açısından farklılık saptandı. Yine kanser alt gruplarında VK2 seviyeleri değerlendirildiğinde; cerrahi olma durumu, histolojinin duktal karsinom olma durumu, meslek, ailede kanser öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 17)

Tablo 15: Klinik ve demografik gruplara göre kanser vakalarının ucMGP ve VK2 seviyelerinin karşılaştırılması

		Kanser (n=152)	ucMGP	p değeri	VK2	p değeri
Triple negatif durumu	Triple negatif kanser	67(%44,1)	0,34(0,25-9,05)	0,792	41,3(31,9-711)	0,337
	Triple negatif dışı kanser	85(%55,9)	0,34(0,24-7,42)		42,8(27,3-555,5)	
Gruplar	Triple(-)	67(%44,1)	0,34(0,25-9,05)	0,982	41,3(31,9-711)	0,786
	HR(+) HER(+)	30(%19,7)	0,33(0,3-7,42)		42,5(34,6-536,8)	
	HR(+) HER(-)	30(%19,7)	0,34(0,29-5,43)		43,6(34,8-163)	
	HR(-) HER(+)	25(%16,4)	0,33(0,24-6)		42,5(27,3-555,5)	
Evreleme grubu	Cerrahi opere meme	92(%60,5)	0,33(0,24-9,05)	0,252	42,3(27,3-711)	0,336
	Neoadjuvan alanlar/lokal ileri	40(%26,3)	0,34(0,25-6)		43(32-555,5)	
	Metastatik meme/palyatif	20(%13,2)	0,32(0,27-1,91)		40,2(33,2-113,3)	
Cerrahi durumu	Yok	14(%9,2)	0,33(0,27-1,48)	0,156	38,3(33,2-137,3)	0,019
	Var	138(%90,8)	0,34(0,24-9,05)		42,4(27,3-711)	
Operasyon Tipi	TM+AD (MRM)	75(%54)	0,33(0,25-6)	0,099	41,7(27,3-555,5)	0,195
	TM+SLNB	14(%10,1)	0,36(0,24-9,05)		42,6(35,9-711)	
	PM+AD	23(%16,5)	0,37(0,31-5,43)		43,3(39,5-299,2)	
	PM+SLNB	27(%19,4)	0,34(0,27-7,42)		44,2(31,9-191,6)	
Operasyon grubu	Total mastektomi	89(%64)	0,33(0,24-9,05)	0,551	41,9(27,3-711)	0,141

	Parsiyel mastektomi	50(%36)	0,34(0,27-7,42)		44,1(31,9-299,2)	
Son metastaz durumu	Yok	116(%76,3)	0,34(0,24-9,05)	0,713	42,3(27,3-711)	0,569
	Var	36(%23,7)	0,33(0,27-5,53)		41,7(33,2-536,8)	
Histoloji Duktal Karsinom	Duktal karsinom	123(%80,9)	0,34(0,24-9,05)	0,049	42,8(27,3-711)	0,044
	Duktal karsinom dışı kanserler	29(%19,1)	0,32(0,27-4,74)		40,8(31,9-127,6)	
Evre	IA	19(%12,5)	0,34(0,29-0,84)	0,121	43,7(36,1-89,3)	0,443
	IB	17(%11,2)	0,35(0,31-5,53)		45,5(27,3-536,8)	
	IIA	32(%21,1)	0,34(0,24-9,05)		41,5(31,9-711)	
	IIB	15(%9,9)	0,36(0,25-7,42)		43,3(32-191,6)	
	IIIA	15(%9,9)	0,33(0,31-4,74)		42,4(34,6-137,3)	
	IIIB	20(%13,2)	0,33(0,28-3,81)		41,1(34,6-299,2)	
	IIIC	13(%8,6)	0,35(0,31-6)		40,8(33,9-555,5)	
	IV	21(%13,8)	0,32(0,27-1,91)		40,5(33,2-113,3)	
Evre 4 grup	Evre 1	36(%23,7)	0,34(0,29-5,53)	0,481	43,8(27,3-536,8)	0,166
	Evre 2	47(%30,9)	0,35(0,24-9,05)		41,6(31,9-711)	
	Evre 3	48(%31,6)	0,33(0,28-6)		41,1(33,9-555,5)	
	Evre 4	21(%13,8)	0,32(0,27-1,91)		40,5(33,2-113,3)	
Evre Grubu	Düşük evre	83(%54,6)	0,34(0,24-9,05)	0,171	43(27,3-711)	0,101
	İleri evre	69(%45,4)	0,33(0,27-6)		41(33,2-555,5)	
Medeni durum	Bekar	33(%21,7)	0,33(0,3-8,44)	0,666	42,8(34,6-555,5)	0,220
	Evli	119(%78,3)	0,34(0,24-9,05)		41,9(27,3-711)	
Öğrenim durumu	Okur yazar değil	19(%12,5)	0,33(0,27-0,68)	0,223	41,3(33,4-51,7)	0,231
	İlkokul ve ortaokul	111(%73)	0,33(0,24-9,05)		42,3(27,3-711)	
	Lise ve üzeri	22(%14,5)	0,35(0,29-5,53)		44,2(33,9-536,8)	
Meslek	Çalışmıyor	144(%94,7)	0,33(0,24-9,05)	0,003	41,8(27,3-711)	0,003
	Çalışıyor	8(%5,3)	0,62(0,35-2,07)		65,9(43,4-164,9)	
BKİ grup	BKİ<23	10(%6,6)	0,33(0,28-2,04)	0,245	40(34,6-164,9)	0,202
	BKİ>=23	142(%93,4)	0,34(0,24-9,05)		42,3(27,3-711)	
Ailede kanser öyküsü	Yok	70(%46,1)	0,33(0,24-6)	0,050	41,1(27,3-555,5)	0,024
	Var	82(%53,9)	0,34(0,29-9,05)		42,8(33,2-711)	
Adet durumu	Premenapoz	28(%18,4)	0,34(0,29-5,53)	0,924	42,1(33,2-536,8)	0,768
	Postmenapoz	124(%81,6)	0,34(0,24-9,05)		42,3(27,3-711)	
Menarş yaş grup	<=14	126(%82,9)	0,33(0,24-9,05)	0,053	41,7(27,3-711)	0,072
	>14	26(%17,1)	0,35(0,31-6)		45(34,8-555,5)	
Menapoz yaş grup	<45	31(%24)	0,35(0,28-2,04)	0,626	42,7(34,6-164,9)	0,618
	>=45	98(%76)	0,33(0,24-9,05)		42,1(27,3-711)	
Doğum/gebelik öyküsü	Yok	13(%8,6)	0,34(0,27-1,84)	0,979	41,7(33,4-109,8)	0,621
	Var	139(%91,4)	0,34(0,24-9,05)		42,3(27,3-711)	
Çocuk sayısı grup	Çocuk yok	13(%8,6)	0,34(0,27-1,84)	0,410	41,7(33,4-109,8)	0,967
	1-2 çocuk	43(%28,3)	0,33(0,28-7,42)		42,3(27,3-555,5)	
	3 çocuk	45(%29,6)	0,33(0,24-5,53)		42,8(31,9-536,8)	
	4 ve üzeri çocuk	51(%33,6)	0,34(0,3-9,05)		42,3(33,9-711)	
Libido kaybı	Yok	123(%80,9)	0,34(0,24-9,05)	0,384	42,3(27,3-711)	0,443

	Var	29(%19,1)	0,33(0,27-2,04)		41,9(31,9-164,9)	
Sigara	Yok	138(%90,8)	0,34(0,24-9,05)	0,248	42,4(27,3-711)	0,060
	Var	14(%9,2)	0,33(0,31-1,84)		39,7(33,9-137,3)	
Oks/hormon replasman tedavisi öyküsü	Yok	119(%78,3)	0,34(0,25-9,05)	0,995	42,4(27,3-711)	0,318
	Var	33(%21,7)	0,33(0,24-8,44)		40,8(33,2-555,5)	
Kronik hastalık	Yok	72(%47,4)	0,33(0,27-9,05)	0,642	42,3(31,9-711)	0,826
	Var	80(%52,6)	0,34(0,24-7,42)		41,8(27,3-299,2)	
Hipertansiyon	Yok	104(%68,4)	0,33(0,25-9,05)	0,052	42(31,9-711)	0,142
	Var	48(%31,6)	0,35(0,24-7,42)		43,2(27,3-299,2)	
Diabetes Mellitus	Yok	125(%82,2)	0,34(0,25-9,05)	0,830	42,3(27,3-711)	0,589
	Var	27(%17,8)	0,33(0,24-4,74)		41,6(33,2-127,6)	
KOAH/astım	Yok	125(%82,2)	0,34(0,24-9,05)	0,881	42,3(31,9-711)	0,994
	Var	27(%17,8)	0,33(0,31-5,43)		42,8(27,3-299,2)	
İlaç kullanımı	Yok	70(%46,1)	0,34(0,27-9,05)	0,557	42,4(31,9-711)	0,755
	Var	82(%53,9)	0,33(0,24-7,42)		41,7(27,3-555,5)	
Tümör lokalizasyonu	Sağ	74(%48,7)	0,34(0,24-9,05)	0,601	42,4(31,9-711)	0,292
	Sol	78(%51,3)	0,33(0,25-5,53)		41,7(27,3-536,8)	
Grad durumu	Grad 1	11(%7,3)	0,33(0,29-0,37)	0,452	41,8(39,6-48,7)	0,988
	Grad 2	66(%43,7)	0,34(0,24-6)		42,5(27,3-555,5)	
	Grad 3	74(%49)	0,33(0,25-9,05)		41,8(32-711)	
HER2 durumu	Negatif	101(%66,4)	0,34(0,25-9,05)	0,748	41,8(31,9-711)	0,675
	Pozitif	51(%33,6)	0,33(0,24-7,42)		42,5(27,3-555,5)	
ER durumu	Negatif	88(%57,9)	0,34(0,24-9,05)	0,515	41,4(27,3-711)	0,751
	Pozitif	64(%42,1)	0,34(0,29-5,53)		42,5(34,6-536,8)	
PR durumu	Negatif	99(%65,1)	0,34(0,24-9,05)	0,241	41,7(27,3-711)	0,654
	Pozitif	53(%34,9)	0,33(0,29-7,42)		43(34,6-536,8)	
Takip durumu (ilaç protokolü)	İlaçsız izlemde	60(%39,5)	0,34(0,24-4,74)	0,762	41,9(27,3-168,6)	0,662
	İlaçlı takipte	92(%60,5)	0,33(0,25-9,05)		42,3(32-711)	
Kemik metastazı	Yok	129(%84,9)	0,34(0,24-9,05)	0,807	42,3(27,3-711)	0,969
	Var	23(%15,1)	0,33(0,27-5,53)		42,5(33,2-536,8)	
Karaciğer metastazı	Yok	142(%93,4)	0,33(0,24-9,05)	0,426	42,3(27,3-711)	0,254
	Var	10(%6,6)	0,4(0,3-5,53)		45,6(36-536,8)	
Akciğer metastazı	Yok	137(%90,1)	0,34(0,24-9,05)	0,074	42,4(27,3-711)	0,065
	Var	15(%9,9)	0,32(0,27-0,97)		39,6(33,2-70,7)	

3.10 VK2 VE UC-MGP SEVİYELERİNİ TAHMİN ETTİREN BAĞIMSIZ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tek değişkenli karşılaştırmalarda ucMGP seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunan parametrelerden $p < 0,001$ olanlar; kanser durumu, menapoz durumu, öğrenim durumu, meslek durumu ve ALP çok değişkenli analize alındı. Yapılan regresyon analizinde

ucMGP seviyelerini bağımsız olarak gösteren parametre olarak kanser durumu bulundu. (Tablo 18)

Yine aynı şekilde VK2 seviyesi açısından tek değişkenli karşılaştırmalarda anlamlı bulunan $p<0,001$ parametreler; kanser durumu, menapoz durumu, öğrenim durumu, meslek durumu ve ALP çok değişkenli analize alındı. Yapılan regresyon analizinde VK2 seviyelerini bağımsız olarak gösteren parametre olarak kanser durumu bulundu. (Tablo 18)

Tablo 16: ucMGP ve VK2 ile bağımsız olarak ilişkili faktörleri saptamak için yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizleri

Parametreler	Beta katsayısı	%95 GA	t	P değeri
<i>ucMGP¹</i>				
Sabit	2,390	1,718 ve 3,062	7,021	<0,001
Kanser durumu	-1,610	-2,341 ve -0,879	-4,347	<0,001
<i>Vitamin K2²</i>				
Sabit	206,895	156,886 ve 256,903	8,164	<0,001
Kanser durumu	-139,095	-193,515 ve -84,675	-5,044	<0,001

1 Univariate analizlerde ucMGP ile anlamlı ilişkili ($p<0,001$) tüm parametreler multivariate analize alındı. Multivariate analize alınan parametreler; kanser durumu, menapoz durumu, öğrenim durumu, meslek durumu ve ALP. Backward metodu kullanıldı ve son model (model 5) tabloda gösterildi. Değişkenler için multi-collinearity; variance inflation factors (VIF) ve tolerans testi ile değerlendirildi. Adjusted R square 0,091 ve bu model için ANOVA analizi $p<0,001$ olarak bulundu.

2 Univariate analizlerde VK2 ile anlamlı ilişkili ($p<0,001$) tüm parametreler multivariate analize alındı. Multivariate analize alınan parametreler kanser durumu, menapoz durumu, öğrenim durumu, meslek durumu ve ALP. Backward metodu kullanıldı ve son model (model 5) tabloda gösterildi. Değişkenler için multi-collinearity; variance inflation factors (VIF) ve tolerans testi ile değerlendirildi. Adjusted R square 0,120 ve bu model için ANOVA analizi $p<0,001$ olarak bulundu.

4 TARTIŞMA

Çalışmamız bize, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında meme kanseri hastalarında hem K2 vitamini seviyelerinin hem de uc-MGP seviyelerinin düşük olduğunu, triple-negatif

olan ve olmayan kanser alttıplerinde K2 vitamini ve uc-MGP düzeyleri açısından farklılık olmadığını, yine aynı şekilde triple-negatif grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum K2 vitamini ve uc-MGP seviyeleri olduğunu gösterdi. Ayrıca K2 vitamini ile uc-MGP seviyeleri arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde bir ilişkiyi de ortaya koymuş oldu.

Bilindiği üzere herhangi bir hedefe yönelik tedavisi bulunmayan, agresif seyreden, genç yaşta insidansı fazla olan triple negatif meme kanserlerinde potansiyel olacak yeni tedaviler üzerinde çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Laboratuvar ortamında gerçek zamanlı hücre serisi deneylerinde K2 vitamininin triple negatif meme kanseri hücre serisi üzerine antiproliferatif ve proapoptotik etkileri gösterilmiş olup, K vitamininin kofaktör olarak önemli rol aldığı MGP için de diğer meme kanseri alt tiplerinden farklı olarak hücre serisi çalışmalarında TNMK için iyi sağkalım göstergesi olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak bu bilgileri destekleyen literatürde özellikle TNMK olan hastaların serumdaki vitamin K2 ve ucMGP düzeylerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalar; VK1, VK2 ve VK3'ün, HCC, lösemi, kolorektal kanser, yumurtalık kanseri, pankreas kanseri ve akciğer dahil olmak üzere kanser hücrelerinin apoptozunu ve hücre döngü durdurulmasını indükleyerek, farklı seviyelerde birkaç neoplastik hücre dizisini inhibe edebileceğini göstermiştir[88]. VK3'ün neden olduğu inhibisyon oldukça güçlü olmasına rağmen, VK3 aynı zamanda oldukça toksiktir. Buna karşılık, VK2'nin etkisi VK3'e göre daha hafif olmasına rağmen yan etkilere neden olmazken, VK1 en az zayıf işleve sahiptir[70]. Bu nedenle VK2, kanser tedavisi için potansiyel hedeflenebilir bir tedavi adayıdır.

Beaudin ve arkadaşları TNMK hücre serisinde yaptıkları çalışmada VK1 ile kültür edilen hücrelerde hücre büyümesi ve artmış kök hücre aktivitesi ile TNMK lizatlarda GLA modifiye protein ekspresyonunda artış görülürken, K2 vitaminine maruz kalan hücre serisinde ise GLA modifiye protein ekspresyonu görülmezken ayrıca kök hücre özelliğinde azalma ve anti-proliferatif etkiyi göstermişler[19].

Matrix Gla proteini (MGP), kondrositler ve vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) tarafından salgılanan 11 kDa'lık bir proteindir [74]. MGP, kalsiyum çökmesini ve kristalleşmesini doğrudan inhibe ederek[76, 89] ve / veya kendisi VSMC'lerin osteoblastik farklılaşmasını teşvik eden kemik morfogenetik proteinini (BMP2) antagonize ederek vasküler kalsifikasyonların güçlü bir lokal inhibitörü olarak işlev görür[90]. MGP eksikliği olan farelerin, yaşamın ilk iki ayında aort rüptürü ile ölüme yol açan aşırı ve erken arteriyel

kalsifikasyonlar geliştirdiği gösterilmiştir[76]. MGP'nin tamamen aktif olabilmesi için önce iki posttranslasyonel süreçten geçmesi gerekir:  serin kalıntısının fosforilasyonu (bu fosforilasyon işleminin rolü hala tam olarak anlaşılmamış olsa da) ve beş glutamat kalıntısının karboksilasyonu[91, 92]. Bu, MGP'nin birkaç farklı izoformunun plazmada ölçülmesinin teorik olarak neden mümkün olduğunu açıklar (karboksilatlı, karboksilatsız ve fosforile, fosforile edilmemiş MGP kombinasyonu). Aslında, MGP'nin farklı fragmanları farklı fizyolojik rollere ve anlamlara sahip olabilir[93, 94]. -glutamil karboksilasyon, K vitamini mevcudiyetine büyük ölçüde bağlıdır[95], bundan dolayı dp-ucMGP lmnn K vitamini durumunu yansıtması mümkündür[93, 96].

Delanaye ve arkadaşları HD hastalarında yaptıkları çalışmada, K vitamini antagonisti ile tedavi edilen hemodiyaliz hastalarında dp-ucMGP düzeylerinin çok daha yüksek olduğunu göstermiş olup bu gözlem MGP'nin inaktif formu olan dp-ucMGP'nin (otomatik test ile llen) K vitamini durumunun değerlendirilmesindeki spesifik rolünün altını çizmektedir[97].

Bizim hipotezimiz meme kanseri hastalarında K vitamini alt tiplerinden K1 vitamininden K2 vitaminine dönüşümün periferde, özellikle meme dokusunda kanser ile ilişkili olarak bozulmasıydı. Meme dokusunda K1 vitamini K2 vitaminine dönüşemediği için plazmadaki VK2 seviyelerinin düşeceği, meme dokusunda artan K1 vitamini birikiminin ve yine kanser patogenezinde etkisi olduğu gösterilen ucMGP'nin MGP dönüşümünün artması, plazmadaki ucMGP seviyesinin sağlıklı bireylere göre kanser hastalarında daha düşük olacağı hipotezimizi yapmış olduğumuz klinik çalışmanın sonuçları desteklemektedir.

Gong ve arkadaşları MGP'nin, tüm meme kanseri alt tiplerinden sadece TNMK hücrelerinin proliferasyonunu, ankrajdan bağımsız hücre büyümesini ve göçünü önemli ölçüde artırdığını göstermişler. Ayrıca MGP'nin sadece TNMK hücre hatlarında epitel mezenkimal geçişi (EMT) ile ilişkili gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını göstermişler, bu da MGP'nin TNMK'nin tümör oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Dahası, yapılan meta-analizlerin de desteklediği gibi, normal dokulara kıyasla insan memesi klinik örneklerinde MGP'nin up-regüle olduğu gösterilmiştir. Daha da önemlisi, MGP'nin yüksek ekspresyonu, yalnızca meme kanseri moleküler alt tiplerden bazal benzeri hastalar için kötü relapssız sağkalımla bağlantılı bulunmuş ve bu, MGP'nin bazal benzeri meme kanseri (veya TNMK) gelişimindeki rollerini daha da desteklemektedir. Özetle, MGP'nin HOXC8 proteininin transkripsiyonel hedefi olduğunu ve MGP'nin TNMK hücrelerinin çoğalmasını, ankrajdan bağımsız büyümesini ve göçünü teşvik etmek için bir

onkojen olarak işlev gördüğünü ilk kez göstermiştir, bu da HOXC8 - MGP fonksiyonel eksenini hedefleyerek TNMK hastaları için yeni terapötik yaklaşımların geliştirilebileceğini göstermektedir[87].

Bizim sonuçlarımız ile karşılaştırdığımız zaman meme kanseri hastalarında ucMGP→MGP dönüşümü artmaktadır. Buna bağlı olarak ucMGP plazma seviyesi meme kanseri hastalarında düşük bulunmaktadır. Bu dönüşümde rol alan K vitamininin fazla alınmasının gerçekten daha önceden yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak bu hasta grubunda meme kanserinden ölüm riskini arttırdığını düşünmekteyiz. Bu hastalar için belki diyetle K vitamini alt tiplerinden K1 vitaminin kısıtlanması, VK2 takviyesinin yapılması meme kanseri tedavi sürecinde tedavinin başarısını arttırıp, meme kanserinden mortalite oranını düşürebilir. Bu konuda daha geniş hasta grubunda prospektif klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Diyetteki K vitamininin meme kanseri için önemi birçok çalışmada dile getirilmiştir. K vitamininin her iki formu da oral takviyeden sonra karaciğer, kas ve yağ gibi periferik dokuda birikir ve daha sonra K2 olarak metabolize edilir[98-101]. K2 vitaminini oluşturmak için menadionu prenile eden UBIAD1'e ek olarak[102], henüz tanımlanmamış bir enzimin de K1'i menadion'a dönüştürebileceği düşünülmektedir[103]. Bu nedenle, normal memede K1'in, UBIAD1 tarafından K2'ye prenile edilen menadion'a dönüştürüldüğünü ve tümörün baskılanmasını desteklediği varsayılmıştır. UBIAD1 kaybı olan tümörlerde, K2 oluşamaz ve tümörler GGCX eksprese ederse de γ -karboksilasyon yoluyla agresif fenotipleri teşvik eden K1 birikimine yol açar. Bu modeli test etmek için meme kanseri hücrelerindeki hücresel K1 ve K2 içeriği ve GGCX aktivitesi ile ilişkili olarak UBIAD1'in işlevini değerlendirmek için daha fazla çalışma devam etmektedir[19]. Biz de çalışmamızda normal meme dokusunda veya meme tümörlerinde K1 ve K2 birikimini ve metabolizmasını değerlendirememiş olsak da tümör oluşumunda rol alan K1 veya tümör oluşumunu baskılayan VK2 ve bu vitaminlerin hücresel kullanımının tümörjenez esnasında değişip değişmediğini belirlemek için klinik olarak yaş olarak eşli sağlıklı bireylere kıyasla meme kanseri olan hastaların serum plazmalarındaki VK2 seviyelerini değerlendirdik. Biz de bu literatür ile uyumlu olarak meme kanseri olanlarda yaş olarak eşli sağlıklı bireylere kıyasla VK2 seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük bulduk.

Bu dönüşümde rol alan enzimler ile ilgili olarak son ürün olan VK2'nin pozitif feed back mi yoksa negatif feed back mi yaptığı daha bilinmemektedir. Belki dışardan alınacak takviye VK2 UBIAD1 enziminin son ürünü olarak enzimi inhibe edebilir. Böylece meme

dokusunda K1 vitamininin K2 dönüşümü bozularak meme dokusunda çok fazla K1 birikimi ve tümör oluşum süreci hızlandırılmış olabilir. Yada pozitif feed back ile K1 vitamininden enzim doyum noktasına kadar daha fazla VK2 oluşumunu tetikleyebilir.

Prospektif çalışmalar ile VK2 replase edilen hastalarla VK1 replase edilen hastalar karşılaştırılabileceği gibi yüksek doz K2 vitaminin UBIAD1 yolağını baskılayıp baskılamayacağının değerlendirilmesi belki VK2 alımının kanser gelişimine ve kanserden ölme riskini arttırıp arttırmayacağının tespit edilmesi meme kanserinin hem önlenmesinde hem de patogenezinde bize bilgi verebilir.

K. Wang, Q. Wu, Z. Li ve arkadaşları ABD'deki postmenapozal kadınlarda VK1, VK2 ve toplam K vitamini alımının, meme kanseri gelişimi ve meme kanserinden ölme riski ile ilişkisini araştırmak için yaptıkları prospektif kohort çalışmada; günlük diyetteki total K vitamini ve fillokinon alımı ile hem meme kanseri gelişim insidansı hem de meme kanserinden ölme riski arasında bir ilişki saptamamışlar. Fakat toplam MK alımının meme kanseri gelişme riskini günlük alım miktarı 9,1 µg/d'yi geçtiğinde diğer karıştırıcı faktörlerde göz önüne alındığında %31 kat arttırdığını, 13,5 µg/d'yi geçtiğinde de %26 arttırdığını göstermişler. Meme kanserinden ölüm riski açısından ise günlük total K vitamini ve fillokinon alımları ile aralarında bir ilişki olmamakla birlikte total MK alımı arasında ters "U" şeklinde pozitif bir ilişki tespit etmişler; şöyleki günlük alım 10 µg/d civarında olanlarda 2 kat kadar artmış bir ölüm riski tespit etmişler[25]. Bu çalışmada öncelikle diyet durumları 124 gıda alt tipinin son 1 yıldaki tüketim sıklıklarının gıda tüketim sıklık ve diyet hikaye ölçekleri ile değerlendirilmesi sonucunda elde edilen verilerden K vitamini alımları hesaplanmış. Aynı ölçekler üzerinden alkol tüketimi, yağ tüketimi, kalsiyum tüketimi ve günlük total enerji tüketimleri hesaplanmış. Öncelikle K vitamini alt tiplerinden özellikle VK2 içeren gıdalardan zengin beslenen popülasyonda saf VK2 alınmadığı göz önünde bulundurularak bu diyet rejiminin kanser gelişimini arttırdığı düşünülebilir. Yine bu çalışmada da önerildiği üzere diyetteki alımlarının 1 yıllık geriye dönük gıda tüketim sıklıklarının hesaplanması yerine bizim de çalışmamızda yaptığımız gibi K2 vitamininin seviyesini gösteren biyobelirteçler ile değerlendirilmesi daha sağlıklı olacaktır. Bu konuda prospektif çalışmalar ile saf K vitamini alt tiplerinin alımları ve kanda ölçümleri ile uzun süre takipler sonucunda beslenme alışkanlıkları da göz önüne alınarak meme kanseri gelişimi ve meme kanseri gelişenlerde de ölüm risklerini değerlendirilen çalışmalar yapılması klinik olarak da daha doğru sonuçlar verecektir.

Eşik değer olarak 10 µg/d; belki de K1 vitaminin K2 vitaminine dönüşümünü sağlayan enzimin doyum noktasıdır. Bu eşik değerden sonra VK2 dönüşümü yapan enzim dışardan alınan son ürün VK2 ile baskılanmakta bu da K1 vitaminin meme dokusunda daha fazla birikmesine ve tümöre yol açıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda VK2 seviyeleri kanser hastalarında daha düşük bulundu. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak, VK1 ve total K vitamini seviyelerini değerlendirmedik. Belki yeni yapılacak çalışmalarda, meme kanseri olan hastalarda VK1 seviyelerinin plazmada ya da meme dokusunda artmış olduğunun saptanması bizim çalışmamızı destekleyebilir. Yine meme kanseri olan hastalarda hipotezimiz olan K1 artışı ve K2 düşüşü ile birlikte ucMGP'nin MGP dönüşümüne bağlı olarak ucMGP'nin düşük olmasını, hem meme dokusunda hem de plazmada birlikte değerlendiren çalışmalar bizim hipotezimizi doğrulayabilir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarında VK2 kontrol grubunda beden kitle indeksi, çocuk sayısı, ALT, ALP ile negatif bir korelasyon gösterirken; HDL ve ucMGP ile pozitif bir korelasyon göstermiştir. Muhtemel bu korelasyon meme kanseri grubunda da beklenirken henüz tespit edemediğimiz VK2 azalmasına yol açtığını düşündüğümüz etyopatogenez nedeniyle kontrol grubundakine benzer bir korelasyon meme kanseri grubunda görülmemiştir. Bu farklılıklar açısından kanser hastalarının değerlendirilmesi belki ilerde yapılacak çalışmalarda etyopatogenez ve klinik açısından yol gösterici olabilir.

Uzun süreli VKA'ların kansere özgü insidans üzerindeki etkisi konusunda literatürde çelişkili sonuçlar ortaya koyulmaktadır. Uzun süreli VKA kullanımında kansere özgü bölgelerin her birinin farklı yanıtının etyolojisi net değildir. Bazı çalışmalar, VKA kullanımı ile prostat kanseri gibi bazı spesifik kanser bölgeleri arasında ters bir ilişki olduğunu gösterirken[104] diğerleri böyle bir koruyucu etki bulamamıştır[105]. Blumentals ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışması[106], tahminler kesin olmamakla birlikte varfarin'in sigara içen yüksek risk grubundaki erkeklerde mesane kanserine karşı koruma sağlamadığını göstermektedir. (OR, 1.27; % 95 CI, 0.85-1.89) Ji ve arkadaşları ise[107], uzun süreli VKA kullanıcıları arasında % 1.2'lik bir mutlak risk artışı ile artmış bir meme kanseri riski gösterdiler. (HR, 1.69; % 95 CI, 1.15-2.47) Uzun süreli K vitamini antagonistlerinin kullanımı ve kanser riski konusunda yapılan çalışmaların sistematik derleme ve metaanalizinde ise Shurrah ve arkadaşları 6 ay ve daha fazla süre VKA kullananlarda (çeşitli endikasyonlar ile) daha kısa süre kullanan veya hiç VKA kullanmayanlara göre daha düşük kanser insidansı ile ilişkili olduğunu dile getirmişlerdir[24].

VKA kullanıldığı zaman koagülasyon yolağında kullanılamayan K vitamininin özellikle K1 vitamininin diğer kanser bölgelerinden farklı olarak meme dokusunda artabileceği ve meme kanserinde Ji ve arkadaşlarının da dile getirdiği gibi riski arttırabileceği düşünülebilir. Bu da bizim klinik sonuçlarımız ile uyumlu ve hipotezimizi desteklemektedir.

Koagülasyon parametrelerinden sadece triple negatif meme kanseri grubunda aPTT ile VK2 arasında negatif bir korelasyon saptanırken diğer gruplarda herhangi bir korelasyon saptanmadı. Aynı şekilde yine ucMGP ile kanser gruplarından sadece triple negatif grubunda aPTT, INR, PTZ ile negatif bir korelasyon bulunması, aynı korelasyonun meme kanserinin diğer alt tiplerinde bulunmaması hem MGP düzeyinin TNMK tümör patogenezinde diğer alt tiplerine göre farklılık gösterdiğini ve yine K2 yolağının da meme kanseri alt tiplerine göre derece olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

Kemik metabolizması hakkında fikir verebilecek laboratuvar parametrelerimizden sadece ALP ile VK2 arasında kontrol grubunda negatif bir ilişki saptanılmış iken, ucMGP ile hem kontrol, hem de kanser grubundan triple negatif dışı kanser alt tiplerinde negatif korelasyon saptanmıştır. Triple negatif alt tipinde ucMGP ile ALP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Hem K vitamini hem de ucMGP'nin kemik ve doku kalsifikasyonu üzerine etkilerini araştıran çalışmalar devam etmekle birlikte, meme kanseri patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda, özellikle kanserli meme dokusunda bu proteinlerin düzeylerinin çalışılması daha anlamlı sonuçlar verecektir.

Lipit panelinden totalde sadece trigliserid ile VK2 arasında negatif bir ilişki bulunmuşken, kontrol grubunda HDL ile anlamlı pozitif bir ilişki saptanmıştır. UcmGMP ile de sadece totalde trigliserid ile negatif korelasyon varken, hem totalde, hem kontrol grubunda hem de kanser grubunda HDL ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Matrix Gla proteini aktivasyonu, vitamin K aracılı karboksilasyona bağlıdır. Aktif haliyle vasküler kalsifikasyonda rol oynadığı düşünülen ucMGP seviyesinin artması yani matrix gla proteininin aktif olmayan formundaki artış kalsifikasyonda azalma ile sonuçlanacaktır. Çalışmamızın sonucunda da ucMGP artarken trigliserid azalmakta ve HDL de artmaktadır.

Ne kanser ne de kontrol gruplarında inflamasyonu gösteren parametrelerden CRP, NLR, LMR ve PLR değerleri arasında hem VK2 hem de ucMGP seviyeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. VK2 ve ucMGP seviyelerinin meme kanseri alt tiplerinde de anlamlı farklılık göstermemesi bize inflamasyonun bu yolak üzerine çok etkili olmadığını düşündürmektedir.

Daha önce literatürde benzeri bulunmayan çalışmamızın öncelikli amacı kemoterapi haricinde kısıtlı tedavi imkanı bulunan, genç yaşta daha sık görülüp agresif seyreden triple negatif meme kanserini aydınlatabilmek olduğu için sağlık tesisimizdeki bütün triple negatif meme kanseri vakalarına ulaşılmaya çalışıldı. Kontrol grubu olarak, meme kanseri için bu grupta daha çok genç yaşta tanı konulup önlenilmesi amaçlandığı için genç bireyler alındı. Hem K vitamini hem de MGP'nin tüm alt tiplerinin hem plazmada hem de meme dokusunda enzim seviyelerinin de ölçülerek değerlendirilmesi elbette daha kapsamlı ve güzel olacaktır. Bu ölçümlerin K vitaminin farklı alt tiplerinin replasmanının yapıldığı kohort gruplarından prospektif olarak değerlendirilmesi elbette daha güzel bir çalışma dizaynı olacaktır. Bizim çalışmamızda ise hasta sayısının yüksek tutularak köşe taşı mesafesindeki ucMGP ve VK2 seviyelerinin meme kanseri alt tiplerinde değerlendirilmesi amaçlanılmıştı. Bu hastalarda diyetlerinin de göz önünde bulundurularak 1 yıllık gıda sıklık anketlerinin yapılması da destekleyici olabilirdi fakat K vitamininin günlük diyetteki alımları ile emilimleri bireyler arasında farklılık gösterdiğinden uzun süreli kandaki K vitamini seviyesini gösteren ucMGP seviyesi ile plazmadaki K2 seviyelerinin değerlendirilmesinin çalışmamızda daha sağlıklı sonuç vereceği düşünüldü.

Çalışmamız literatürde ilk defa klinik olarak meme kanseri hastalarının plazmalarındaki K vitamini göstergesi olan ucMGP ve VK2 seviyelerinin klinik ve demografik özelliklerin tamamıyla bütün olarak ele alındığı ilk çalışmadır.

5 SONUÇLAR

Çalışmamız bize meme kanserinde ucMGP seviyelerinin düşük olmasının total olarak K vitamini düzeylerinin yeterli olduğunu düşündürmesine rağmen, VK2 seviyelerinin düşük bulunması meme kanseri etyopatogenezinde K vitamini alt tiplerinin ve özellikle birbirleri arasındaki dengenin tekrar klinik olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve önleme ve tedavi stratejileri geliştirirken bu yolların da gözardı edilmemesi gerektiğini göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017;36:89-95.
2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-85.
3. Kara F, Kesinkılıç B. Türkiye kanser istatistikleri 2016. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı. 2019.
4. Cifu G, Arem H. Adherence to lifestyle-related cancer prevention guidelines and breast cancer incidence and mortality. *Ann Epidemiol*. 2018;28(11):767-73 e1.
5. Kolak A, Kaminska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(4):549-53.
6. Wang K, Li F, Zhang X, Li Z, Li H. Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases. *Oncotarget*. 2016;7(50):83134-47.
7. Krusinska B, Wadolowska L, Slowinska MA, Biernacki M, Drozdowski M, Chadzynski T. Associations of Dietary Patterns and Metabolic-Hormone Profiles with Breast Cancer Risk: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2018;10(12).
8. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li HB. Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*. 2017;9(7).
9. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*. 2007;298(3):289-98.
10. Dam H, Schonheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin K. *The Biochemical journal*. 1936;30(5):897-901.
11. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1348-58.
12. Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiol Rev*. 1982;46(3):241-80.
13. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 2007;109(8):3279-83.
14. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):530-47.
15. Ginisty A, Oliver L, Arnault P, Vallette F, Benzakour O, Coronas V. The vitamin K-dependent factor, protein S, regulates brain neural stem cell migration and phagocytic activities towards glioma cells. *Eur J Pharmacol*. 2019;855:30-9.

16. Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, et al. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA*. 2004;292(3):358-61.
17. Xia J, Ozaki I, Matsuhashi S, Kuwashiro T, Takahashi H, Anzai K, et al. Mechanisms of PKC-Mediated Enhancement of HIF-1alpha Activity and its Inhibition by Vitamin K2 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5).
18. Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011;54(2):532-40.
19. Beaudin S, Kokabee L, Welsh J. Divergent effects of vitamins K1 and K2 on triple negative breast cancer cells. *Oncotarget*. 2019;10(23):2292-305.
20. Koya Y, Suzuki T, Tai M, Ichii O, Matsuhashi N, Ejiri Y, et al. Inflammatory Hepatocellular Adenoma with Elevated Serum Protein Induced by Vitamin K Absence/Antagonist-II in Adult Males. *Intern Med*. 2019;58(12):1739-46.
21. Yoshida M, Ogino H, Iwata H, Hattori Y, Hashimoto S, Nakajima K, et al. Transient increases in serum alpha fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist II levels following proton therapy does not necessarily indicate progression of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2019;17(3):3026-34.
22. Caiado H, Conceicao N, Tiago D, Marreiros A, Vicente S, Enriquez JL, et al. Evaluation of MGP gene expression in colorectal cancer. *Gene*. 2020;723:144120.
23. Hoyt M, Reger M, Marley A, Fan H, Liu Z, Zhang J. Vitamin K intake and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(2):392-401.
24. Shurrah M, Quinn KL, Kitchlu A, Jackevicius CA, Ko DT. Long-Term Vitamin K Antagonists and Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2019;42(9):717-24.
25. Wang K, Wu Q, Li Z, Reger MK, Xiong Y, Zhong G, et al. Vitamin K intake and breast cancer incidence and death: results from a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2020.
26. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.
27. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory, 2020 statistics (World) 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>].
28. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory, 2020 statistics (Turkey) 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>].
29. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
30. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. UpToDate Burstein H, Vora SR (eds) Waltham, MA: UpToDate. 2020.
31. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retel VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(3):725-34.
32. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology*. 1995;196(1):123-34.

33. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006;26(6):1719-34; quiz
34. American College of Radiology. BI-RADS breast MRI reporting. 2013 [Available from: <http://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/MRI-Reporting.pdf>.
35. Barakat RR, Markman M, Randall M. Principles and practice of gynecologic oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
36. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. *Nature cell biology*. 2013;15(2):126-34.
37. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
38. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100-10.
39. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer (Version 6.2020-September 8, 2020) 2021 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
40. de Freitas R, Jr., Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17(3):240-4.
41. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):281-4.
42. Vaidya JS, Vyas JJ, Thakur MH, Khandelwal KC, Mittra I. Role of ultrasonography to detect axillary node involvement in operable breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1996;22(2):140-3.
43. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: The National Academies Press; 2001. 800 p.
44. Vermeer C, De Boer-Van den Berg MA. Vitamin K-dependent carboxylase. *Haematologia (Budap)*. 1985;18(2):71-97.
45. Wu SM, Morris DP, Stafford DW. Identification and purification to near homogeneity of the vitamin K-dependent carboxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2236-40.
46. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood*. 1990;75(9):1753-62.
47. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost*. 1995;74(1):1-6.
48. Fair DS, Marlar RA, Levin EG. Human endothelial cells synthesize protein S. *Blood*. 1986;67(4):1168-71.
49. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood*. 1999;93(6):1798-808.
50. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):489-93.

51. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1799-807.
52. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004;104(9):2682-9.
53. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol*. 2001;112(3):572-7.
54. Hooper CA, Haney BB, Stone HH. Gastrointestinal bleeding due to vitamin K deficiency in patients on parenteral cefamandole. *Lancet*. 1980;1(8158):39-40.
55. Shearer MJ, Bechtold H, Andrassy K, Koderisch J, McCarthy PT, Trenk D, et al. Mechanism of cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: relation to cephalosporin side chain, vitamin K metabolism, and vitamin K status. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(1):88-95.
56. Bettger W, Olson R, editors. EFFECT OF ALPHA-TOCOPHEROL AND ALPHA-TOCOPHEROLQUINONE ON VITAMIN-K-DEPENDENT CARBOXYLATION IN THE RAT. *Federation Proceedings*; 1982: FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA.
57. Light RF, Alscher RP, Frey CN. Vitamin a Toxicity and Hypoprothrombinemia. *Science*. 1944;100(2593):225-6.
58. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(1):100-8.
59. Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tsaoun KI, Sadowski JA. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):779-84.
60. Badr M, Yoshihara H, Kauffman F, Thurman R. Menadione causes selective toxicity to periportal regions of the liver lobule. *Toxicol Lett*. 1987;35(2-3):241-6.
61. Chiou TJ, Chou YT, Tzeng WF. Menadione-induced cell degeneration is related to lipid peroxidation in human cancer cells. *Proc Natl Sci Counc Repub China B*. 1998;22(1):13-21.
62. Chawla D, Deorari AK, Saxena R, Paul VK, Agarwal R, Biswas A, et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2007;44(11):817-22.
63. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev*. 2003;8(3):303-18.
64. Shibayama-Imazu T, Sonoda I, Sakairi S, Aiuchi T, Ann WW, Nakajo S, et al. Production of superoxide and dissipation of mitochondrial transmembrane potential by vitamin K2 trigger apoptosis in human ovarian cancer TYK-nu cells. *Apoptosis*. 2006;11(9):1535-43.
65. Yoshida T, Miyazawa K, Kasuga I, Yokoyama T, Minemura K, Ustumi K, et al. Apoptosis induction of vitamin K2 in lung carcinoma cell lines: the possibility of vitamin K2 therapy for lung cancer. *Int J Oncol*. 2003;23(3):627-32.

66. Kawakita H, Tsuchida A, Miyazawa K, Naito M, Shigoka M, Kyo B, et al. Growth inhibitory effects of vitamin K2 on colon cancer cell lines via different types of cell death including autophagy and apoptosis. *Int J Mol Med*. 2009;23(6):709-16.
67. Tokita H, Tsuchida A, Miyazawa K, Ohyashiki K, Katayanagi S, Sudo H, et al. Vitamin K2-induced antitumor effects via cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer cell lines. *Int J Mol Med*. 2006;17(2):235-43.
68. Hitomi M, Yokoyama F, Kita Y, Nonomura T, Masaki T, Yoshiji H, et al. Antitumor effects of vitamins K1, K2 and K3 on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2005;26(3):713-20.
69. Duthie SJ, Grant MH. The toxicity of menadione and mitozantrone in human liver-derived Hep G2 hepatoma cells. *Biochem Pharmacol*. 1989;38(8):1247-55.
70. Xu F, Chen J, Duan L, Li S. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2. *Oncol Lett*. 2018;15(6):8926-34.
71. Miyazawa S, Moriya S, Kokuba H, Hino H, Takano N, Miyazawa K. Vitamin K2 induces non-apoptotic cell death along with autophagosome formation in breast cancer cell lines. *Breast Cancer*. 2019.
72. Yokoyama T, Miyazawa K, Naito M, Toyotake J, Tauchi T, Itoh M, et al. Vitamin K2 induces autophagy and apoptosis simultaneously in leukemia cells. *Autophagy*. 2008;4(5):629-40.
73. Price PA, Williamson MK. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein. *J Biol Chem*. 1985;260(28):14971-5.
74. Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983;117(3):765-71.
75. Hale JE, Fraser JD, Price PA. The identification of matrix Gla protein in cartilage. *J Biol Chem*. 1988;263(12):5820-4.
76. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81.
77. Sharma B, Albig AR. Matrix Gla protein reinforces angiogenic resolution. *Microvasc Res*. 2013;85:24-33.
78. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem*. 2013;24(4):624-8.
79. Rennenberg RJ, de Leeuw PW, Kessels AG, Schurgers LJ, Vermeer C, van Engelshoven JM, et al. Calcium scores and matrix Gla protein levels: association with vitamin K status. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):344-9.
80. Levedakou EN, Strohmeyer TG, Effert PJ, Liu ET. Expression of the matrix Gla protein in urogenital malignancies. *Int J Cancer*. 1992;52(4):534-7.
81. Fan C, Sheu D, Fan H, Hsu K, Allen Chang C, Chan E. Down-regulation of matrix Gla protein messenger RNA in human colorectal adenocarcinomas. *Cancer Lett*. 2001;165(1):63-9.
82. Yoshimura K, Takeuchi K, Nagasaki K, Ogishima S, Tanaka H, Iwase T, et al. Prognostic value of matrix Gla protein in breast cancer. *Mol Med Rep*. 2009;2(4):549-53.

83. Mertsch S, Schurgers LJ, Weber K, Paulus W, Senner V. Matrix gla protein (MGP): an overexpressed and migration-promoting mesenchymal component in glioblastoma. *BMC Cancer*. 2009;9:302.
84. Tiago DM, Conceicao N, Caiado H, Laize V, Cancela ML. Matrix Gla protein repression by miR-155 promotes oncogenic signals in breast cancer MCF-7 cells. *FEBS Lett*. 2016;590(8):1234-41.
85. Sterzynska K, Klejewski A, Wojtowicz K, Swierczewska M, Andrzejewska M, Rusek D, et al. The Role of Matrix Gla Protein (MGP) Expression in Paclitaxel and Topotecan Resistant Ovarian Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).
86. Tuo YL, Ye YF. MGP is downregulated due to promoter methylation in chemoresistant ER+ breast cancer and high MGP expression predicts better survival outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(17):3871-8.
87. Gong C, Zou J, Zhang M, Zhang J, Xu S, Zhu S, et al. Upregulation of MGP by HOXC8 promotes the proliferation, migration, and EMT processes of triple-negative breast cancer. *Mol Carcinog*. 2019;58(10):1863-75.
88. Bouzazhah B, Nishikawa Y, Simon D, Carr BI. Growth control and gene expression in a new hepatocellular carcinoma cell line, Hep40: inhibitory actions of vitamin K. *J Cell Physiol*. 1995;165(3):459-67.
89. Lomashvili KA, Wang X, Wallin R, O'Neill WC. Matrix Gla protein metabolism in vascular smooth muscle and role in uremic vascular calcification. *J Biol Chem*. 2011;286(33):28715-22.
90. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem*. 2002;277(6):4388-94.
91. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *The Journal of cell biology*. 2004;165(5):625-30.
92. Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(12):2503-11.
93. Schlieper G, Westenfeld R, Kruger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(2):387-95.
94. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood TH, Landewe RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):811-22.
95. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):593-603.
96. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):186-95.
97. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, Moonen M, Smelten N, Medart L, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2014;15:145.
98. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr*. 1998;128(2):220-3.

99. Booth SL, Peterson JW, Smith D, Shea MK, Chamberland J, Crivello N. Age and dietary form of vitamin K affect menaquinone-4 concentrations in male Fischer 344 rats. *J Nutr.* 2008;138(3):492-6.
100. Al Rajabi A, Booth SL, Peterson JW, Choi SW, Suttie JW, Shea MK, et al. Deuterium-labeled phylloquinone has tissue-specific conversion to menaquinone-4 among Fischer 344 male rats. *J Nutr.* 2012;142(5):841-5.
101. Harshman SG, Fu X, Karl JP, Barger K, Lamon-Fava S, Kuliopulos A, et al. Tissue Concentrations of Vitamin K and Expression of Key Enzymes of Vitamin K Metabolism Are Influenced by Sex and Diet but Not Housing in C57Bl6 Mice. *J Nutr.* 2016;146(8):1521-7.
102. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature.* 2010;468(7320):117-21.
103. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res.* 2014;55(3):345-62.
104. Tagalakakis V, Tamim H, Blostein M, Hanley JA, Kahn SR. Risk of prostate cancer death in long-term users of warfarin: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control.* 2013;24(6):1079-85.
105. Blanc-Lapierre A, Weiss D, Parent ME. Use of oral anticoagulants and risk of prostate cancer: a population-based case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control.* 2014;25(9):1159-66.
106. Blumentals WA, Foulis PR, Schwartz SW, Mason TJ. Does warfarin therapy influence the risk of bladder cancer? *Thromb Haemost.* 2004;91(4):801-5.
107. Ji J, Zoller B, Giaccia A, Haile R, Sundquist J, Sundquist K. Risk of breast cancer among patients with bioprosthetic or mechanical valve replacement: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):369-75.