

**KOLOREKTAL VE MEME KANSERLİ
HASTALARDA SERUM LEPTİN
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

YAVUZ YILDIR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
2013**

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOLOREKTAL VE MEME KANSERLİ
HASTALARDA SERUM LEPTİN DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ**

YAVUZ YILDIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. ŞEKER DAĞ**

**SİVAS
2013**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24.09.2008 tarihli ve 009 sayılı toplantısında kabul edilen Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü "Tez Yazım Kılavuzu" adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE,
SİVAS

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan	Doç. Dr. Yusuf TUTAR
Üye	Yrd. Doç. Dr. Salih GÖRGÜN
Üye	Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ (Danışman)

ONAY

Bu tez çalışması, 29/07/2013 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa DEĞİRMENCİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Kolorektal ve Meme Kanserli Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi

Yavuz YILDIR

Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ

2013; xii + 70 sayfa

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); obeziteyi; “sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal (hiperplazik) ve aşırı miktarda (hipertrofik) yağ birikmesidir” şeklinde tanımlamaktadır. Obezite, günümüzde birçok hastalıkla ve kanser türü ile ilişkisi gösterilmiş bir patolojidir. Kanser ise günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir.

Obezite; kanser riskini, vücutta meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikler sonucu kanser oluşumuna neden olan faktörlerin artışı ile arttırmaktadır. Obeziteye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Obeziteyle ilişkisi gösterilmiş faktörlerden biri de leptin adı verilen yağ dokusundan salgılanan bir adipokindir. Leptinin meme kanseri, kolon kanseri olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkisi *in-vitro* ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

Leptin düzeyleri ve kanser arasındaki ilişki hakkında mevcut veriler çelişkilidir. Leptin seviyelerinin gastrointestinal kanser hastalarında düşük, ancak meme kanseri olanlarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada; kolorektal (n=36, yaş aralığı = 18-75), meme kanseri (n=36, yaş aralığı = 18-75) teşhisi konulmuş ve sağlıklı bireyler (n=71, yaş aralığı = 18-75)’den kan örnekleri alınmıştır. Bu gruplar için leptin seviyeleri belirlenerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Bu analizler sonucunda leptin düzeylerine bakılarak, kolorektal ve meme kanserli hastalarda, sağlıklı bireylere göre leptin düzeyinin Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut yağ miktarı, Vücut Yüzey Alanı (BSA) ve cinsiyet gibi birçok parametre ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Kanserli hastaların analiz edilen parametrelerinde sağlıklı bireylere göre önemli değişiklikler olduğu saptandı. Bu çalışmada sağlıklı bireylere oranla kanserli bireylerde serum leptin seviyelerinin ok daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Leptin, Obezite, Kanser

SUMMARY

Master of Science Thesis

Determination of Serum Leptin Levels in Patients with Colorectal and Breast Cancer

Yavuz YILDIR

Cumhuriyet University, Graduate School of Natural Sciences

Department of Biology

Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ

2013, xiii + 70 pages

World Health Organization defines obesity as a decreasing health conditions, as a consequences of high lipid accumulation in adipose tissue. Nowadays, researchers showed that obesity is related to various cancer types as well as many other diseases. Cancer is the most important health problem in these days.

Obesity effects body hormonal level and as a result metabolic changes cause increasing cancer risk. Many factors cause obesity. There is a correlation between obesity and leptin level which is secreted from adipose tissue as an adipocin. Clinical and *in-vitro* studies showed that there is a correlation between leptin and breast cancer, colon cancer as well.

The data on the relationship between leptin levels and cancer are controversial. Leptin levels are reported as higher in breast cancer patients but on the contrary lower in the patient with gastrointestinal cancer. In the present study, blood samples were collected from who diagnosed with colorectal (n = 36, age range = 18-75), breast cancer (n = 36, age range =18-75) and healthy individuals (n = 71, age range =18-75). For these groups, leptin levels were determined and analyzed statistically. After these analyses, relationship between leptin levels and Body Mass Index (BMI), body fat, Body Surface Area (BSA), and with gender in cancer and healthy individuals were evaluated.

Significant alternations were observed in cancer patients compared to healthy individuals in terms of analyzed parameters. In this study, it was determined that serum leptin level was much higher in cancer patient, than that of healthy individuals.

Keywords: Leptin, Obesity, Cancer

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesi ve yürütülmesi dahil olmak üzere hayatımın bütün alanlarında bana yol gösterici olan çok değerli danışman hocam **Yrd. Doç. Dr. Şeker DAĞ**'a çok teşekkür ederim.

Kan örneklerinin toplanmasında ve anket bilgilerinin düzgün bir şekilde kaydedilmesinde elinden gelen desteği gösteren Onkoloji Bölümü'nden **Dr. Turgut KAÇAN**'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu proje kapsamında gerekli olan çalışma ortamını sağlayan ve gerektiğinde yardımlarını esirgemeyip işlerimi kolaylaştıran, başta **Prof. Dr. Mehmet Ali AKPINAR** ve **Yrd. Doç. Dr. Sevgi DURNA DAŞTAN** olmak üzere, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü'ndeki hocalarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma sonuçlarının istatistiksel anlamda değerlendirilmesinde elinden gelen bütün yardımı gösteren Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü Öğretim Üyesi **Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR**'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için maddi kaynak sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı'na (**CÜBAP, F-383 nolu proje**) ve yardımlarından dolayı **Fen Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına** teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz destek ve sevgilerini hissettiğim, hayatım boyunca maddi ve manevi anlamda bana her türlü destek veren, her zaman arkamda olduklarını bildiğim çok değerli **aileme** ve ihtiyaç duyduğum her anda olduğu gibi, yüksek lisansım boyunca sonsuz desteklerini gördüğüm **yüksek lisans arkadaşlarıma** sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

YAVUZ YILDIR

İTHAF

Çalışma sırasında bana destek olan aileme ve tüm arkadaşlarıma

Dürüst, yardımsever, özverili ve kıymet bilen tüm insanlara...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İTHAF	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER – KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Obezite	2
1.1.1 Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar	3
1.1.2 Obezite ve Kanseri	4
1.1.2.1 Obezite ve Meme Kanseri	4
1.1.2.2 Obezite ve Kolorektal Kanseri	5
1.1.3 Obezite ve Leptin	5
1.2 Kanseri	6
1.2.1 Kanseri Tanımı ve Gelişimi	6
1.2.2 Hücre Döngüsü ve Döngüyü Etkileyen Etmenler	8
1.2.3 Apoptozis	10
1.2.4 Kolorektal Kanseri	11
1.2.4.1 Risk Faktörleri	12
1.2.4.2 Korunma	13
1.2.4.3 Evreleme	13
1.2.4.4 Tedavi	13
1.2.5 Meme Kanseri	14
1.2.5.1 Risk Faktörleri	14
1.2.5.2 Korunma	16
1.2.5.3 Evreleme	16
1.2.5.4 Tedavi	17
1.3 Leptin	17
1.3.1 Leptinin Doğası ve Keşfi	17
1.3.2 Leptinin Sentezlenmesi Regülasyonu Yıkımı	19
1.3.3 Leptin reseptörleri	22

1.3.4 Leptinin Fonksiyonları.....	23
1.3.4.1 Metabolizma hızının ve enerji tüketiminin düzenlenmesi	24
1.3.4.2 Sempatik sinir sistemi aktivasyonu.....	24
1.3.4.3 Nöroendokrin etkiler.....	24
1.3.4.4 Termoregülasyon	25
1.3.5 Leptinin Etki Mekanizması.....	25
1.3.6 Leptin ve Kanser	27
1.3.6.1 Leptin ve Kolorektal Kanser	31
1.3.6.2 Leptin ve Meme Kanseri.....	32
1.4 Elisa Prensipleri	32
1.4.1 Antijen Arama İçin Kullanılan Yöntemler	36
1.4.2 Antikor Arama Amacıyla Kullanılan Yöntemler.....	36
2. MATERYAL ve METOD	38
2.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri.....	38
2.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar	38
2.3 Kan Örneklerinin Toplanması	39
2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	39
2.5 Vücut Yüzey Alanı (BSA)	39
2.6 Vücut Yağ Oranı	39
2.7 Yağsız Vücut Ağırlığı.....	40
2.8 Leptin Analizi	40
2.9 Hesaplama:.....	41
3. BULGULAR.....	42
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
5. KAYNAKLAR	58
6. EKLER	68
EK-1: Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Raporu	68
EK-2: Kan Donörü Anket Bilgisi	69
7. ÖZGEÇMİŞ	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Obezite ve sağlık sorunları.....	4
Şekil 1.2 Apoptizis genel görünümü.....	11
Şekil 1.3 Leptin sentezinin kontrolü.....	21
Şekil 1.4 LEPR geninin şematik görünümü.....	22
Şekil 1.5 Leptin reseptör izoformlarının yapısal görünümü.....	23
Şekil 1.6 Ob-Rb ile JAK-STAT aktivasyonunun mekanizması.....	25
Şekil 1.7 Leptinin santral ve periferik etkilerinin şematik gösterimi.....	27
Şekil 1.8 Leptinin karsinogenez gelişiminde olası etki mekanizmaları.....	28
Şekil 1.9 Leptin sinyal iletimi.....	31
Şekil 1.10 Çeşitli ELISA yöntemleri.....	33
Şekil 1.11 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA).....	35
Şekil 2.1. Leptin standart eğrisi.....	41
Şekil 3.1 Gruplara göre serum leptin seviyesi ortalamalarının dağılımı.....	43
Şekil 3.2 Grupların cinsiyete göre dağılımı.....	44
Şekil 3.3 Leptinin VKİ ile korelasyonu.....	48
Şekil 3.4 Leptinin vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı ile korelasyonu.....	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması.....	3
Tablo 2. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler.....	20
Tablo 3. ELISA protokolleri	34
Tablo 4. Grupların cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırılması.....	44
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına ait serum leptin seviyeleri, BSA, VKİ, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığının ortalama-standart sapmaları ve gruplar arası karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Ölçülen parametrelerin birbiri ile korelasyonları.....	47
Tablo 7. Erkek bireylerde kontrol ve hasta gruplarının değerlendirilmesi.....	49
Tablo 8. Bayan bireylerde kontrol ve hasta gruplarının değerlendirilmesi.....	50
Tablo 9. Kontrol grubu ve hasta grubunda leptin seviyesi, BSA, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığının cinsiyete göre ortalama-standart sapmaları ve karşılaştırılması.....	51
Tablo 10. Cinsiyete göre kontrol ve hasta gruplarında leptin seviyesi, BSA, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığının ortalama-standart sapmaları ve gruplar arası karşılaştırılması.....	52

SİMGELER – KISALTMALAR DİZİNİ

% : Yüzde

α -MSH: α -melanosit stimulan hormon

μ l: Mikrolitre

AgRP: Agouti related protein (Agouti bağlantılı protein)

Akt: Protein kinaz B

APC: Adenomatöz polipozis

ARK: Androjen reseptörü

BÇ: Bel çevresi

BSA: Vücut yüzey alanı

c-AMP: siklik-Adenozinmonofosfat

CDK 1, 2, 3, 4, 5, 6: Siklin bağımlı kinaz proteinleri

CDKs: Siklin bağımlı kinazlar

cm: santimetre

CRH: Kortikotropin serbestleştirici hormon

EIA: Enzyme immuno assay (Enzim immüno test)

ELISA: Enzyme linked immuno sorbent assay (Enzim bağımlı immüno sorbent test)

ERK: Extracellular signal regulated kinases (Hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlar)

ER- α : Östrojen reseptörü- α

FAP: Familial adenomatöz polipozis

FSH: Folikül stimüle edici hormon

GH: Growth hormon (Büyüme hormonu)

grb-2: Growth factor binding receptor (Büyüme faktörü bağlanma reseptörü)

GSK-3: Glikojen sentez kinaz-3

HIF-1: Hipoksi indükleyen faktör-1

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolon kanseri

IRS: İnsülin receptor substitutes (İnsülin yerine geçen reseptör)

JAK: Janus Tirozin Kinaz

K⁺ : Potasyum

kb: Kilobaz

KBB: Kan beyin bariyeri

kDa: Kilodalton

kg: Kilogram

LH: Lüteinleştirici hormon

m: metre

m²: metrekare

MAPK: Mitogen-activated protein kinase (Mitojen ile aktive olan protein kinaz)

MC3R: Melanokortin 3 reseptörü

MC4R: Melanokortin 4 reseptörü

MMPs2: Matriks metalloproteinaz 2

MMPs9: Matriks metalloproteinaz 9

MPF: Maturation promoting factor (Olgunlaşma düzenleyici faktör)

ng: nanogram

nm: nanometre

NPY: Nöropeptid-Y

Ob-R: Leptin reseptörü

OD: Optik yoğunluk

PCOS: Polikistik over sendromu

PI3K: Fosfotidil inositol 3 kinaz

PIP3K: Fosfotidil inositol 3 fosfo kinaz

POMC: Pro-opiomelanokortin

pRb: Retinoblastoma proteini

Rac: Alfa serin/treonin-protein kinaz

Rho-A: Ras homology gen-A (Ras homoloji gen-A)

SD: Standart sapma

sh-2: Signaling proteins containing src homology 2 (Src homoloji 2 içeren sinyal proteinleri)

Siklin A, B, C, D: Siklin proteinleri

sOb-R: solubl insülin reseptörü (çözünür insülin reseptörü)

SOCS-3: Transcription of cytokine signalling-3 (Sitokin sinyalleşme-3 transkripsiyonu)

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Packages for the Social Sciences)

STAT3: Signal transduction and activation of transcription (Transkripsiyon sinyal iletimi ve aktivasyonu)

TNF α : Tümör nekrozis faktör α

TSH: Tiroit stimüle edici hormon

VEGF: Vasküler kökenli endotel faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

$\bar{X}$: Ortalama

1. GİRİŞ

Obezite, insan vücudunda normalin üzerinde yaygın ya da lokalize yağ dokusu artışı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Günümüzde sadece şişmanlık sorunu değil çeşitli tıbbi rahatsızlıkları da beraberinde getiren küresel boyutta bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Görülme sıklığı tüm dünyada her geçen gün artmakta ve özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık problemi haline gelmektedir (Brörntop, 2002).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); obeziteyi; “sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal (hiperplazik) ve aşırı miktarda (hipertrofik) yağ birikmesidir” şeklinde tanımlamaktadır. Dünyada 1.1 milyar insanın aşırı kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir. Obezite, günümüzde birçok hastalıkla ve kanser türü ile ilişkisi gösterilmiş bir patolojidir. Kanser ise günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir (Dönmez ve ark., 2008).

Obezite; vücutta meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikler sonucunda, kanser oluşumuna sebep olan faktörlerin artışı ile kanser riskinde artışa sebep olmaktadır. Obez bireylerde, yağ hücreleri tarafından kana salınan çeşitli hormonlar ve bazı büyüme faktörlerinin çok fazla miktarlarda ve sürekli olması, hücreleri daha fazla büyümeleri ve bölünmeleri yönünde uyarmakta ve bu durum kanser oluşumunu tetiklemektedir (Arslan ve ark., 2008). Obezitenin genetik bağlantısı hakkında yapılan çalışmalarda obez fenotipi ile bağlantılı olabilecek bazı kromozomlar belirlenmiştir. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar daha çok obezitenin gelişmesinde etken olabilecek tekil genler ve fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır. Sendromlar ve diğer nedenler dışında tek gen defektleri son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular olmuştur. Bu genlerden son dönemlerde popüler olanlar arasında leptin üretiminde görev alan *ob* geni vardır (Örnek, 2008).

Leptin, adını yunanca leptos (ince) kelimesinden alan 167 aminoasit içeren sitokinlere benzer, protein yapılı bir hormondur (Aslan ve ark., 2004). Leptin, beynin iştah ve enerji harcanması ile ilgili bölümlerine sinyal iletilir. İştahı azaltıp, enerji tüketimi arttırılır (Özata, 2003). Leptin düzeyi kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde de etkilidir ve arterleri gevşetir. Ayrıca sempatik sinir aktivitesiyle birlikte leptin düzeyi artar (Kimura ve ark.,2004). Leptin, adipositlerde *ob* gen ürünü olarak üretilir ve kan beyin bariyerini (KBB) geçerek hipotalamusa ulaşır (Peter ve ark.,1998; Narin ve ark.,

2005). Burada leptin reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır, enerji kullanımını artırır (Dursun, 2005; Keçetepen ve Dursun, 2006).

1.1 Obezite

Latince’de obezite ‘obesiteus’ sözcüğünden türemiş olup, ‘yemekten dolayı’ anlamındadır (Yılmaz, 1999). Çocuk ve gençlerde dengesiz beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan sağlık sorunlarından biri olan obezite; genel olarak enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (Şarbat ve Demirkol, 1999). WHO; obeziteyi; “sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal ve aşırı miktarda yağ birikmesidir” şeklinde tanımlamaktadır (Dönmez ve ark., 2008)..

Şişmanlığın sağlık üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla ABD’de Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün düzenlediği bir panelde obezitenin bir hastalık olduğu, potansiyel bir öldürücü olduğu kanısına varılarak ve obez kişilerin çeşitli hastalıklara yakalanma ihtimalinin çok yüksek olduğu bildirilmiştir (Noyan, 2005). Aşırı kilo ve obezite terimleri bilimsel literatürde ve günlük yazışmalarda genellikle birbirlerinin yerine kullanılsa da, bu iki kavram farklıdır. Aşırı kilo, boyuna ve yaşına göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Aşırı kilolu bireylerde vücut yağı depoları fazla olabilir, ama kas kitlesi fazla olan çok aktif insanlar vücut yağlarının düşük olmasına rağmen boylarına göre standarttan biraz daha ağır olabilirler. Bu durumda insan aşırı kilolu olabilir ama aşırı yağlı değildir. Obezite geleneksel olarak vücut yağ depolarına dayanarak sınıflandırılmıştır. Şimdilerde ise obezite yaşa ve boya göre olan standartlardan çok daha fazla kilolu olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Boy standartlarına göre çok daha ağır olan bireylerin fazla miktarda vücut yağı depoladıkları kabul edilir (Wadden ve Stunkart, 2003).

Obez insanların yağ hücreleri normal insanlarda 2-2.5 kat daha büyüktür, vücut bir kez yağ hücresi oluşunca bunlar artık kaybolmazlar ve yaşam boyunca vücutta kalırlar. Sıkı bir şekilde kontrol edilen parametre ise yağ hücrelerinin büyüklüğüdür. Yağ hücreleri çok az veya çok fazla lipid depo edebilirler (Noyan, 2005). Vücut yağ miktarının ölçümü ve obezite ayırım sınırları depo edilen lipid oranı ölçümü, bireyin obez olup olmadığının belirlenebilmesi için önemli parametrelerdir.

WHO çeşitli Avrupa epidemiyolojistlerince ufak değişiklikler dışında kabul edilen bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (Kopelman ve Dunitz, 2003). VKİ (Vücut

Kitle İndeksi) 25-29 kg/m² arası fazla kilolu, 30.0-39.9 kg/ m² arası obez, 40 kg/ m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır (WHO, 1997).

Tablo 1. VKİ değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması

VKİ (kg/m ²)	WHO Sınıflandırması	Tanım
<18.5	Düşük kilo	Zayıf
18.5 – 24.9	Normal	Sağlıklı, normal
25.0 – 29.9	Pre-obez	Fazla kilolu
30.0 – 39.9	Obez	Şişman
>40	Morbid obez	Aşırı şişman

Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık riskleri 25 kg/m²'nin altındaki bir düzeyden itibaren artan VKİ ile birlikte ilerleyerek artmaktadır. Bununla birlikte en azından endüstrileşmiş ülkelerde 20-22 kg/m²'ye yakın bir ölçüm değerinin kriter olarak yararlı olacağı kanıtlanmıştır (Brörntorp, 2002).

İdeal ağırlığın % 12'si kabaca 27 kg/m² VKİ'ne eşdeğerdir (Van Itallie, 1985). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından VKİ 27 kg/m²'nin üzerindeki kişiler obez olarak kabul edilmektedir (Stewart ve Brook, 1983; Keys ve ark. 1992).

1.1.1 Obezitenin Neden Olduğu Hastalıklar

Obezitede mortaliteyi etkileyen faktörler vücut yağ dağılımı, obezitenin şiddeti ve sedanter yaşam biçimidir. Kadınlarda 18, erkeklerde ise 20 yaştan sonra kilo alımı tip 2 diyabet riskini artırır. Yine kilo alımı ile hipertansiyon arasında da bir ilişki vardır. Obezlerde yine kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı 4 kat fazladır. Obez hastalarda safra kesesi taşı, reflü özofajit daha sık görülür. Kadınlarda meme, endometrium ve safra kesesi kanseri sıklığı fazlayken, erkeklerde kolon, rektum ve prostat kanser sıklığı fazladır. Üreme sistemi ile ilgili olarak kadınlarda düzensiz menstruasyon ve anovulatuvar döngü görülebilir. Erkeklerde potens ve testosteron düzeyleri azalabilir. Obez kişilerde aşağılık duygusu, sosyal yaşamdan uzaklaşma, kendine güven azalması gibi psikososyal bozukluklar artar (Dönmez ve ark., 2008).



Şekil 1.1. Obezite ve sağlık sorunları

Obezite (beden ağırlığının artışı); kalp hastalıkları, felç (inme), hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi kronik bazı rahatsızlıklara zemin hazırlayabildiği gibi kanser vakalarının da artışına neden olabilmektedir (Dönmez ve ark., 2008).

1.1.2 Obezite ve Kanser

Obezite; vücutta meydana gelen hormonal ve metabolik değişiklikler sonucunda, kanser oluşumuna sebep olan faktörlerin artışı ile kanser riskinde artışa sebep olmaktadır. Obez bireylerde, yağ hücreleri tarafından kana salınan çeşitli hormonlar ve bazı büyüme faktörlerinin çok fazla miktarlarda ve sürekli olması, hücreleri daha fazla büyümeleri ve bölünmeleri yönünde uyarmakta ve bu durum kanser oluşumunu tetiklemektedir. WHO'nun Uluslararası Kanser Araştırmaları Temsilciliği, obezite ve fiziksel aktivite yetersizliğinin % 20-25 oranında meme, kolon, endometriyum ve özefajiyal kanserlere yakalanma riskini arttırdığını göstermiştir (Arslan ve ark., 2008).

1.1.2.1 Obezite ve Meme Kanseri

Meme kanseri, direkt olarak obezite ile çok ilişkili görünmemesine karşın abdominal (karın) obeziteyle yakın bağlantısı olduğu bildirilmektedir. Abdominal ve kalça bölgesindeki yağ dokusu arttıkça, kanser riski de artmaktadır. Bu etki, kadının menapoz dönemi ile bağlantılıdır. Menapozdaki kadının kansere yakalanma olasılığı az olmakla birlikte, menapoz sonrası şişman kadınlarda risk yükselir. Obezitenin meme kanseri

riskini arttırması, postmenapoz hormonları ile ilişkili olup bu da östrojen hormonundaki artış ile olmaktadır. Menapoz öncesi gerekli olan östrojen, artan yağ dokusu tarafından üretilir. Östrojene hassas dokular, şişmanlıkta bu hormonun salınımını uyarırlar. Bu da tümörün büyümesine neden olur.

Meme kanseri ile obezite arasındaki bir diğer ilişki de, obez olanlarda tümörün daha geç aşamada fark edilmesidir. Bunda VKİ değerindeki yüksek seviyenin önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir. Vücutta yağ dağılımı da meme kanser riskini etkiler (Dönmez ve ark., 2008).

1.1.2.2 Obezite ve Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler, kanserle ilişkili ölümlerin yaklaşık % 10'undan sorumludur. Erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise üçüncü sıklıkta görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda kolorektal kanser riski abdominal obezite ve visseral yağ artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda bel çevresi (BÇ), bel kalça oranı ve kolorektal kanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Hamoudi ve Dumitrascu, 1997; Moore ve ark., 2004; Otake ve ark., 2005). Bu çalışmaların çoğunda BÇ veya bel kalça oranı ve kolon kanseri ilişkisi, VKİ ile kanser arasındaki ilişkiden daha güçlü bulunmuştur. Moore ve arkadaşları (2004)'ün yaptığı retrospektif bir çalışmada, BÇ>99 cm olan kadınlarda ve BÇ>102 cm olan erkeklerde kolorektal kanser riskinin 2 kat arttığı ve bu riskin BÇ artışı ile lineer olarak arttığı gösterilmiştir. Kolorektal tümörlü, 40 yaş üzeri 51 vakanın incelendiği bir Japon çalışmasında visseral yağ artışı ile kolorektal karsinogenez ilişkisi araştırılmış ve visseral yağ artışı ile kolorektal adenom riski arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (Otake ve ark., 2005).

1.1.3 Obezite ve Leptin

Epidemiyolojik çalışmalar, vücut ağırlığındaki % 30-70 oranındaki değişikliklerin genetik etkenlere bağlı olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 1994). Bugüne kadar tek başına obeziteye sebep olan bir gen mutasyonu gösterilememiştir. Yani obezite, polijeniktir. Yapılan çalışmalar, obeziteye genetik etkenlerin katkısının, % 25-40 oranında olduğunu göstermiştir (Barsh ve ark., 2000).

Leptin genindeki mutasyonlar, bahsedilen genetik etkenler içinde önemli yere sahiptir. İlk leptin gen mutasyonu, İngiltere'de yaşayan Pakistan'lı bir ailenin, 8 yaşındaki bir kızı ve 2 yaşındaki erkek kuzeninde saptanmıştır (Montague ve ark., 1997). Daha sonra ülkemizde bir ailede homozigot leptin gen mutasyonu saptanmıştır

(Strobel ve ark., 1998). Fransa’da bir ailede de leptin reseptör gen mutasyonuna rastlanılmıştır (Clement ve ark., 1998). Bunlar ve benzeri çalışmalar leptinin obezite gelişiminde önemli yeri olduğunu göstermiştir (Fogteleoo ve ark., 2001).

Spontan obez ratlar, doğuştan itibaren aşırı beslenme isteği içinde olan ve kısa zaman da morbid obez hale gelerek erken dönemde ölen bir rat türüdür. Spontan obez ratlar, insan obezitesi ile ilgili çalışmalar için uygun bir model olarak değerlendirilmiştir. Birçok araştırmacı, bu ratlar ile ilgili çalışmalar yapmıştır. İlk olarak 1953’de Kennedy (1953) bu konuda çalışmalarını yayınlamıştır. Kennedy, spontan obez ratlarda eksik olduğunu düşündüğü bir hormonun, homologunun insanda da mevcut olduğunu ve bunun insan ağırlığını kontrol altında tuttuğunu iddia etmiş ve bu teorisini “lipostat teorisi” olarak adlandırmıştır. 1958’de Hervey (1958) 1959’da Hausberger (1959) ve 1969’da Coleman ve Hummel’in (1969) ratlarda yaptıkları parabiozis çalışmaları ile bu teorinin doğruluğu kanıtlamıştır. Spontan obez *ob/ob* ratlarda bu hormonun eksik olduğu, spontan obez *db/db* ratlarda ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (Coleman ve Hummel, 1969).

1994’e gelindiğinde Zhang ve arkadaşları (1994), pozisyonel klonlama tekniği ile spontan obez farelerdeki *ob* geninin, insandaki homologunu tespit ettiler ve bu genin ürünü olan Leptin hormonunu tanımladılar. 1996’da ise iki ayrı çalışmada, spontan obez *db/db* ratlarda bu hormonun reseptöründe mutasyon olduğu ortaya konuldu (Chen ve ark., 1996; Lee ve ark., 1996).

1.2 Kanser

1.2.1 Kanserin Tanımı ve Gelişimi

Kanser büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır ve somatik genetik hastalıkların en sık, en yaygın ve aynı zamanda en komplike olanıdır (Futreal ve ark., 2001).

Batı toplumlarında her üç insandan birinde kanser gelişmekte ve beşte biri ölmektedir (Futreal ve ark., 2001, Fearnhead, 2004). Tüm kanserler, DNA dizisindeki birtakım anormalliklerle oluşmaktadır. Kanserlerin % 10-15’sinin, kalıtsal olduğu yani ebeveynlerden gelen genlerle aktarıldığı, geriye kalan % 85-90’lık kısmını ise yaşam boyunca canlı hücrelerdeki DNA’nın, mutajenlere maruz kalması, hücre DNA’sındaki hafif progressif değişiklikler ve replikasyonda hatalar oluşması ile

şekillendiği düşünülmektedir. Bazen oluşan bu mutasyonlardan biri, içinde bulunduğu hücrenin büyümesini ve bu hücreden türeyen bir kanser klonunun oluşmasını sağlar (Williams, 1992; Williams, 2001).

Kanser multifaktöryel bir olgu olup, bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlıklarına ve kimyasallara kadar birçok faktör kanser oluşumundan sorumludur (Williams, 1992; Williams, 2001).

Kanser oluşumu, somatik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen karmaşık mekanizmaların kontrolünden kurtularak hızlı ve sürekli bir şekilde çoğalırlar. Kanser gelişiminde 3 evre bulunmaktadır. Bunlar;

- 1- Normal hücrenin neoplastik hücreye dönüştüğü başlama evresi.
- 2- Neoplastik hücrenin çoğaldığı gelişme evresi.
- 3- Malign (habis) özelliğin kazanıldığı gelişme evresi (Giray ve ark., 1996).

1. Başlangıç: Bu dönem neoplazi oluşum basamağını ifade eder. Normal bir hücrenin büyüme, gelişme ve çoğalma mekanizmalarından bağımsız bir şekilde fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde mikroskobik olarak herhangi bir bulgu saptanamaz.

2. Gelişme: Belli bir süre sonra hücre fonksiyonlarında, özellikle gen ifadesinde daha ileri anormalliklerin görüldüğü dönemdir. Bu işleme yol açan bileşikler prekürsör (öncül) olarak adlandırılır.

3. İlerleme: Bu dönemde neoplazma mikroskobik ve makroskobik olarak saptanabilir bir tümör haline gelir ve ortamdan uzaklaştırılmadıkça vücudun diğer kısımlarına yayılarak gelişme gösterir. Bu olay metastaz olarak adlandırılır (Bomford ve ark., 1983).

Son 20 yılda elde edilen çok sayıda veri kanserin ana nedenlerinin yaşam tarzı ile ilgili olduğunu göstermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar dünyada bir yerden diğer bir yere göre değişik kanser tiplerinin görülme sıklığının farklı olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin meme ve kolon kanserinin nadir görüldüğü Japonya’da, mide kanseri sık görülür. ABD’de ise bunun aksi bir durum söz konusudur. Diğer yandan ABD’ye göç eden Japonlarda 1-2 nesil içinde bu kalıbın değiştiği ve bunun ana nedeninin diyetel alışkanlık ve yaşam tarzındaki değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda kanser tipine ilişkin mortalite hızlarının çeşitli değişkenlerle ilişkisi incelenmiş çeşitli kanser tipleri ile diyetel değişkenler arasında özellikle de kırmızı et tüketimi ile kolon

kanserleri, yağ tüketimi ile meme ve uterus kanserleri (Giray ve ark., 1996), tuzlu ve tütülenmiş yiyeceklerin yenmesi ile mide kanseri arasında kuvvetli bir kolerasyon olduğu gözlenmiştir (Anonim, 2013 a).

Kanserde değişikliğe uğramış genler, normalde doku homeostasisi ve hücre büyümesini düzenleyen üç ana biyolojik yolu (hücre döngüsü, apoptozis ve farklılaşma) etkiler. Bir yolda oluşan aksamalar, bir diğerinde derin sonuçlara neden olabilir (Corn ve El-Deiry, 2002).

1.2.2 Hücre Döngüsü ve Döngüyü Etkileyen Etmenler

Hücre siklusunun kontrol noktalarında ve düzenlenmesindeki anormallikler kanser gelişimine yol açar. Mutasyona, aşırı ekspresyona uğramış hücre siklusu mekanizmasında yer alan bileşenler çeşitli insan kanserlerinde belirlenmiştir. Bu, mutasyona uğramış hücre siklusu bileşenlerinin bazıları onkogen ve tümör baskılayıcı gen (antionkogenler, hemerogenler, flatogenler) olarak da bilinir (Pucci ve Giordano, 1999).

Hücre siklusu, hücre büyümesi ve hücre çoğalmasındır (Ho ve Dowdy, 2002). Organizmanın yürüttüğü bir program olan ve hücreler arasında farklılık gösteren hücre döngüsünün süresi, bir dakika ile bir sene arasında değişmekte ve dört evrede gerçekleşmektedir:

1. S evresi (Sentez): DNA replikasyonu, kromozom çiftlenmesi, RNA ve protein sentezi gerçekleşir (Weinberg,1995; Ho ve Dowdy, 2002).

2. G-2 evresi (G=Gap): DNA replikasyonu olmaz, RNA ve protein sentezi devam eder (Weinberg,1995; Ho ve Dowdy, 2002).

3. M evresi (Mitoz): Mitoz ve sitokinez gerçekleşir (Weinberg,1995; Ho ve Dowdy, 2002).

4. G-1 evresi: İlk bölünmede oluşan eş hücrelerin tekrar hücre bölünmesine girmeden S evresine hazırlandığı evredir. DNA replikasyonu olmaz. Ancak RNA ve protein sentezi devam eder. Mitozdan G-1 evresine geçen hücreler ya bölünmeye devam etmekte ya da bölünmeleri durmaktadır. G-1 ve S evresi arasındaki G-0 evresi ise, son farklılaşmasını tamamlamış hücrelerin dinlenme evresidir. Bölünmesi duran ve tüm biyokimyasal olayların aktif olarak sürdüğü hücrelerin geçtiği G-0 evresindeki hücre

tekrar bölüneceği zaman döngüye G-1 evresinden katılmaktadır. Büyüme faktörleri, sitokinler ve tümör virüsleri gibi mitojenik iletiler, hücrenin S evresine geçiş hazırlıkları yaptığı G-1 evresine girmesini sağlar. Hücre döngüsünün kontrol altında tutulduğu noktalar G-1, G-2 evrelerinde ve M evresinin son aşamalarında bulunmaktadır (Weinberg,1995; Ho ve Dowdy, 2002).

Hücre döngüsünün her aşaması siklinler olarak bilinen bir dizi protein ailesi tarafından düzenlenmekte ve bir grup siklinin görevini tamamlamasından sonra, diğer grup aktif hale gelmektedir (Harlow, 1993; Scliver ve ark., 2001; Ho ve Dowdy, 2002). Hücre kopyalanması kesin bir hücrenel mekanizma ile yönlendirilmektedir. Bu mekanizmanın motoru, hücrenin metabolik aktivitelerini ve hücre bölünmesini düzenleyen, hücre döngüsü evrelerini kontrol eden siklin-bağımlı kinazlardan (CDKs) oluşmaktadır (Kopnin, 2000; Scliver ve ark., 2001). Hücre döngüsünün özel fazlarında sentezlenen değişik siklinler, bağlandıkları bu inaktif CDK moleküllerini aktive etmektedirler (Weinberg,1995; Scliver ve ark., 2001; Ho ve Dowdy, 2002).

Siklin proteinleri arasında, siklin A, B, C, D ve CDK proteinleri arasında ise, CDK 1, 2, 3, 4, 5, 6 bulunmaktadır. G-1 evresinin orta ve son dönemlerinde Siklin D-CDK 4 ile Siklin D-CDK 6, geç dönemlerinde Siklin E-CDK 2 ve S evresinde Siklin A-CDK 2 ile işlev görmektedir. Büyümeyi uyaran sinyal, hücrede D siklin ailesinin düzeyini artırmakta ve uygun CDKs aktive olmaktadır. Bu nedenle D siklin salınımının kontrolünün bozulduğu bir mutasyon, hücreyi S fazına sokmakta ve neoplastik transformasyon gelişmektedir. S evresinde DNA sentezinde görevli enzimler ve DNA sentezi için gerekli genlerin ekspresyonu gerekir (Weinberg,1995; Ohtsubo ve ark., 1995; Kopnin, 2000; Scliver ve ark., 2001).

Ekstrasellüler ileti moleküllerinin (mitogenler) kendi reseptörlerine bağlanmasıyla aktiflenen protein kinazlar, sitoplazmadaki sinyal ileti moleküllerini (Ras ve JAK(Janus kinaz)) ve transkripsiyon faktörlerini (Jun, Fos, NF-AT, NFκβ, Myc) fosforilleyen kinazları (protein kinaz C ve ERK (extracellular signal regulated protein kinase)) uyarmaktadır. Böylelikle genlerin uyarılması için çeşitli transkripsiyon faktörleri, fosforillenerek aktifleşmekte ve çekirdeğe taşınarak ilişkili genleri uyarmaktadır. Transkripsiyonel düzenlemeyi sağlayan E2F, pRb (retinoblastoma proteini, tümör baskılayıcı gen ürünü ve hücre döngüsünü düzenleyicidir) ile bağlı konumdadır ve pRb tarafından inhibe edilmektedir. G-1 evresinden S evresine geçişi sağlayan restriksiyon

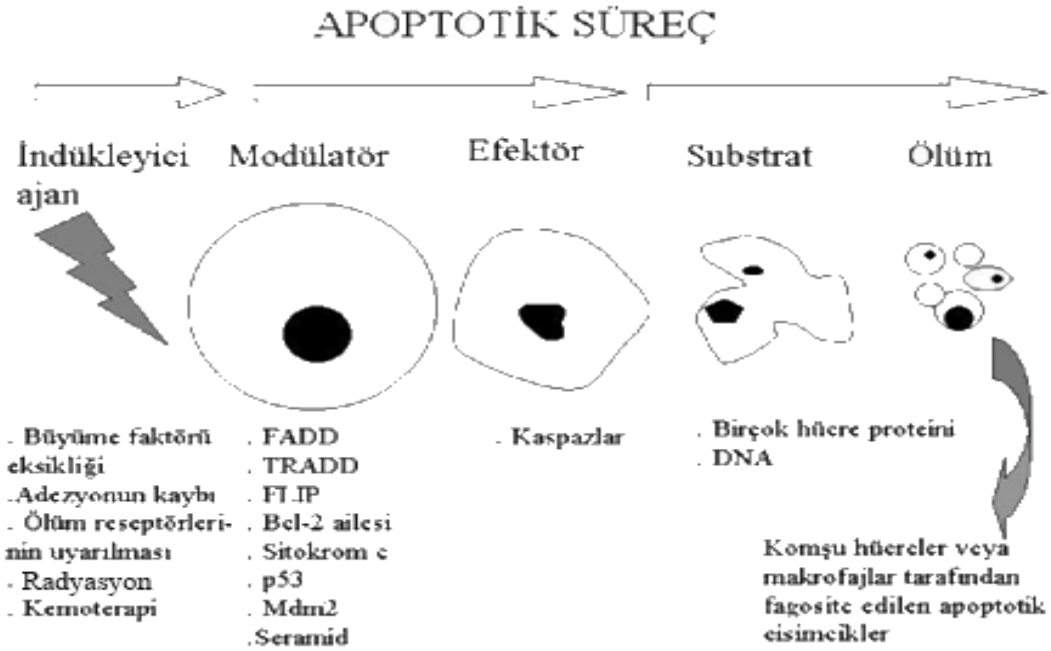
noktasının aşılması için E2F gereklidir. Protein kinazların etkisiyle (Siklin D-CDK 4, Siklin D-CDK 6 kompleksleri ile) E2F bağlı Rb fosforilasyonu sonucu, E2F serbest hale geçirilmekte, hücre döngüsünün en önemli kontrol noktası olan G-1 fazından S fazına geçiş engeli aşılmakta ve hücre DNA sentez fazına girmektedir. E2F transkripsiyon faktörünün aktiflenmesi sonucu DNA replikasyonu için gerekli proteinler, deoksiribonükleotid ve düzenleyici proteinlerden (siklinler ve proteinkinazlar-CDK) bazıları sentez edilmektedir (Scriver ve ark., 2001; Onat ve ark., 2002).

Hücre bölünme evresi öncesinde, DNA hasarının engellendiği ve/veya tamir edildiği aşamalar yer almaktadır. Bu döngünün evreleri, büyüme faktörleri, sitokinler, onkogenler, siklinler, CDK gibi proteinler ve MPF (Maturation Promoting Factor) ile birlikte düzenlenmekte, evrelerin herhangi birinde aksaklık (DNA hasarı) olduğunda, tümör baskılayıcı genler döngüyü hemen durdurmaktadır. Sentezlenen DNA hasarlı veya replike edilmemişse döngü M evresine girmeden G-2 evresinde durdurulmaktadır. G-1 evresinde, saptanan DNA hasarı orta derecede ise tümör baskılayıcı gen (p53) tarafından p21 proteininin sentezlenmesi sağlanmaktadır. Siklin CDK kompleksi inhibe edilerek döngü G-1 veya G-2 evresinde durdurulmakta veya askıya alınmaktadır. Eğer DNA hasarı çok büyük ise, p53 hücrenin apoptozise girmesine sebep olmaktadır (Kopnin, 2000; Pediconi ve ark., 2003).

1.2.3 Apoptozis

Apoptozis klasik hücre ölüm şekli olarak, bilinenden birçok özelliği açısından farklı olan programlanmış hücre ölüm mekanizmasıdır. Biyolojik bilimler literatüründe apoptozis terimi, ilk defa İskoçyalı araştırmacılar olan Kerr, Wyllie ve Currie tarafından 1972 yılında kullanılmış ve canlı dokulardaki hücre azalmalarından sorumlu olan, yapısal olarak özgün bir hücre ölüm tipi olarak tanımlanmıştır.

Apoptozis aynı zamanda programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü veya hücre intiharı olarak da bilinir. Her hücre doğar, belli bir süre (hücre tipine göre günlerden yıllara kadar değişen bir süre) yaşar ve sonra ölür.



Şekil 1.2 Apoptizis genel görünümü

1.2.4 Kolorektal Kanser

Kolon ve rektum, sindirim sisteminin kalın barsak bölümünü oluşturur. Son 20 cm'lik kısmı rektum, buradan ince barsaklara kadar olan kısmı ise kolon olarak adlandırılır. Toplamda yaklaşık 1.5 m uzunluğundadır. Kolonun rektumla birleştiği yer sigmoid kolondur. Kolonun ince barsakla birleştiği yere çekum adı verilir. Kısmen sindirilmiş gıdalar ince barsaktan kolona gelir. Kolon su ve mineralleri besinden ayırır, geri kalanı anüsten atılmak üzere depolar.

Kolondan başlayan kansere kolon kanseri, rektumdan başlayan kansere rektal kanser denir. Kolon ve rektum kanserleri bu organların iç yüzeyini örten tabakayı oluşturan hücrelerden gelişir. Sağlık Bakanlığı'nın istatistiklerine göre en sık görülen ilk beş kanser arasındadır. Her yaşta görülebilmelerine rağmen en sık 50 yaşından sonra gözlenmektedir. Ortalama görülme yaşı 63'dür. Kadın erkek arasında görülme sıklığı açısından pek bir fark yoktur. Kolorektal kanser kolon ve rektumun dışına çıktığında, kanser hücreleri genelde yakındaki lenf bezlerinde bulunabilir. Kanser hücreleri bu lenf bezlerine ulaşabilirse diğer bezlere, karaciğer ve uzak organlara da ulaşabilir.

1.2.4.1 Risk Faktörleri

Kolorektal kanserin kesin sebebi bilinmemektedir. Kolorektal kanser için bazı risk faktörleri vardır. Bunlar;

Yaş: Kolorektal kanser, genelde yaşlılarda görülür. Hastaların % 90'ı 50 yaşından sonra tanı alır. Ortalama yaş 60'lı yaşlardır.

Polipler: Polip iyi huylu bir tümördür. Kolon veya rektumun iç duvarından kaynaklanır. 50 yaşın üzerindeki insanlarda yaygındır. Bazı polipler (adenomlar) kanserleşebilir. Bu durumda, kanserleşme riski nedeniyle polip çıkartılmalı ve düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Poliplerin tanı ve alınması, kolorektal kanser riskini azaltır.

Ailede kolorektal kanser öyküsü: Bir kişinin yakın akrabalarında kolorektal kanser öyküsü varsa bu hastalığa özellikle daha genç yaşta yakalanma riski artar.

Genetik bozukluklar: Belli genlerdeki değişiklikler kolorektal kanser riskini artırır.

1. Herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) kalıtsal kolorektal kanserin en yaygın tipidir. Tüm kolorektal kanser vakalarının % 2'sini oluşturur. HNPCC genindeki değişiklikler nedeniyle olur. Değişmiş HNPCC genli hastaların % 75'inde kolorektal kanser gelişir, kanserin ortalama tanı yaşı 44'dür.

2. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) kolon ve rektumda kalıtsal poliplerle karakterize nadir bir durumdur. Adenomatöz Polipozis Coli (APC) adında özel bir gendeki değişiklikler sonucu olur. Tedavisi kalın barsağın tamamının çıkarılmasıdır. FAP tedavi edilmez ise 40 yaş civarında kolorektal kanser gelişir. FAP tüm kolorektal kanser vakalarının % 1'den azını oluşturur.

Daha önceden kolorektal kanser geçirmiş olmak: Kolorektal kanser öyküsü olan bir kişide tekrar kolorektal kanser gelişebilir. Yumurtalık, rahim ve meme kanseri öyküsü olan kadınlarda kolorektal kanser riski artmıştır.

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı: Barsakta adı geçen iltihabi hastalığı olanlarda kolorektal kanser riski artmıştır. Bu kişilerde normal topluma göre 10 kat artmış risk mevcuttur.

Diyet: Hayvansal yağdan zengin, kalsiyum, folat ve liften fakir diyetle beslenenlerde kolorektal kanser riski artmıştır. Meyve sebzededen fakir beslenmek de riski artırır.

Sigara: Sigara içen hastalarda polip ve kolorektal kanser riski artmıştır.

1.2.4.2 Korunma

Kalın barsak kanserlerinden korunmada tarama yöntemlerinin yanı sıra riski azaltıcı bazı basamaklar da mevcuttur. Örneğin fiziksel egzersiz, aşırı kilolardan kurtulmak, sigara ve alkol kullanmamak, yüksek lifli düşük yağ içerikli gıdaları tüketmek bunlardan birkaçıdır (Anonim, 2013 a).

1.2.4.3 Evreleme

Evreleme tümörün yakın dokulara ve vücudun diğer bölgelerine yayılma derecesine göre yapılır. Kolorektal kanser evreleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

Evre 0: Kanser sadece kolon ya da rektumun en iç duvarındadır (karsinoma *in situ* olarak da adlandırılır).

Evre I: Kanser kolonun veya rektumun daha iç duvarından gelişir. Tümör kolonun daha dış duvarına ulaşmaz (Dukes A evre I kolorektal kanserin diğer ismidir).

Evre II: Tümör kolon veya rektumun daha derin duvarına yayılmıştır ancak kanser hücreleri lenf nodlarına yayılmamıştır (Dukes B).

Evre III: Kanser yakın lenf nodlarına yayılmış ancak vücudun diğer bölgelerine yayılmamıştır (Dukes C).

Evre IV: Kanser akciğer ve karaciğer gibi vücudun diğer bölgelerine yayılmıştır (Dukes D).

1.2.4.4 Tedavi

Kalın barsak kanserlerinin tedavisinde cerrahi, radyasyon ve kemoterapi başlıca kullanılan tedavi yöntemleridir (Anonim, 2013 a).

Cerrahi: Cerrahi tedavi, kanserin tedavisinde ana basamağı oluşturur. Ama bunun için kanser uzak dokulara (karaciğer, akciğer, beyin, kemik vb.) yayılmamış olmalıdır. Cerrahi yöntemde tümörlü kısım etrafındaki sağlam dokuyla beraber çıkartılır. Bunun yanında barsağı vücuda bağlayan mezenter denilen doku ve lenf bezleri de çıkartılır (Anonim, 2013 a).

Kemoterapi: Kemoterapi kanser hücrelerini öldürmek için antikanser ilaçları kullanmaktır. Sistemik tedavi olarak adlandırılır, çünkü ilaçlar kan dolaşımına geçerek

vücuttaki kanser hücrelerini öldürür. Kolon kanserinin bazı evrelerinde ve vücudun başka yerine sıçramış olduğu durumlarda sıklıkla kullanılan bir tedavidir. Antikanser ilaçlar ağız ya da damar yoluyla verilebilir. Hastalar sadece kemoterapi ya da, cerrahi, radyoterapi ile kombine olarak alabilir (Anonim, 2013 a).

Radyasyon Tedavisi: Radyoterapi olarak da adlandırılır. İyonize radyasyonla tümör hücrelerinin tahribatına yol açan lokal bir tedavidir. Tedavi edilen alandaki kanser hücrelerini yüksek enerjili ışınlarla öldürmek amaçlanır (Anonim, 2013 a).

1.2.5 Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda görülen kanser tipleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Hayat boyu her 8 kadından birinin kansere yakalanma riski vardır. Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerden gelişen kanserlerdir. Meme dokusunun herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. En sık görülen tipi, meme kanallarından kaynaklanan “duktal” kanserlerdir. Süt üreten bezlerden köken alan “lobüler” kanserler de sık görülür. Ayrıca diğer dokulardan kaynaklanan daha nadir medüller, tübüler, müsinöz gibi tipleri de vardır.

Meme kanseri oluşumunda genetik değişiklikler çok önemlidir. Genetik yapıda çeşitli faktörlerin ve normal yaşlanmanın etkisiyle ortaya çıkan bozukluklar kansere neden olur. Ancak meme kanserlerinin sadece % 7-9'luk bir kısmı ailesel geçişlidir. Özellikle anne tarafında genç yaşta meme kanseri ve erkek meme kanseri görülmesi ailesel bir geçişe işaret edebilir.

1.2.5.1 Risk Faktörleri

Kadın cinsiyeti ve yaşlanma meme kanseri için en önemli risk faktörleridir. Diğer bilinen risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir;

- İlk doğum yaşı: 30 yaşından sonra ilk doğumunu yapanlarda, 18 yaş öncesinde ilk doğumunu yapanlara göre risk artmaktadır. Daha önceleri doğum sayısı ile kanser gelişimi arasında ters ilişki olduğu öne sürülmüşse de bu ilişki gösterilememiştir. Yine de hamilelik döneminde östrojen hormonunun daha düşük seviyelerde olması bu koruyucu etkinin ortaya çıkmasını sağlıyor olabilir.

- İlk adet yaşı: İlk adetini erken yaşlarda görenler, yaşam boyu daha uzun süre östrojen hormonuna maruz kalacaklarından dolayı risk artmaktadır.

- Menopoz yaşı: Menopoz bilindiği gibi kadının adetten kesildiği, doğurganlığının sona erdiği dönemdir. İleri yaşta (>55 yaş) menopoza girme meme kanseri riskini arttırmaktadır. Burada da etken uzun süre östrojen hormonuna maruz kalmadır.

- Emzirme: En az bir yıl süreyle emzirmenin koruyucu etkisinin olduğunu gösteren veriler yanı sıra her hangi bir etkisinin olmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur.

- Doğum kontrol hapları: Doğum kontrol haplarının uzun süre kullanımı meme kanseri gelişim riskini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra en az beş yıl süreyle bu ilaçların kullanılmasının kalın bağırsak kanseri, rahim kanseri ve over (yumurtalık) kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. 10 yıldan daha uzun süre kullanımlarda ve özellikle genç yaşta (20 yaş öncesinde) kullanmaya başlamakla meme kanseri, kalp krizi ve inme riski artmaktadır. Burada özellikle belirtilmesi gereken husus doğum kontrol hapıyla birlikte sigara içiminin ciddi sorunlara yol açabileceğidir. İkisi birlikte kalp hastalıkları ve inme riskini belirgin arttırmaktadır.

- Menopoz sonrası hormon tedavisi: Bu tür ilaçlar genellikle menopoza bağlı şikayetlerin ortadan kaldırılması veya azaltılması amacıyla kullanılırlar. Bu ilaçlar vücudun üretimini kestiği östrojen ve progesteron hormonlarını içermektedir. Bu ilaçları beş yıl ve daha uzun süre kullanan menopoz sonrası dönem kadınlarda meme kanseri ve rahim kanseri riski artar.

- Boy ve kilo: Uzun boylu kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır. Bunun nedeni bilinmemektedir. Benzer şekilde bu kadınlarda kalın bağırsak kanseri riski de yüksek saptanmıştır. Menopoz öncesi dönemde aşırı zayıf kadınlarla, menopozdan sonra idealin üzerinde kilosu olan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır. Menopoz sonrası dönemde aşırı kilolar ve özellikle yağ dokusu fazla miktarda östrojen hormonu (meme kanserine neden olduğu bilinen hormon) yapımına neden olmaktadır.

- Beslenme: Menopoz sonrası dönemde yağ oranı yüksek gıdalarla beslenme ile meme kanseri gelişimi arasında ilişki mevcuttur. Aksi olarak sebze ağırlıklı beslenmenin ise koruyucu etkisi vardır.

- Alkol: Günde 1 bardaktan (1 bira, 1 bardak şarap, 1 duble sert içecek) daha fazla alkol tüketimi kadınlarda östrojen hormonu düzeylerini arttırdığı için kanser gelişim riskini arttırabilir.

- İyi huylu meme hastalıkları: Kist, fibroadenom ve hiperplazi gibi meme hastalıkları iyi huylu tümörlerdir. Biyopsi sonucu habisi olmayan oluşumlar tespit edilmesi risk faktörüdür.

- Ailede meme kanseri kanser öyküsü olması: Annesinde, anne tarafından akrabalarında, teyzesinde ve/veya kız kardeşinde meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri gelişmesi riski normal toplumdan daha fazladır.

1.2.5.2 Korunma

Bazı risk faktörleri bireyin kontrolü altındadır. Genel sağlık durumunu koruma amaçlı dengeli beslenme, zayıflama veya kilonun korunması, sigara içmeme, alkolü sınırlandırma, düzenli egzersiz gibi faaliyetlerde bulunulmalıdır. Ancak bunlar riski tamamen yok etmez (Anonim, 2013 b).

1.2.5.3 Evreleme

Meme kanseri oluşumu çok hızlı bir süreç değildir. Tümör ortalama 5-7 yılda 1 cm büyüklüğe erişir. Yayılımı öncelikle lenf kanalları yoluyla koltuk altı lenf bezlerine ve daha sonra kan yoluyla karaciğer ve kemik gibi uzak organlara olur.

TNM sistemi adlı bir evreleme sistemi kullanılır. T tümör çapını, N hastalıklı koltuk altı lenf bezi sayısını, M ise uzak yayılım (metastaz) durumunu belirtir.

Evre 0: Karsinoma *in situ* olup, bölgesel lenf nodu metastazı yoktur ve metastaz görülmemektedir.

Evre I: Tümörün boyutları 0.1 cm ve 2 cm arasında olup, bölgesel lenf nodu metastazı yoktur ve uzak doku metastazı görülmemektedir.

Evre II: Tümörün boyutları 2 cm ve 5 cm arasında olup, ipsilateral lenf nodlarında metastaz görülen ve uzak doku metastazı görülmemektedir.

Evre III: Tümör herhangi bir boyutta olabilir ancak göğüs duvarı ve cilde yayılım gösterir. Fikse veya gruplanmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz ve uzak doku metastazı görülmemektedir.

Evre IV: Tümör herhangi bir boyutta olabilir ancak göğüs duvarı ve cilde yayılım gösterir. Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodları

metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın tümörde uzak bölge meteastazları görülmektedir (Ferahman, 2006).

1.2.5.4 Tedavi

Meme kanserinin temel tedavisi cerrahidir. Tercih edilen cerrahi şekli meme dokusunun tamamen çıkarıldığı mastektomi ameliyatıdır. Ancak, erken evre küçük tümörlerde meme koruyucu cerrahi yapılması da uygundur. Kanserli dokunun memeden, çevresinde bir parça sağlıklı meme dokusu bırakılarak çıkarılmasına lumpektomi adı verilir. Ancak, lumpektomi yapılan memelere daha sonra radyoterapi verilmesi şarttır. Cerrahi sonrası gerekiyorsa tamamlayıcı olarak kemoterapi veya hormonoterapiler yapılır. Bazı durumlarda radyoterapi de uygulanması gerekebilir. Tedavi kararı verirken tümörün büyüklüğü, koltuk altı lenf bezlerine yayılım olup olmaması, tümörün hormon bağımlılık durumu, *Her2 (c-erb-B2)* adı verilen kanser geninin varlığı gibi faktörler göz önüne alınır. Tümörün büyük olduğu durumlarda tedaviye önce kemoterapi ile başlanıp tümörün küçültülüp cerrahiye uygun hale getirilmesi gerekebilir (Anonim, 2013 b).

1.3 Leptin

1.3.1 Leptinin Doğası ve Keşfi

Adipoz dokunun sadece lipidlerin depo edildiği yer olmadığı, aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikri ilk kez 1953 yılında lipostatik teori ile ortaya atılmıştır (Tritos ve Mantzoros, 1997). İlk kez 1958 yılında G.R. Hervey tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yağ dokusundan salınan ve hipotalamus üzerine olan etkileri ile vücut ağırlığını regüle eden bir hormonun varlığı öne sürülmüştür (Yatman, 2006). Zhang ve ark. (1994) tarafından fare ve insan *ob* geni DNA'sını klonlamış, mutant bir gen olan obezite *ob/ob* geni bulunan farelerde saptadıkları bir protein seviyesinin düştüğünü, bunun da obeziteye sebep olduğunu göstermişlerdir.

Leptin, latince leptos kelimesinden türetilmiş, zayıflatıcı anlamında, yağ hücresinde ve diğer birçok dokuda üretilen ve plazmaya salınan bir hormondur (Ergün, 1999). Zhang ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmalarda *ob* geni izole edilmiş ve leptinin *ob* geni tarafından yağ hücresinde üretildiğini ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu gösterilmiştir. Yine aynı yıllar içerisinde yapılan diğer bir çalışmada leptinin vücut yağ miktarı ile orantılı plazma seviyesi gösterdiği bulunmuştur (Flier ve

Flier, 1998). Tartaglia insan ve farede leptin reseptörlerini saptamıştır (Tartaglia ve ark., 1995). Bir diğer çalışmada *db/db* farelerde leptin reseptörlerinde mutasyon olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 1996). Beyin omurilik sıvısında leptin düzeyi Schwartz ve ark. (1996)'nın çalışmasında belirlenmiştir.

Leptin 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur ve moleküler ağırlığı 16 kDa (kilodalton)'dır. İlk defa *ob/ob* mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. *Ob* geni farelerde 6. kromozomda lokalize edilmiştir (Şengül ve ark., 2004). Leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) *ob/ob* geni'nde kodlanmıştır, bu genin DNA'sı 1500 baz çifti içerir ve protein sentezini yöneten ana kodlama bölgelerini kapsayan 3 ekzona ve 2 introna sahiptir (Özbek, 2004; Şengül ve ark., 2004; Öncül, 2006). Leptini kodlayan baz dizisi 2. ve 3. ekzonlarda bulunur. İnsan *ob* geni büyük çoğunlukla yağ dokuda eksprese edilen yaklaşık 3,5 kb (kilobaz)'lık bir mRNA kodlar (Özbek, 2004).

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. Leptin'in aktivitesinden serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (Öncül, 2006). Başlangıçta 167 aminoasitten oluşan leptinin 21 aminoasitlik sinyal kısmı ayrıldıktan sonra 146 aminoasitlik bölümü fonksiyonel protein olarak salgılanır. Bu aminoasit yapı memelilerin % 80'inde homologdur (Şengül ve ark., 2004). Ayrıca leptin 4 alfa ve 2 beta zincirinden oluşmuştur (Güran, 2009).

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (Aslan ve ark., 2004).

Leptin, 1994 yılında bulunduktan sonra üzerinde çok sayıda araştırma yapılmış ve halen yapılmakta olan protein yapıda bir hormondur. Başlangıçta doyumluk ve enerji dengesi ile ilgili olduğu tanımlanan leptinin adipositlerden hipotalamus'a geri bildirim yoluyla antiobezite faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Araştırma sonuçları hayvan ve insanlarda yiyecek alımı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde çok önemli bir

hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır. Daha sonraki araştırma sonuçlarına göre leptin; yiyecek alımı ve obezitede enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim ve pubertenin başlangıcının denetiminde, üremede, hipotalamik-hipofiz işlevlerin düzenlenmesinde, hematopoezis'te, immünitede, mide-bağırsak işlevlerinde, kan damarı gelişiminde, kardiyovasküler sistem, üriner sistem ve sempatik aktivasyonda rol oynamaktadır (Taş, 2007). Ayrıca leptin araştırmaları anoreksia nervoza, polikistik over sendromu (PCOS), kanser, nefropati, tiroid hastalığı, Cushing's sendromu ve büyüme hormonu eksikliği gibi birçok alanda yapılmaktadır (Yatman, 2006).

1.3.2 Leptinin Sentezlenmesi Regülasyonu Yıkımı

Leptinin başlıca beyaz yağ dokusundan olmak üzere, kahverengi yağ dokusundan, kemik iliği yağ hücrelerinden, midede gastrik glanduler mukoza hücrelerinden, karaciğerden, plasenta, oosit ve folliküller granuloza hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. İnsan plasentası hem fetal sirkulasyona hem de amniyotik sıvıya leptin salgılar. Leptinin plasentadan salgılanması onun bir büyüme faktörü olarak veya anne ile fetus arasında enerji-besin alışverişini düzenleyici faktör olarak yer aldığının düşünülmelerine yol açmıştır (Yatman, 2006).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır (Aslan ve ark., 2004; Gönül, 2009). Diurnal bir ritmi vardır ve kan düzeyleri gece saatlerinde (02:00) pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (Aslan ve ark.,2004; Meier ve Gressner 2004).

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (Aslan ve ark., 2004).

Tablo 2. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler (Taş, 2007).

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk
İnsülin	Egzersiz
Glukokortikoid	Noradrenalin
TNF α (tümör nekrozis faktör- α)	Testosteron

Leptin seviyelerini etkileyen diğer bir faktör de cinsiyettir. VKİ, vücut yağ yüzdesi, total yağ kitlesi, deri kalınlığı ve yaş gibi faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra dahi, kadınların erkeklere göre daha yüksek leptin seviyelerine sahip oldukları bulunmuştur (Hickey ve ark., 1997; Schrauwen ve ark., 1997). Buna karşın, erkek ve kadın arasındaki leptin seviyeleri açısından fark saptamayan araştırmalar da mevcuttur (Zimmet ve ark., 1996). Belirli bir VKİ için kadınların erkeklere oranla daha yüksek miktarda yağa sahip oldukları bilinmektedir. Vücut yağ kitlesini ölçmede kullanılan yöntemlerin çok yeterli olmayışı bulunan farklı sonuçlar üzerinde etkili olabilir (İrfan, 1999).

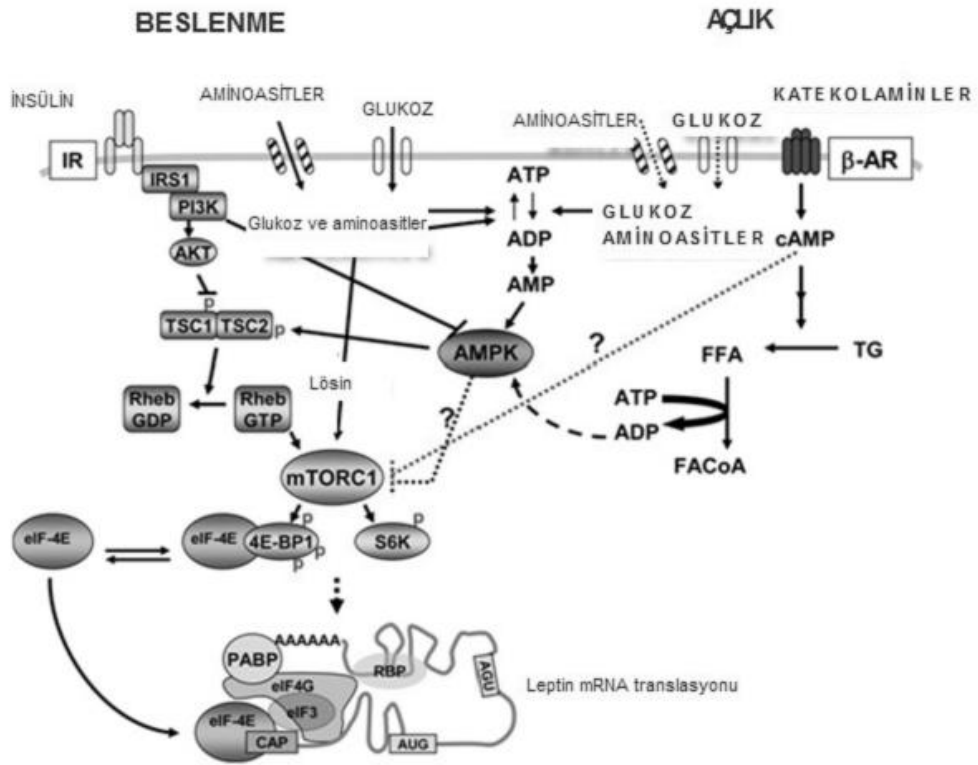
Leptin seviyelerinin diğer bir potansiyel düzenleyicisi de, ayrıntısıyla araştırılmış olan, diyetdir; daha spesifik olarak belirtmek gerekirse, gıda alımının zamanı (yani öğünler, uzun ve kısa dönemli açlık ve aşırı beslenme gibi) ve alınan gıdanın bileşimi (örneğin, yüksek yağ içeriği gibi)'dir. Leptin seviyesi zayıf ve şişman kişilerde, glukoz yüklemesiyle veya karışık öğünle değişmemekte, ancak açlık veya aşırı beslenmeden 12 saat sonra leptin seviyelerinde azalma veya artma ortaya çıkmaktadır (Considine ve ark., 1996; Kolaczynski ve ark., 1996; İrfan, 1999).

Genel olarak; serum leptin düzeyleri beslenme ve hormonal faktörlerden etkilenir. Açlık leptin düzeyini düşürürken, aşırı beslenme de leptin salınımını arttırmaktadır. 24 saatlik açlık, leptin düzeyini başlangıca göre % 30 oranında azaltır. Aşırı beslenme ise 12 saat içinde leptin düzeylerini % 50 oranında artırır.

Plazma leptin yoğunluğunu etkileyen faktörler:

1. Günlük besin alımı

2. Günlük enerji harcanması
3. Hiperinsülinemi
4. Vücut yağ kitlesi
5. Metabolik hormonlar
6. Cinsiyet
7. Farmakolojik ajanlar (İsoproterenol, Propranol) (Ayangil, 2007).



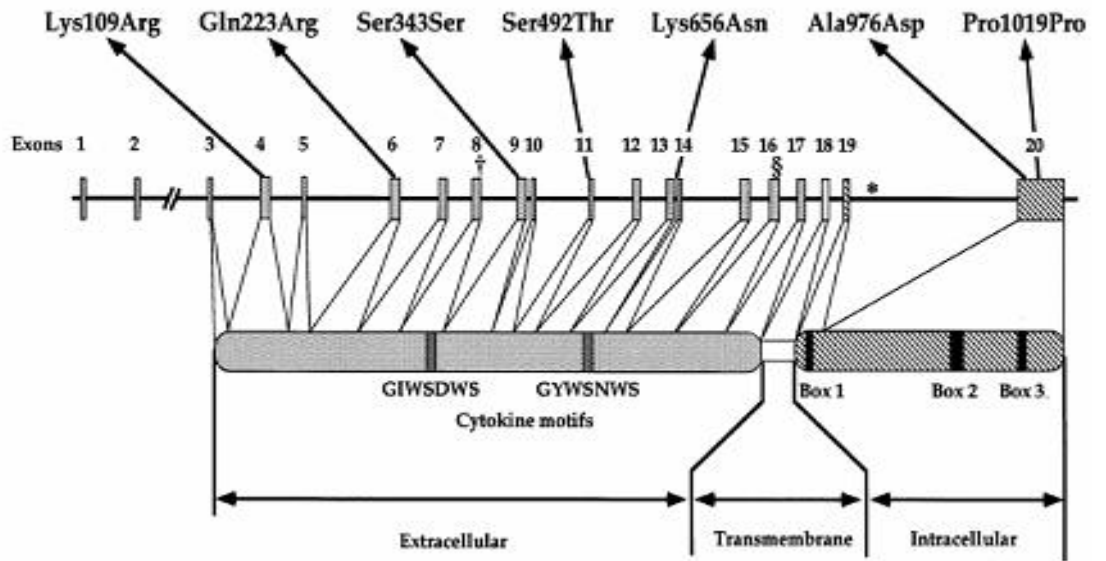
Şekil 1.3 Leptin sentezinin kontrolü (Karahanoğlu, 2009)

Leptinin yarılanma ömrü insanlarda 25 dakika, ratlarda 3-10 dakika, farelerde 1-3 saattir. Genellikle yemeklerden 2-3 saat sonra ve 24 saatte 3.6 atım olacak şekilde salınır. Salınım frekansı adipoz doku miktarına göre değişmektedir. Leptinin büyük kısmı böbreklerden yıkılmak suretiyle atılmaktadır. Bu nedenle idrarda değişmemiş formunu saptamak mümkün değildir. Leptin bir miktar diğer splanknik organlar, özellikle karaciğer tarafından da atılmaktadır (Licinio ve ark., 1997; Garibotto ve ark.,

1998). Dolaşımda leptinin bu kısa yarı ömrü başlıca glomerüler filtrasyon aracılığı renal klirensle bağlıdır (Atmaca ve ark., 2002; Kocabaş, 2003; Çiçek, 2004; Gergerlioğlu ve ark., 2006).

1.3.3 Leptin reseptörleri

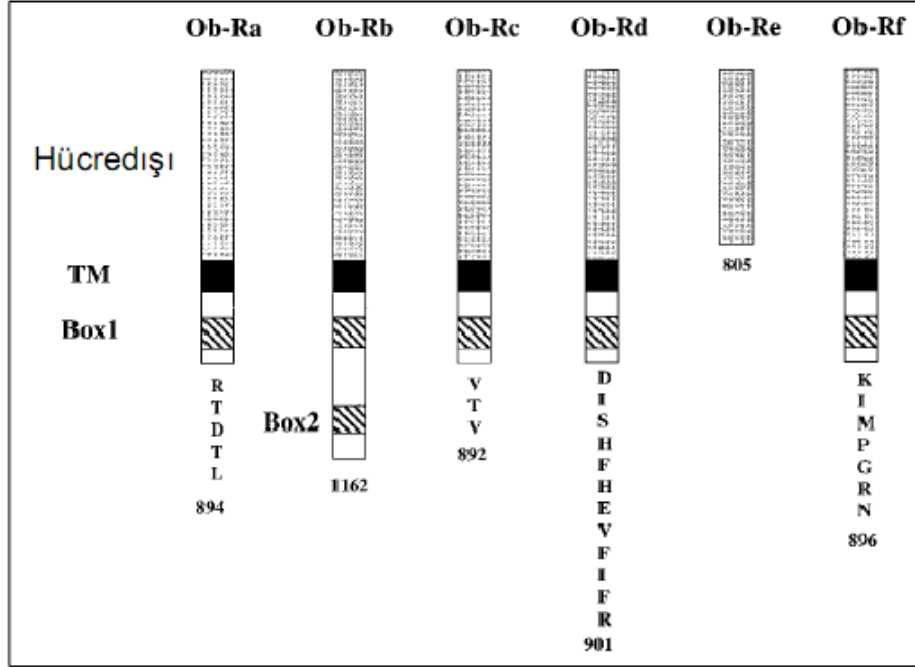
Leptin metabolik etkilerini direkt olarak leptin reseptörüne bağlanarak gösterir. Leptin reseptörü (Ob-R) sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden olup *db* geni tarafından kodlanır ve nanomolar afinite ile leptine bağlanır. Ob-R geninin kodladığı 6 leptin reseptör formu bulunmaktadır; Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf. Bu farklı izoformlar leptin reseptör geninden alternatif splicing yoluyla oluşur. Uzun olan izoformlar hipotalamusta, Ob-Re dışındaki kısa izoformlar ise farklı dokulara dağılmış ve hücre membranı üzerinde yerleşmişlerdir. Ob-Re ise dolaşımda bulunan ve serumda ölçülebilen solubl (çözünür) insülin reseptörü (sOb-R) olarak bilinen formdur (Venner ve ark., 2006).



Şekil 1.4 LEPR geninin şematik görünümü(Thompson ve ark., 1997)

Leptin reseptör geni (Ob-R geni), *db* genine yakın bir yere yerleşmiştir. *db* geninin konumsal klonlanması ve Ob-R genin kırılma varyantları farklı intrasellüler bölgeye sahip leptin reseptörünün izoformlarının varlığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 1996). Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re ve Ob-Rf reseptör izoformları leptin reseptörünün kısa formu Ob-RS olarak gösterilmekte, Ob-Rb izoformu ise genellikle uzun formu Ob-RL olarak bilinmektedir (Bates ve Myers, 2003)

Leptin reseptörü hücre dışı, transmembran ve hücre içi zincirden oluşur. Hücre dışı reseptör zinciri olan çözünebilir leptin reseptörü, bağlayıcı protein gibi işlev görür (Cinaz, 2003; Taş, 2007).



Şekil 1.5 Leptin reseptör izoformlarının yapısal görünümü (Taş, 2007)

Ob-Rb leptinin kilo azaltıcı ve temel etkilerinden sorumludur. Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Rf'nin fonksiyonları tam olarak tanımlanamamıştır. Daha çok koroid pleksus ve beyin kılcallarında yerleşen Ob-Ra, Ob-Rc'nin leptinin KBB transportundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Leptinin temel etki mekanizmaları olan; JAK/ STAT3 (signal transduction and activation of transcription), Ras/ERK ½, IRS (insülin receptor substitutes) ve MAPK (mitogen-activated protein kinase) gibi moleküllerin aktivasyonu Ob-Rb aracılığı ile olmaktadır (Venner ve ark., 2006).

1.3.4 Leptinin Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyinin hipotalamus bölgesine negatif feedback yolla etki ederek iştahı azaltmak ve gıda alımını baskılamak ayrıca enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite gelişimini engellemektir. İlaveten, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezde de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır (Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Aslan ve ark., 2004).

1.3.4.1 Metabolizma hızının ve enerji tüketiminin düzenlenmesi

Obez kişiler normal ağırlıklı kişilerle kıyaslandığında sempatik sistem aktivitesinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Gıda alımı aşırı azaltılır ise enerji tüketimi de azalmaktadır. Bu vücudun kendini açlığa karşı savunma mekanizmasıdır (Alemzahed ve Lifshitz, 2003). Araştırmalar leptinin enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar molekül olduğunu ve bu etkiyi periferik uyarıcı olarak meydana getirdiğini göstermiştir (Lustig, 2001). Vücut ağırlığının düzenlenmesi için enerji alımı ve tüketilmesi arasında bir denge kurulması gerekir. Leptin ile günlük enerji alımı arasında zıt ilişki vardır (Ruige ve ark., 1999; Örnek, 2008)

1.3.4.2 Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Leptin sempatik sistem aktivitesini artırarak enerji harcamasını indüklemekte ve muhtemelen bunu mitokondri membranında bulunan uncoupling (eşlenmemiş) proteinler aracılığı ile yapmaktadır. Sempatik sistem stimülasyonu norepinefrin turnoverını (devrini) artırır. Bu da $\beta 3$ adrenerjik reseptör ve c-AMP (siklik-AdenozinMonoFosfat)'ye bağlı mekanizmayı aktive ederek termojenik kapasiteyi artırır (Nagy ve ark., 1997).

1.3.4.3 Nöroendokrin etkiler

Leptin eksikliği durumunda leptin verilmesiyle LH (Lüteinleştirici hormon), TSH (Tiroit stimüle edici hormon) ve gonadotropin sekresyonunda düzelme görülmüştür. Leptin eksikliği olan *ob/ob* farelerde obeziteye ek olarak infertilite de mevcuttur. Bu farelere dışardan leptin verildiğinde plazmada folikül stimüle edici hormon (FSH), LH ve testosteron düzeylerinin arttığı ve böylece pubertenin başladığı ve infertilitenin düzeldiği gösterilmiştir. Leptinin insan ve kemiricilerde pubertenin başlamasını hızlandıran ilk periferik molekül olduğu gösterilmiştir (Örnek, 2008).

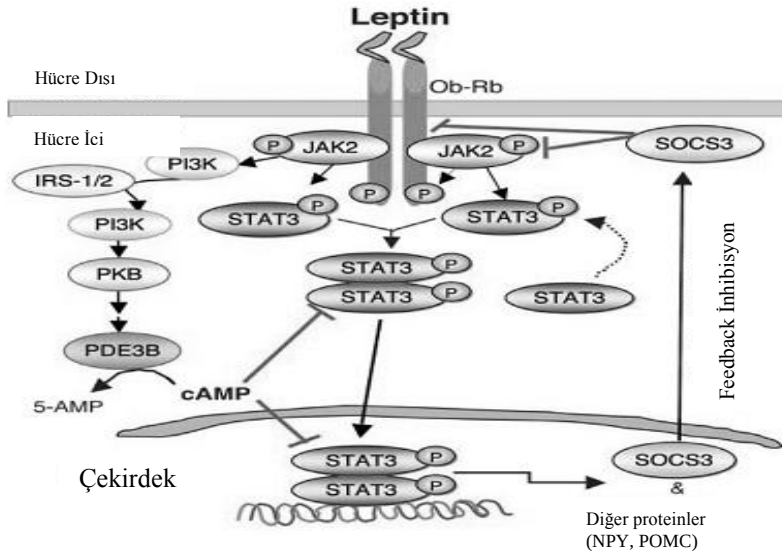
Genetik olarak obez farelere leptin verildiğinde, plazma kortikosteroid düzeyi azalmıştır. Plazma leptin seviyesi, kortikosteroidin diüurnal salgılanma ritmini düzenler (De-Silvia ve ark., 1998). Glikokortikoid desteği yapıldığında leptin düzeyinde belirgin bir azalma oluşurken, hipofaji ve azalmış vücut ağırlığı gibi santral etkilerin maksimum düzeye çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca leptinin de kortizol salınımını direkt inhibe ettiği bulunmuştur (Mantzoros, 1999). Ayrıca GH (Growth hormon) kısa dönemde serum leptin düzeyini uyarırken, uzun dönemde baskılayıcı etki göstermektedir. Leptin ise GH sekresyonunu düzenleyen metabolik bir işaretidir (Ghizzoni ve Mastorakos, 2003).

1.3.4.4 Termoregülasyon

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır (Halaas ve ark., 1995). Soğuk muamelesi sonucunda beyaz yağ dokusunda β -adrenerjik stimülasyonu, sempatik aktivite ve cAMP, *ob* geninin ekspresyonunu azaltarak leptin sentezini düşürmektedir (Van Marken Lichtenbelt ve Daanen, 2003).

1.3.5 Leptinin Etki Mekanizması

Leptin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda bulunan leptin reseptörleriyle etkileşerek göstermektedir. Leptin reseptörü, uyarıyı JAK 2 (JAK proteinler) ile 3, 5, 6 sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörlerine (STAT 3, 5, 6) iletir. Leptin'in kendi reseptörüne bağlanması reseptör ve reseptörle bağlantılı JAK'larda farklılaşmayı uyarır. Bu olay reseptörün sitoplazmik kısımlarındaki tirozin bölgelerinin fosforilasyonunu sağlamakta ve STAT proteinleri için fosfotirozin bağlanma yerleri oluşturmaktadır. Bu şekilde STAT proteinleri hem reseptöre, hem de dimer oluşturmak üzere başka bir STAT proteinine bağlanmaktadır. Fosforilasyondan sonra bu STAT proteinlerindeki tirozin bölgeleri reseptörden ayrılır. Sonuçta STAT proteinleri aktive olmuş olur. Çekirdeğe taşındıktan sonra STAT'a yanıt veren moleküllere ve DNA'ya bağlanırlar ve yanıtlayıcı hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar (Auwerx ve Stads, 1998).

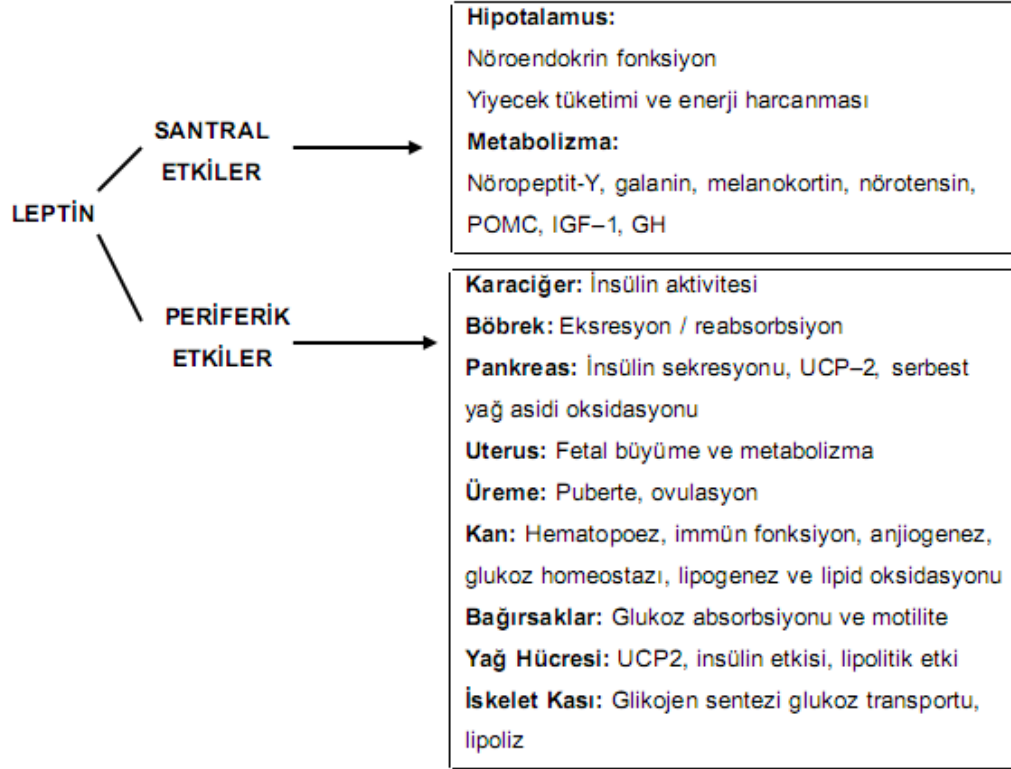


Şekil 1.6 Ob-Rb ile JAK-STAT aktivasyonunun mekanizması (Güran, 2009)

JAK-STAT sinyali ile aktive olan transkripsiyon sonucu birçok nöropeptid'in ekspresyonu değişir. Özellikle hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini etkileyen arkuat

çekirdekdeki Nöropeptit Y (NPY) ve hipotalamus-hipofiz-böbreküstü bezi eksenini etkileyen kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) en iyi çalışan ve JAK-STAT sinyali ile ekspresyonu değişen nöropeptidlerdir (Christos ve Mantzoros, 1999). Ayrıca tiroit bezinin işlevinin düzenlenmesinde hipotalamus-hipofiz-tiroit aksının denetiminde de görev almaktadır (Harvey, 2003; Monteleone ve ark., 2004).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan NPY'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (Spitzweg ve Heufelder, 1997). Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir. Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (NPY gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını artırırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH)'dur. α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'dür. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandığına göstermiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da NPY'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (Daniel ve ark., 2002; Aslan ve ark., 2004; Gönül, 2009).

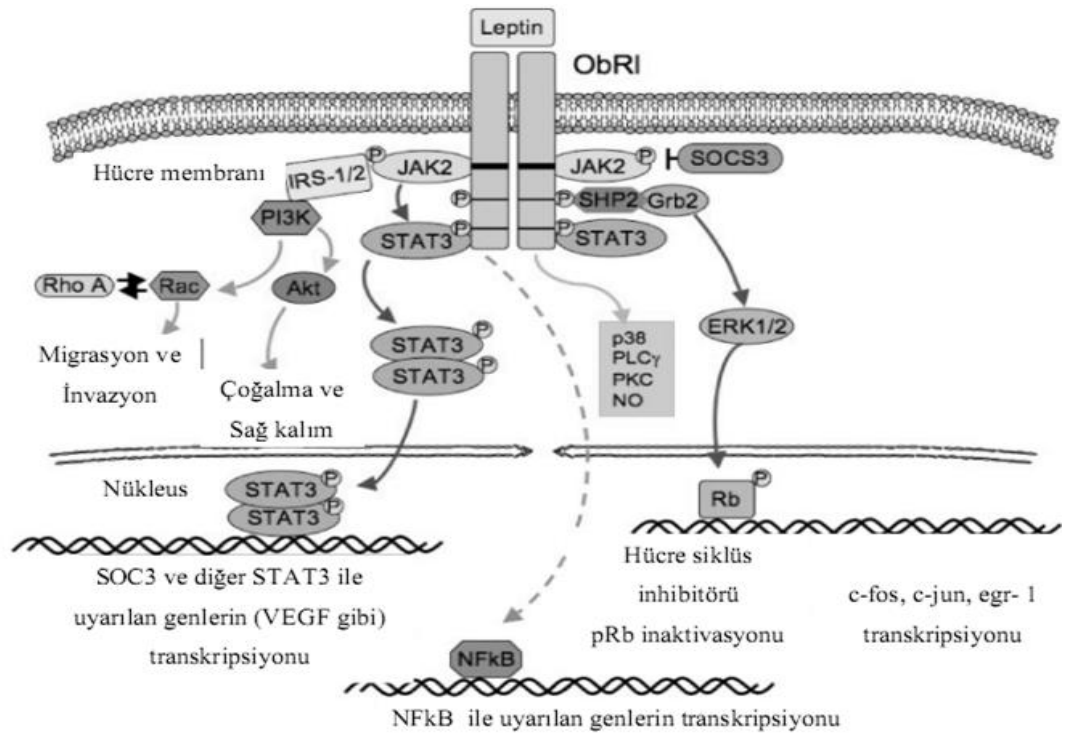


Şekil 1.7 Leptinin santral ve periferik etkilerinin şematik gösterimi (Tanju, 2006)

1.3.6 Leptin ve Kanser

Leptin reseptörleri, OB-RL (uzun reseptörler) ve OB-RS (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-RL reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta bulunurlar. Leptin reseptörünün uyarılması hücredeki bazı tümör baskılayıcı genleri ve ürünlerini inhibe ederken bazı onkogenleri de aktive etmektedir. Bu gen ürünlerinin aktivasyonu hücrede kontrolsüz proliferasyona, apoptozisin engellenmesine, invazyon ve migrasyon yeteneğinde artmaya ve sonuçta malign transformasyona neden olmaktadır (Karahanoğlu, 2009). Leptin salgılanması solid tümörlerde olduğu gibi hipoksik koşullarda artmaktadır. Hipoksi ve hipoksiyi indükleyen ajanlar leptin salgılanmasını hipoksi indükleyen faktör-1 (HIF-1) vasıtası ile arttırmaktadır. Bu etki daha çok fibroblastlar ve adipositler üzerinden olmaktadır. Leptin neoanjiyogenezi indüklemekte ve bu etkisini kısmi olarak vasküler kökenli endotel faktör (VEGF)'ü modüle ederek yapmaktadır. Bu şekilde tümör vaskülarizasyonunu sağlamaktadır. Leptin endotel proliferasyonunu artırırken *bcl-2* üzerinden etki ederek apoptozisi engellemektedir. Leptin matriks metalloproteinaz 2 ve 9 (MMPs 2, MMPs 9) gibi neovaskülarizasyonu arttıran enzimleri aktive etmektedir (Park ve ark, 2001).

Leptin endotel üzerine olan etkileri dışında normal hücrelerde, meme ve kolon kanseri gibi kanser hücrelerinde hücrel migrasyonu, mitojeniteyi arttırmaktadır. Leptin bu özelliklerini Ob-RL reseptörü vasıtası ile göstermektedir. Reseptör üç farklı mekanizma ile sinyal iletimini sağlar, JAK-2/STAT-3, Ras/ERK $1/2$ ve PI3K(fosfotidil inositol 3-kinaz)/Akt(Protein kinaz B)/GSK-3(Glikojen sentez kinaz-3). Bunlar dışında fosfolipaz-c, protein kinaz-c ve nitrik oksiti aktive eder. Leptin reseptörünün uyarılması protoonkogen olan *c-fos*, *c-jun*, *junB*, *egr-1*, *socs-3* genlerini aktive eder (Sweeney, 2002).



Şekil 1.8 Leptinin karsinogenez gelişiminde olası etki mekanizmaları (Garofalo ve ark., 2006).

Leptin, etkisini reseptörü üzerinde bulunan dört farklı bölge vasıtası ile gösterir. Bunlardan ilki JAK-2 bölgesi denilen ve reseptör uyarıldıktan sonra bir tirozin kinaz olan JAK-2'yi bağlayan bölgedir. Leptin reseptöre bağlandığında bu bölge üzerinde bulunan ve box1 denilen 31-36 no'lu aminoasit zincirlerinin arasında kalan alan aktif hale geçer ve JAK-2'yi bağlar. Bu bağlanma sonucu JAK-2 aktive olur ve hücrede sinyal iletiminden sorumlu diğer molekülleri fosforilleyerek aktif hale getirir (Karahanoğlu, 2009).

Reseptörün box 1'den sonraki kısmı sinyal iletiminin gerçekleşmesi için hayati önem taşır. Bu bölgede meydana gelen mutasyonlar sinyal iletiminde bozulmaya, leptinin etkisini yerine getirememesine ve obezite gelişmesine neden olmaktadır (Chua ve ark., 1996). Diğer bölgeler leptin reseptörünün hücre içi kısmında bulunan ve fosforillenen tirozin kalıntılarını içeren 974, 985, 1037 ve 1138. aminoasit bölgeleridir. Leptin reseptöre bağlandığında ilk olarak bir tirozin kinaz olan JAK-2 reseptör üzerindeki box-1 bölgesine bağlanarak aktive olur. Bu tirozin kinaz hem kendisini hem de reseptör üzerindeki 974, 985, 1137 ve 1138. tirozin rezüdülerini fosforiller (Hekerman ve ark., 2005). JAK-2 kendisi aktive olduğunda leptin reseptörü üzerindeki ikinci bölgeyi fosforiller bu bölgede sitoplâzmada serbest olarak reseptör komşuluğunda bulunan IRS proteinini aktive eder. IRS de PI3K'ı hücrede aktive eder ve aktive olan fosfotidil inositol 3 fosfokinaz (PIP3K) ; migrasyon, invazyon, büyüme ve çoğalma gibi birçok fonksiyondan sorumludur (Myers, 2004).

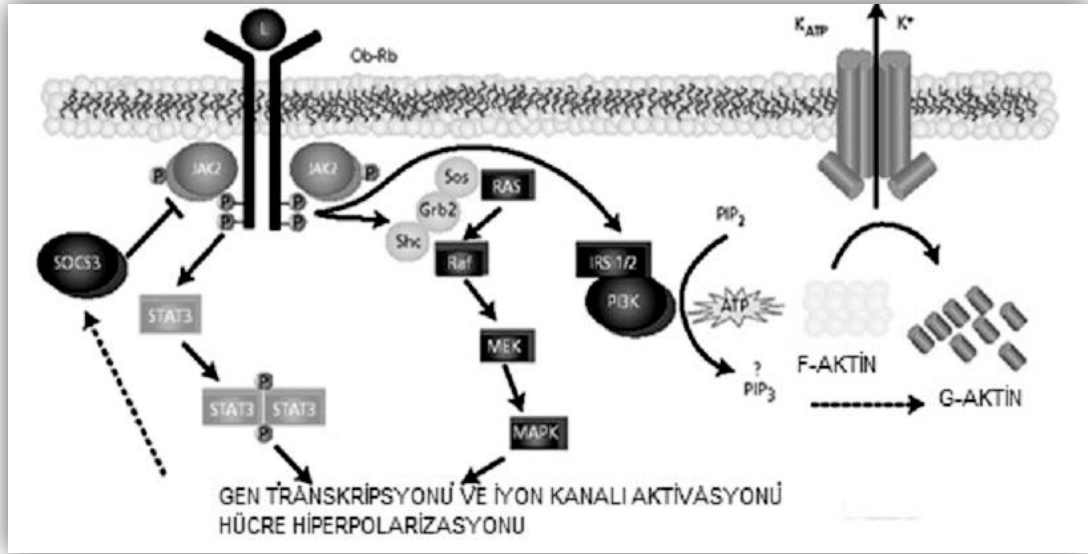
Reseptör üzerinde bulunan üçüncü bölge 985. aminoasit dizisindeki tirozin rezüdüsündeki alandır. Bu tirozin rezüdüsü JAK-2 tarafından fosforillendiğinde sh-2 (signaling proteins containing src homology 2) adı verilen ve sinyal iletiminden sorumlu bir fosfataz olan proteini kendisine bağlar. Bu bağlanma sonrası sh-2 fosforillenenek aktif hale geçer ve grb-2'yi (growth factor binding receptor) bağlar. Bu bağlanma sonucu oluşan shp-2; grb-2 kompleksi bir hücre içi iletim proteini olan ve kinaz sistemi olan ERK 1/2, MAPK, p38, p42/44 yolaklarını aktive eder (Şekil1.8). ERK sistemi retinoblastomu fosforilleyerek retinoblastomu inaktif hale getirir. Retinoblastomun inaktif olması hücre çoğalmasının kontrol basamaklarında bozulmaya neden olur. ERK 1-2 sistemi aktive olduğu zaman protoonkogenlerden *c-fos*, *c-jun*, *egr-1* i aktive eder (Şekil1.8) (Karahanoğlu, 2009).

Reseptör fonksiyonundan sorumlu dördüncü bölge reseptör üzerindeki 1138. aminoasit bölgesidir. JAK-2 reseptör üzerinde bulunan 1138. aminoasit dizisindeki tirozini fosforillediği zaman bu bölgeye STAT-3 enzimi tutunur. STAT-3 enzimi de JAK-2 tarafından fosforillenenek aktif hale gelir (Şekil 1.9). STAT-3 sistemi hücre büyümesinin önemli mediyatörlerindendir. Embriyolojik gelişim sırasında çoğalma ve farklılaşma görevleri yapmaktadır. STAT-3 aynı zamanda *c-myc*, *cyclin-d1*, *p21*, *waf1*, *Bcl-2* gibi proliferasyondan ve büyümeden sorumlu genlerini aktive etmektedir (Garofalo ve Surmacz, 2006). STAT-3 sistemi SOCS-3 (transcription of cytokine signalling-3) aktive ederek POMC sentezini artırır, AgRP (Agouti related protein)

sentezini azaltır. Bunlardan POMC iştah azaltıcı, AgRP ise iştah arttırıcı etki göstermektedir. STAT-3 sistemi leptinin iştah düzenleyici etkilerinden sorumludur. STAT-3 iletim sistemindeki bozukluklar obez bireylere neden olmaktadır. STAT-3 çekirdeğe geçerek SOCS-3 sistemini aktive eder. SOCS-3 leptin reseptörünün feedback inhibitörüdür. Bu inhibisyonu JAK-2 enzimi bloke ederek yapar. POMC iştahı azaltır, AgRP iştah arttırıcı bir peptittir ve SOCS-3 sisteminin uyarılması AgRP sentezini azaltır ve POMC sentezini arttırır bu şekilde iştah azaltılmış olur. Fakat uzun süreli leptin yüksekliklerinde SOCS-3 sistemi feedback inhibisyonla leptinin santral iştah düzenleyici etkisini bloke eder ve santral leptin direncine neden olur. Bununla beraber STAT-3 sisteminin aktivasyonu *c-fos*, *c-run*, *egr-1*, *ap-1* gibi birçok gen lokusunu aktive etmektedir. Bu genler normal hücre fonksiyonlarında, immün sistem aktivasyonu ve kanser hücrelerinin gelişimine kadar birçok etki göstermektedir (Karahanoğlu, 2009).

Reseptör  zerindeki diğer bir bölgede bulunan tirozin rez d s n n fosforillenmesi IRS'yi aktive eder IRS de PI3K'ı aktive eder. Aktive o olan PI3K PIP2'yi PIP3'e dönüştürür. Bu işlem sonrasında hücre içinde K^+ kanalları aktive olur ve hücre hiperpolarize olarak uyarılması azalır (şekil 1.9). Bu sistem daha çok santral sinir sisteminde iştah arttırıcı peptitler olan NPY ve AgRP'yi salgılayan nöronları etkileyerek bu nöronlardan iştah arttırıcı peptitlerin salgılanmasını azaltır (Karahanoğlu, 2009).

PI3K enziminin uyarılması aynı zamanda hücre migrasyonundan ve invazyonundan sorumlu sistemler olan Rac (Alfa serin/treonin-protein kinaz)/Rho-A (Ras homolog gen-A) sistemlerini aktive eder. PI3K aynı zamanda büyümeyi arttıran ve apoptozisi engelleyen sistemlerden olan Akt sistemini aktive eder (Karahanoğlu, 2009).



Şekil 1.9 Leptin sinyal iletimi (Karahanoğlu, 2009).

1.3.6.1 Leptin ve Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserli hastalarda serum adipositokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, serum leptin ve rezistin konsantrasyonlarının kolorektal kanserde önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca leptinin muhtemelen prognostik değeri klinikte faydalı olabilir. Ancak daha fazla araştırmanın yapılması gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Uslu ve ark., 2010).

Artmış plazma leptin seviyesi kolorektal kanseri riskinde 3 kat artışa neden olmaktadır (Stattin ve ark., 2004). Leptin kolon epitel hücrelerinde PI3K/ARK (Androjen reseptörü) sistemlerini aktive ederek karsinogeneze rol oynamaktadır. Leptin reseptörleri kolorektal kanser hücrelerinde belirgin şekilde eksprese edilmektedir. Leptin, kolorektal kanser hücrelerinde mitojenik özellik göstermektedir. Bu etkisini NF-kappa B ve ERK1-2 gibi sinyal iletim proteinleri ile yapmaktadır. Aynı zamanda *c-fos* genini de aktive etmektedir. Leptin vasıtası ile aktive olan NF-kappa B kolon kanser hücrelerinde apoptozisi engellemektedir. Leptin kolorektal kanser hücrelerinin invazyonunu arttırmakta bu etkiside PI3K, Rho/Rac iletim yolları ile bağlantılı olarak yapmaktadır. Leptin kolon kanser hücrelerinde cdc42, Rac1 ve Rho gibi hücrelerin invazyon ve migrasyon yeteneğinden sorumlu proteinleri aktive ederek kolon kanserinin invaziv özelliğini arttırmaktadır (Jaffe ve Schwartz, 2008).

1.3.6.2 Leptin ve Meme Kanseri

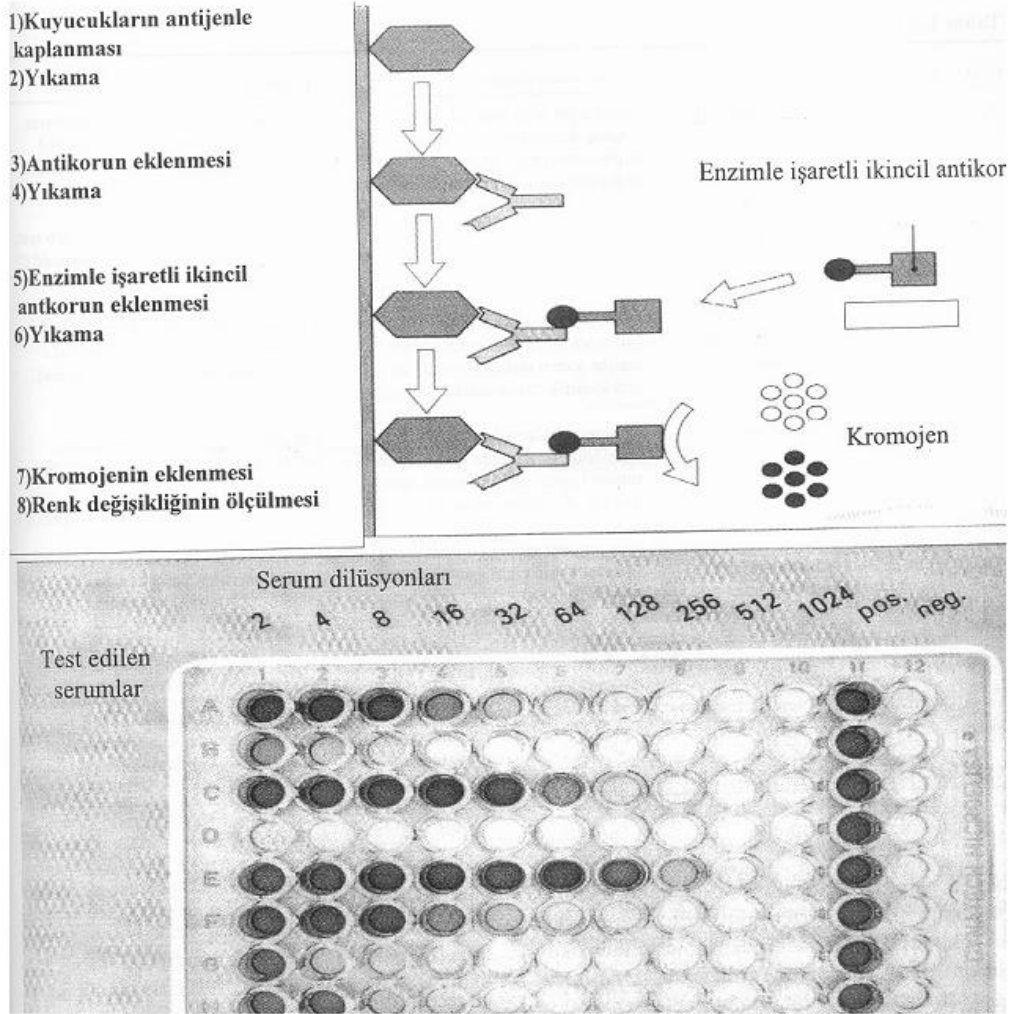
Leptin; normal meme gelişiminde etkili olması dışında, meme kanseri gelişimi üzerine de etkilidir (Hu ve ark., 2002). Leptin reseptörleri ve molekül olarak kendisi meme kanseri hücrelerinde normalden fazla eksprese edilmektedir. Leptin reseptörü az diferansiye grade 3 primer meme tümörlerinde belirgin olarak bulunmaktadır. Meme kanseri hücrelerinin % 92'sinde leptin reseptörü pozitif bulunmuştur. Uzak organ metastazı olan meme kanserlerinin % 34'ünde leptin reseptörü kuvvetli boyanmaktadır. Leptin meme kanseri hücrelerinde JAK-2/STAT-3, ERK 1/2 ve fosfolipaz-c vasıtası ile DNA sentezi ve hücre çoğalmasını sağlar. Bu ileti sistemlerinde STAT-3, MAPK sistemi meme kanseri gelişimde önemli rol oynamaktadır. Leptinle ilişkili diğer bir molekül de HIF-1'dir. Bu faktör hipoksi ile indüklenmekte ve leptin sentezinden sorumlu promotor bölgeye bağlanarak leptin sentezini arttırmaktadır. Özellikle meme kanserinde artan HIF-1 leptin sentezini bu dokuda lokal olarak arttırmakta ve leptinin neoplastik etkilerinin oluşumuna parakrin olarak katkıda bulunmaktadır (Hu ve ark., 2002).

Leptin sisteminin östrojene bağımlı meme kanserinin patogenezinde ve ilerlemesinde katkısı olduğunu gösterilmektedir. Buna karşılık, bir prospektif vaka-kontrol çalışması leptin plazma meme kanseri için bir risk faktörü olduğu hipotezini desteklememektedir. Benzer şekilde plazma leptin seviyelerinin, VKİ ve insülin ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur, ancak erken evre meme kanserinde leptinin bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle, meme kanserinde leptinin tahmini rolüne ilişkin veriler çelişkili olmuştur. Ancak, leptinin meme kanserinde prognostik bir rolü olabileceği gösterilmektedir (Artac ve ark., 2011)

1.4 Elisa Prensibi

Antijen antikör reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm tekniklere genel olarak enzim immunotest (enzyme immunoassay, EIA) denir. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) sistemleri 1960'larda radioimmunoassay yöntemlerine alternatif aranırken bulunmuştur. EIA'de kullanılan reaktiflerin uzun ömürlü olmaları, atık maddeleri ile ilgili radyasyon tehlikesi olmaması, basit testler olması ve otomatize edilebilmesi diğer tekniklere olan üstünlükleridir. Daha önemlisi laboratuvarlara çok fazla sayıda örnekle çalışma olanağı verdiği gibi analizlerin kısa sürede sonuçlanması gibi üstünlükleri de vardır (Çırak, 1999).

EIA diye isimlendirilen yöntemler, homojen ve heterojen olmak üzere iki çeşittir. Homojen tekniklerde, enzim bir hapten ile konjuge haldedir. Tekniğin esası, bu konjugatın antikor ile reaksiyona girmesi halinde enzim aktivitesinin başlamasına dayanır. Ancak bu teknikte düşük moleküler ağırlıklı maddelerin kullanılma zorunluluğu olması, pahalı ve zahmetli olması gibi dezavantajları vardır (Babacan, 1996).



Şekil 1.10 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) (Roitt ve ark., 1998).

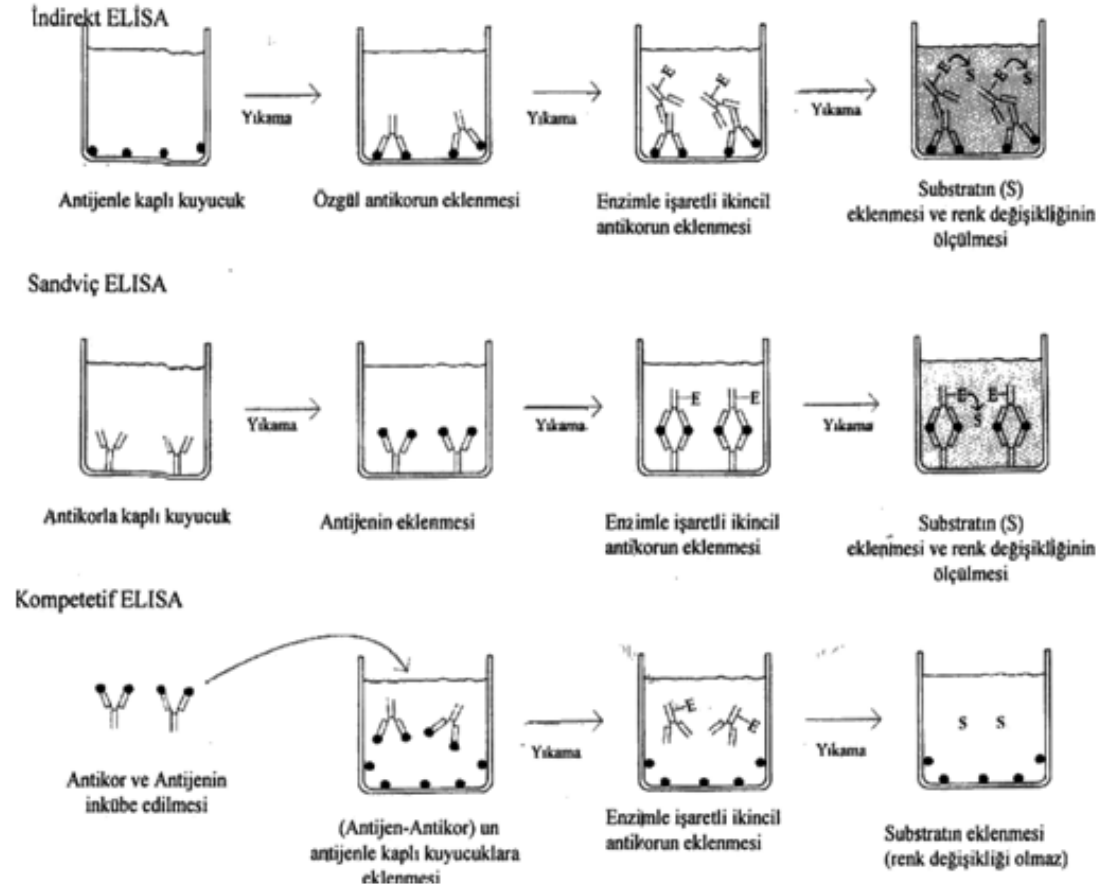
Mikrobiyolojide kullanılan enzim immunotestler heterojen yöntemlerdir. Heterojen EIA'de bağlı olan ve olmayan reaktifler birbirinden yıkama işlemi ile fiziksel olarak ayrılırlar. ELISA, heterojen EIA'e örnektir. ELISA'da bir enzimle konjuge edilmiş antikor (veya antijen), substratı ile reaksiyona girerek renkli bir ürün oluşturur (Şekil 1.10). ELISA testleri antijeni veya antikoru (sınıfa özgül antikor da olabilir) ölçmek için kullanılabilir (Babacan, 1996; Abbas ve ark., 1997).

Tablo 3. ELISA protokolleri (Coligan ve ark., 1994)

ELISA protokolü	Kullanımları	Gerekli kimyasallar	Yorumlar
İndirekt	Antikor aramada	Antijen saf veya yarı saf; antikor içeren test solüsyonu; immünize örneklerde Ig'i bağlayan enzim konjugatı	Önceden varolan spesifik antikorların kullanımına gerek duyulmaz; relatif olarak fazla miktarda antijen gerektirir.
Direkt kompetitif (yarışmacı)	Antijen aramada; çözünür antijeni saptamada	Antijen saf veya yarı saf; antijen içeren test solüsyonu; spesifik antijen için enzim-antikor konjugatı	Sadece iki basamaktan oluşan hızlı test; antijenik çapraz reaksiyonu ölçmede çok kullanışlı
Antikor-sandviç yöntemi	Antijen aramada; çözünür antijeni saptamada	Antikor yakalama (capture) (saf veya yarı saf spesifik antikor); antijen içeren test solüsyonu, antijen için spesifik enzim-antikor konjugatı	En hassas antijen testi; relatif olarak fazla miktarlarda saf veya yarı saf antikor gerektirir (antikor yakalama)
Çift antikor-sandviç yöntemi	Antikor arama	Antikor yakalama (capture) (immünize örneklerde Ig için spesifik); antijen içeren test solüsyonu, antijen için spesifik enzim-antikor konjugatı	Saflaştırılmış antijen gerektirmez; beş basamaklı relatif olarak uzun bir testtir.
Direkt hücresel yöntem	Antijen ekspresse eden hücrelerin aranmasında; hücresel antijen ekspresyonunun ölçülmesi	İlgili antijeni ekspresse eden hücreler; hücresel antijen için spesifik enzim-antikor konjugatı	Fazla miktarda taramalarda hassas bir testtir; heterojen karışık hücre gruplarında hassas değildir.
İndirekt hücresel yöntem	Hücresel antijenlere karşı oluşan antikorların aranmasında	İmmünizasyonda kullanılan hücreler, antikor içeren test solüsyonları; immünize örneklerde Ig bağlayan enzim konjugatı	Düşük miktarda ekspresse edilen hücresel antijenler için spesifik antikorları saptayamayabilir.

Genel olarak 6 farklı ELISA protokolünden bahsedilebilir (Tablo 3) (Coligan ve ark., 1994): Yarışmalı olan (kompetitif) ve olmayan ELISA testleri vardır. Yarışmalı ELISA genellikle antijen varlığını göstermek için kullanılır. Aranılan antijene özgül antikor katı faza bağlanmıştır. Enzimle işaretli antijen ve test edilecek antijen (örnek) katı fazdaki antikora aynı zamanda eklenir ve her iki antijenin de antikordaki bağlanma bölgeleri için yarışması amacıyla inkübe edilir. İnkübasyondan sonra yıkanarak bağlanmamış antijenler uzaklaştırılır ve enzimin substratı konarak inkübe edilir. Bağlanmış enzim substratla reaksiyona girerek renk oluşturur, spektrofotometrede absorbans okunur. Substratın hidroliz miktarı, örnekteki antijen miktarı ile ters orantılıdır. Yani sonuçta renk değişikliği olmazsa bu örnekte antijen varlığını gösterir (Hendry, 1992; Baron ve ark., 1994; Coligan ve ark., 1994; Gülmezoğlu ve Ergüven, 1994).

Yarışmalı (nonkompetitif) olmayan ELISA daha sık kullanılmaktadır. Yarışmalı olmayan ELISA sandviç tekniği ile antijeni saptar. Antikor, katı faza bağlanmıştır. Bunun üzerine antijen içeren örnek konur. İnkübasyon ve yıkama işleminden sonra enzimle işaretli antikor eklenir. İnkübasyon ve yıkama işleminden sonra enzimin özgül kromojenik substratı eklenir. Bağlı enzim substratla reaksiyona girerek renk değişikliğine neden olur. Bu renk değişikliği antijen varlığının kanıtıdır (Baron ve ark., 1994; Coligan ve ark., 1994).



Şekil 1.11 Çeşitli ELISA yöntemleri (Kuby,1997)

Yarışmalı olmayan ELISA antikor varlığını saptamak üzere de kullanılır. Bu yöntemde katı faza antijen bağlanmıştır. Test edilecek serum (örnek) eklenir, serumda antijene özgül antikor varsa antijen antikor kompleksi oluşur. Yıkamadan sonra enzimle işaretli antiglobulin konur. İnkübasyon ve yıkamadan sonra substrat eklenir. Özgül antikor varsa enzimle işaretli antiglobuline bağlanarak substrat hidrolize olur. Her iki yöntemde de absorbans miktarı mevcut antijen veya antikorum miktarıyla doğru orantılıdır (Beatty ve ark., 1987; Coligan ve ark., 1994; Baron ve ark., 1994).

1.4.1 Antijen Arama İçin Kullanılan Yöntemler

Direkt ELISA (sandviç yöntemi); araştırılacak antijene özgü antikor, solid faza bağlanır. Antijen araştırılacak materyal ile birlikte inkübe edilir. Üzerine enzim bağlanmış özgül antikor eklenir. İncelenmekte olan materyalde antijen varsa katı faza bağlanır. Buna, bağlanmış olan enzimli antikorun enzimi, substrat eklenince kendi substratına etkili olarak renk oluşur (Şekil 1.11).

Direkt ELISA tek basamaklı sandviç yöntemi; direkt ELISA'dan farkı, katı fazda yapışık özgül antikorun üzerine aynı anda antijen aranmakta olan materyal ile enzim bağlantılı antikor eklenir.

İndirekt ELISA; katı faza yapışmış özgül antikora daha önce bir süre inkübe edilmiş antijen aranacak materyal ve özgül antikor karışımı eklenir. Ancak bu ikinci antikorun, katı fazda yapışık antikorun elde edilmiş olduğu hayvan türünden farklı bir hayvan türünden elde edilmiş olması gerekir. Eğer incelenen materyalde uygun antijen varsa, bir yandan serbest antikora diğer yandan da katı fazdaki antikora bağlanır; eklenen enzimli antiglobulin yıkama ile gitmez. Enzime uygun kromojen substrat eklenince renk oluşur (Şekil 1.11).

Kompetitif ELISA yöntemi, katı faza yapışmış özgül antikorun üzerine antijen aranacak olan materyal eklenir. İnkübasyondan sonra, enzim bağlanmış özgül antijen, takiben substrat eklenir. İncelenen materyalde antijen varsa, katı fazdaki antikora bağlanmıştır, enzimli antijen yapışamayacağı için, yıkama ile uzaklaşır; substrat eklenince renk oluşmaz (Şekil 1.11) (Schots ve ark., 1988; Hendry,1992; Coligan ve ark., 1994; Baron ve ark., 1994; Bilgehan, 1995; Kuby,1997; Çırak, 1999).

1.4.2 Antikor Arama Amacıyla Kullanılan Yöntemler

İndirekt yöntem (katı faz sandviç yöntemi); bilinen antijenin katı faza adsorbsiyonundan sonra, antikor aranan kan serum örneği ile inkübe edilir. Antijen-antikor kompleksinin gösterilebilmesi için, enzim ile konjuge insan antiglobulini eklenir. Antikor bağlanmışsa enzimli antiglobulin de bağlanır; uygun enzim substratı eklenince renk oluşur (Şekil 1.11).

Sandviç inhibisyon yöntemi; serbest antijen örnek serum ile karıştırılıp bir süre inkübe edilir. Kan serum örneğinde antikor varsa antijene bağlanarak onu bloke edecektir. Bu karışım katı fazdaki özgül antikorun üzerine eklenir. İnkübasyondan sonra sırasıyla, enzim bağlanmış özgül antikor ve kromojen substrat eklenir. Kan serum

örneğinde antikor varsa serbest antijen ile bloke olmuş olduğundan solid fazdaki antikora bağlanmaz. Bu durumda eklenen enzimli antikor da bağlanmayacağından substrattan renk oluşmaz (Şekil 1.11).

Kompetitif ELISA yöntemi; katı faza bağlanmış antijenin üzerine önce antikor aranmakta olan kan serum örneği, takiben enzimle işaretli özgül antikor ve kromojen substrat eklenir. Kan serum örneğinde antikor varsa, enzimle işaretli antikora göre daha aktif olduğundan, yarışma sonucu solid fazdaki antijene bağlanmıştır. Enzimli antikor bağlanamayıp yıkama ile uzaklaştığı için substrat eklendiğinde renk oluşmaz (Şekil 1.11) (Schots ve ark., 1988; Hendry,1992; Coligan ve ark., 1994; Baron ve ark., 1994; Bilgehan, 1995; Kuby,1997; Çırak, 1999).

Biz de bu bilgilerden yola çıkarak kolorektal ve meme kanserli bireylerde kan leptin düzeyinin belirlenmesi, leptin seviyesinin kanserli bireylerde normal bireylere göre değişip değişmediğini, leptin düzeyinin kanserle ilişkisinin olup-olmadığını göstermek ve bu konudaki akademik literatüre katkıda bulunmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

2. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 2012-2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Araştırma Laboratuar'larında yapılmıştır. Araştırmamızda kullanılan kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Hastanesi Onkoloji Anabilim Dalı'ndaki gönüllü hasta bireylerden ve kontrol grubu olarak da gönüllü olan sağlıklı Cumhuriyet Üniversitesi hastane personeli ve akademik personelinin toplanılmıştır. Çalışma kapsamında $\alpha=0.05$; $\beta=0.20$ ($1-\beta=0.80$) ($R=1$) alındığında hasta ve kontrol grubunun her ikisinden de en az 70 bireyin çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiş olup, testin gücü $p=0.80214$ olarak hesaplanmıştır (Bu sayı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile koordinasyon sonucunda belirlenmiştir). Bu çalışmaya ait etik kurul raporu 26.06.2012 tarih ve 2012/24 karar no'lu Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

2.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri

- Human leptin enzyme immuno assay leptin kiti (BOSTER, China)
- Pro-koagülanlı vakumlu kan alma tüpleri (Hema & Tube, Türkiye)
- Pipet uçları (1000 μ l, 200 μ l, 100 μ l, 10 μ l)
- Eppendorf tüp (1.5 μ l'lik)
- Falcon tüp (15ml'lik)
- Parafilm (50×75 mm)
- Streç film
- Alüminyum folyo
- Kan taşıma çantası

2.2 Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- Hassas terazi (Dikomsan)
- pH Metre (AZ pH/MV meter)
- Vorteks (Fisons)
- Manyetik karıştırıcı (Chiltern Hotplate Magnetic Stimer HS31)
- Etüv (Jeio Tech Versiyon 5.0)
- Derin dondurucu (Arçelik 2020 MD)
- Buzdolabı (Arçelik 4263 N)

- Ayarlanabilir otomatik pipetler (IntroLab; 2-20 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl, Ecopipette; 0.5-10 µl, 20-200 µl, 100-1000 µl)
- Ayarlanabilir otomatik çoklu pipet (Discovery Comfort, 20-200 µl)
- Otoklav (Hiclave, HG-80)
- Eliza cihazı (GF-W3000 washer ve GF-W3000 Microplate Reader)
- Santrifüj (Nüvefuj 615, NF 615)

2.3 Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 5 ml venöz kan örnekleri boş vakumlu biyokimya tüplerine alınarak 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Pıhtılaşp serum oluşturmaya izin verildi. Sonra 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar Kit üreticisinin önerilerine uygun olarak ölçümler yapılıncaya kadar -20 °C’de muhafaza edildi.

2.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Hasta ve sağlıklı bireylerin fiziki ve antropometrik özelliklerini belirlemek için anket uygulaması yapılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerden elde edilen veriler kullanılarak, boy ve kilo değerlerinden bedenin uzunluğuna göre ağırlık dağılımını açıklayan Vücut Kitle İndeksi hesaplandı. Hesaplama yapılırken aşağıdaki formülden yararlanılmıştır.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (VKİ)} = (\text{Ağırlık})/(\text{Boy})^2$$

2.5 Vücut Yüzey Alanı (BSA)

Fizyoloji ve tıp alanında, vücut yüzey alanı (BSA) bir insanın vücudunun ölçülen veya hesaplanan yüzeyidir. Klinik olarak BSA, vücut ağırlığına oranla, vücut yağ oranının daha iyi bir göstergesidir (Anonim, 2013c). Doğrudan ölçüm dışında çeşitli hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan ise Du Bois formülüdür;

$$\text{BSA} = 0,007184 \times [\text{Ağırlık (kg)}]^{0,425} \times [\text{Boy(m)}]^{0,725} \text{ (Anonim, 2013 c).}$$

Çalışmamızda BSA değerleri, çalışmaya katılan gönüllülerden elde edilen veriler kullanılarak, boy ve kilo değerlerinden hesaplanarak elde edilmiştir.

2.6 Vücut Yağ Oranı

Bir kişinin vücut yağ oranı ya da vücut yağ yüzdesi, kişinin vücudunda bulunan yağ doku ağırlığının kişinin toplam ağırlığına oranıdır (ya da yüzdesidir).

İnsanın hayati fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için gerekli yağ miktarı cinsiyete göre değişir. Doğurganlık ve bazı hormonal fonksiyonlardan ötürü kadınlarda gerekli olan oran erkekler için daha yüksektir. Esansiyel yağ yüzdesi erkekler için % 3-% 5, kadınlar için % 8-% 12 arasında değişir. Bununla birlikte özellikle göğüs ve bel bölgesinde toplanan depo yağlar sebebi ile kişinin vücut yağ oranı bu değerlerin üzerinde olabilir (Anonim, 2013 d).

Sıklıkla kullanılan vücut kitle indeksinin aksine, boy ve kilodan bağımsız olarak vücut kompozisyonu hakkında bilgi veren vücut yağ oranı, kişinin sağlığı ve kondisyonunu belirlemek açısından önemli bir veridir (Anonim, 2013 d). Çalışmamızda VKİ ve yaş parametrelerinden vücut yağ yüzdesini çıkaran formülden yararlanarak bireylerin vücut yağ oranı, yüzde değer şeklinde hesaplanılmıştır.

$$\text{Vücut yağı \% (erkekler)} = [1,33 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0,236 \times \text{Yaş (yıl)}] - 20,2$$

$$\text{Vücut yağı \% (kadınlar)} = [1,21 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0,262 \times \text{Yaş (yıl)}] - 6,7 \text{ (Şahin, 2010).}$$

2.7 Yağsız Vücut Ağırlığı

Yağsız vücut ağırlığı vücut yağ oranı ile doğrudan orantılıdır. Toplam vücut ağırlığından, vücut yağ ağırlığının çıkarılması ile hesaplanır. Çalışmamızda bayan ve erkeklerin yağsız vücut ağırlığı ağırlık ve boy değerlerinden aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır.

$$\text{Yağsız Vücut Ağırlığı (Erkek)} = [1,10 \times \text{Ağırlık (kg)}] - 128 \times [\text{Ağırlık}^2 / (100 \times \text{Boy(m)})^2]$$

$$\text{Yağsız Vücut Ağırlığı (Bayan)} = [1,07 \times \text{Ağırlık (kg)}] - 148 \times (\text{Ağırlık}^2 / (100 \times \text{Boy(m)})^2) \text{ (Anonim; 2013 e)}$$

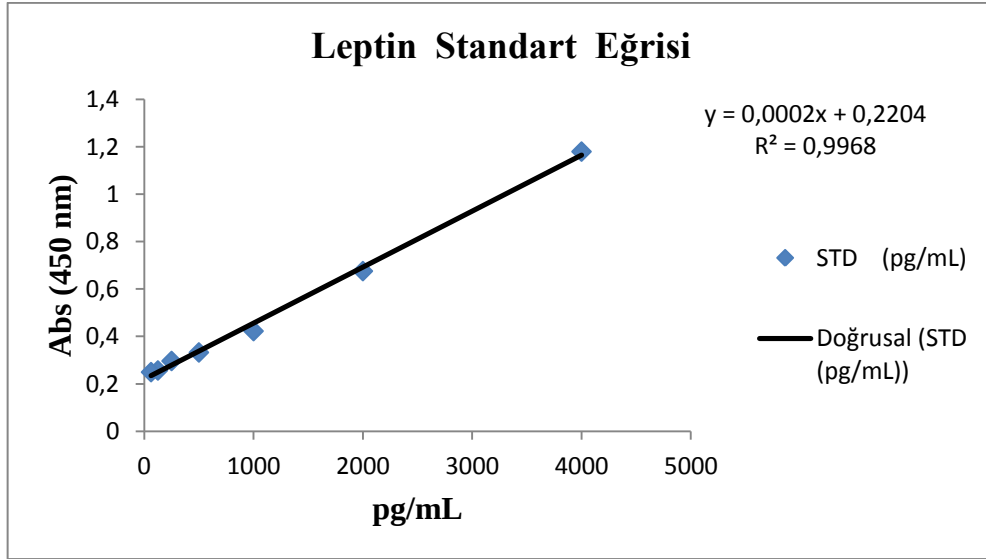
2.8 Leptin Analizi

Çalışma gününe kadar -20 °C’de saklanan numuneler çalışma günü çıkarılarak oda sıcaklığında çözülmesi sağlandı. Leptin ölçümü için numuneler Cumhuriyet Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları’nda “Human Leptin Enzyme Immuno Assay” leptin kiti prosedürüne göre hazırlandı. Daha sonra plaka, Eliza Okuma Cihazı’nda OD (Optik Yoğunluk) = 450 nm dalga boyunda okundu.

2.9 Hesaplama:

Leptin düzeyi, leptin eliza okuma cihazında OD 450 nm’de okunduktan sonra değerler Microsoft Office Excel Programı’nda standart olarak hazırlanan leptin çözeltilerinin değerlerinden oluşturulan grafik sonucunda ölçülen örneklerin leptin değerleri aşağıdaki formül ile hesaplandı;

$$\text{Leptin Düzeyi (pg/ml)} = \left(\frac{\text{OD 450nm değeri} - 0,2204}{0,0002} \right) \times \text{Seyreltme Katsayısı}$$



Şekil 2.1 Leptin standart eğrisi

Bulgular SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi); (Ver. 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde varyans analizi, Tukey Testi, Kruskal Wallis Testi, Mann Whitney-U Testi, khi-kare ve korelasyon analizi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada kolorektal ve meme kanserli hastalarda serum leptin düzeyleri araştırılmış ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu (n=71), meme kanseri (n=36) ve kolorektal kanseri (n=36) bireylerinin çalışılan değerlerin ortalaması ($\bar{X}$) ve standart sapması (SD) olarak $\bar{X} \pm SD$ şeklinde gösterilmiştir. Ölçüm sonucu elde edilen veriler ile serum leptin seviyeleri; gruplara, cinsiyete, VKİ'ye, BSA'ye ve vücut yağ oranına göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda serum leptin seviyesi ortalama 18.95 ± 14.77 (ng/ml), BSA ortalama 1.88 ± 0.18 m², VKİ ortalama 28.75 ± 5.07 kg/m², vücut yağ yüzdesi ortalama $\% 36.69 \pm 10.48$ ve yağsız vücut ağırlığı ortalama 54.69 ± 7.83 kg olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Kolorektal kanserli bireylerde serum leptin seviyesi ortalama 35.71 ± 16.27 (ng/ml), BSA ortalama 1.82 ± 0.16 m², VKİ ortalama 26.19 ± 4.77 kg/m², vücut yağ yüzdesi ortalama $\% 33.61 \pm 10.12$ ve yağsız vücut ağırlığı ortalama 53.37 ± 6.90 kg olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Meme kanserli bireylerde serum leptin seviyesi ortalama 35.74 ± 16.27 (ng/ml), BSA ortalama 1.74 ± 0.19 m², VKİ ortalama 28.86 ± 5.47 kg/m², vücut yağ yüzdesi ortalama $\% 52.25 \pm 58.32$ ve yağsız vücut ağırlığı ortalama 48.05 ± 5.40 kg olarak saptanmıştır (Tablo 5).

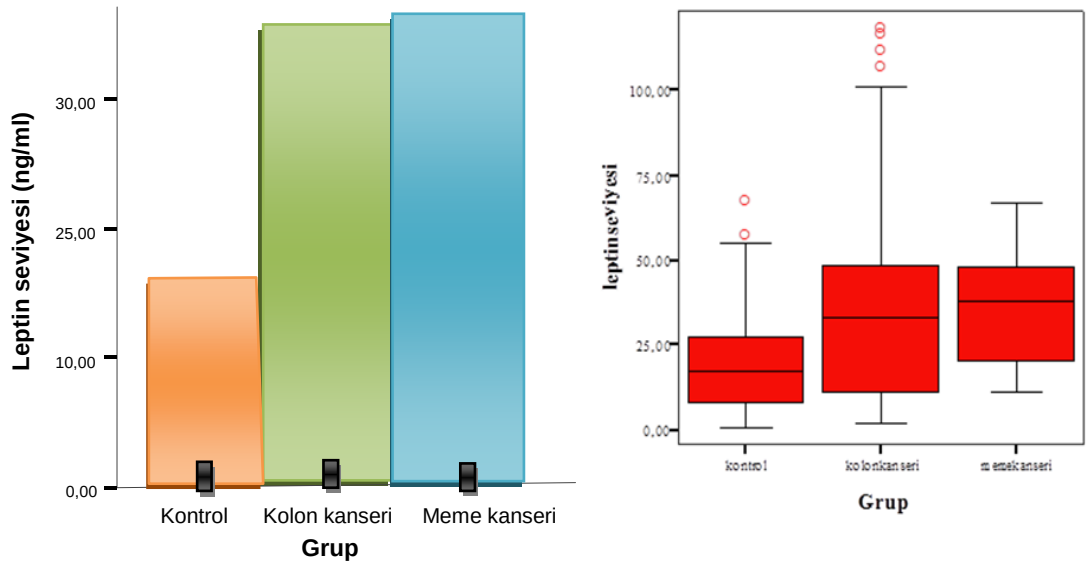
Gruplara ait serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık tablo 5'de gösterildiği gibi kontrol ve hasta grubu arasında önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Buna göre serum leptin seviyeleri kolorektal ve meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde gözlemlenmiştir. Ayrıca serum leptin düzeyi açısından hasta grupları kendi aralarında istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında gruplar arasında bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Gruplara ait VKİ değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalardaki fark istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p < 0.05$); kontrol grubu ve meme kanserli, kolorektal ve meme kanserli hastalar karşılaştırıldığında ($p > 0.05$) farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. VKİ kolorektal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Gruplara ait BSA değeri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve meme kanserli hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0.05$); kontrol grubu ve kolorektal kanserli, kolorektal ve meme kanserli hastalarda farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). BSA, meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Gruplara ait vücut yağ yüzdeleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve meme kanserli hastalar, kolorektal kanserli ve meme kanserli hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0.05$); kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Meme kanserli hastalarda vücut yağ oranı, kolorektal kanserli hastalara ve kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeyde gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Gruplara ait yağsız vücut ağırlığı karşılaştırıldığında kontrol grubu ve meme kanserli hastalar, kolorektal kanserli ve meme kanserli hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunurken ($p<0.05$); kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalar arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Meme kanserli hastalarda yağsız vücut ağırlığı, kolorektal kanserli hastalara ve kontrol grubuna oranla daha düşük düzeyde gözlemlenmiştir (Tablo 5).

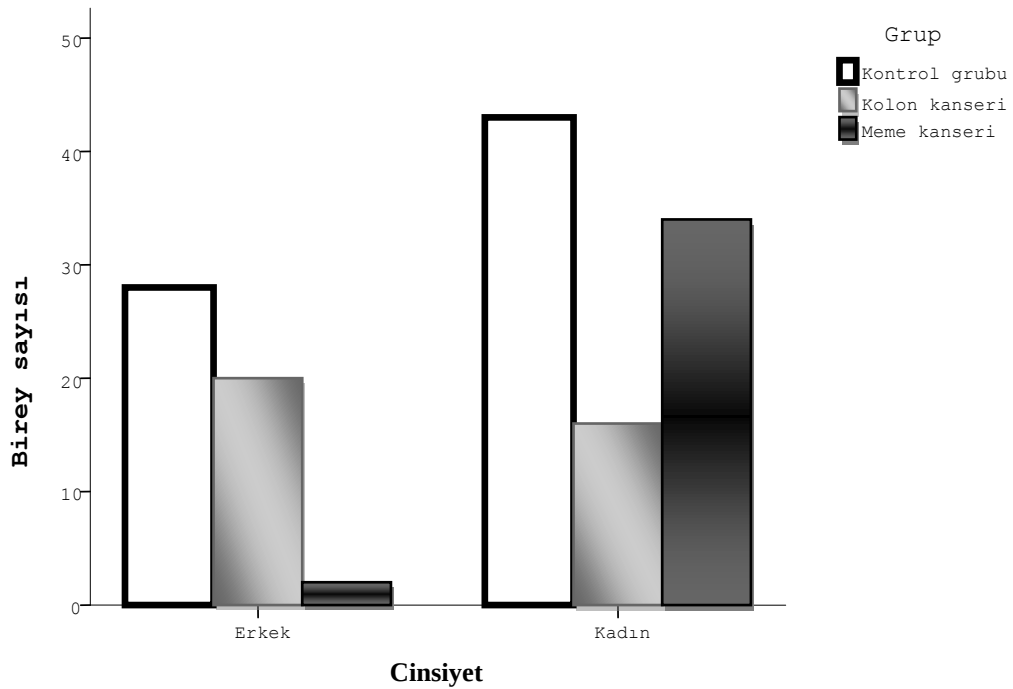


Şekil 3.1 Gruplara göre serum leptin seviyesi ortalamalarının dağılımı

Grupların cinsiyete göre dağılımını gösteren grafik Tablo 4 ve Şekil 3.2’de görülmektedir.

Tablo 4. Grupların cinsiyete göre dağılımı ve karşılaştırılması

Cinsiyet	Grup		
	Kontrol	Kolorektal Kanseri	Meme Kanseri
Erkek	28	20	2
Kadın	43	16	34



Şekil 3.2 Grupların cinsiyete göre dağılımı

Kontrol grubu ile hasta grupları arasında leptin seviyesi açısından karşılaştırıldığında hasta gruplarındaki leptin seviyesi kontrol grubundan çok yüksek çıkmıştır. Leptin, vücut yağ yüzdesi, BSA ve yağsız vücut ağırlığı arasındaki korelayon ilişkisi Tablo 6’da gösterilmiştir. Bu tabloya göre leptin ile VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı arasında korelasyon önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Leptin ile VKİ, leptin ile vücut yağ yüzdesi arasında pozitif (aynı) yönlü bir korelasyon gözlemlenirken; leptin ile yağsız vücut ağırlığı arasında ters yönlü bir ilişki gözlemlenmektedir (Tablo 6). Ayrıca VKİ ile BSA arasındaki korelasyon da pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki göstermektedir ($p<0.05$).

Her bir grupta cinsiyete göre parametreler tablo 7 ve tablo 8’de ayrı ayrı gösterilmiştir. Tablo 7’de gösterildiği gibi kontrol grubu ve hasta grubuna ait erkek bireylerin ölçülen parametreleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalarda serum leptin seviyeleri, VKİ ve BSA değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre kolorektal kanserli erkek bireylerinde serum leptin seviyesi değerleri kontrol grubu erkek bireyelerine göre daha yüksek seviyede gözlemlenirken; BSA ve VKİ seviyeleri daha düşük düzeyde gözlemlenmiştir. Vücut yağ oranı ve yağsız vücut ağırlığı ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). Ayrıca meme kanserli erkek bireyler ile kontrol grubu ve kolorektal kanserli erkek bireyler ile meme kanserli erkek bireyler arasında ölçülen serum leptin seviyeleri, VKİ, BSA, vücut yağ oranı ve yağsız vücut ağırlığı arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Tablo 8’de gösterildiği gibi kadın bireylerde leptin seviyeleri kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireyler ile kontrol grubu ve meme kanserli bireyler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Kolorektal kanserli kadın hastalarda ve meme kanserli kadın hastalarda serum leptin seviyesi kontrol grubu kadın bireyelerine oranla daha yüksek seviyede gözlemlenirken, bu iki hasta grubu kadın bireyleri arasındaki serum leptin seviyesi farkı istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$). Ayrıca kontrol grubu ve meme kanserli hasta grubu kadın bireyleri BSA ve yağsız vücut ağırlığı bakımından istatistiksel fark göstermiştir ($p<0.05$). Meme kanserli kadın bireylerde BSA ve yağsız vücut ağırlığı kontrol grubu kadın bireyelerine göre daha düşük düzeyde gözlemlenmiştir. Ancak iki hasta grubu kadın bireyleri arasında leptin seviyeleri, VKİ, BSA, vücut yağ oranı ve yağsız vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak fark gözlemlenememiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ve hasta grubunun tamamında erkek ve kadın bireyler karşılaştırıldığında leptin seviyesi, BSA, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı bakımından farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu ve hasta grubunun her ikisinde de leptin seviyesi, VKİ ve vücut yağ yüzdesi erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek düzeyde gözlemlenirken; BSA ve yağsız vücut ağırlığı kadınlara oranla erkek bireylerde daha yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 9).

Kontrol grubu ve hasta grubunun tamamındaki erkekler gruplara göre karşılaştırıldığında, leptin seviyesi, BSA, VKİ ve yağsız vücut ağırlığı açısından

farklılıklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre leptin seviyesi hasta grubu erkeklerinde daha yüksek düzeyde gözlemlenirken; BSA, VKİ ve yağsız vücut ağırlığı kontrol grubu erkeklerinde daha yüksek oranda görülmektedir (Tablo 10). Kontrol grubu ve hasta grubundaki bütün kadın bireyler gruplara göre karşılaştırıldığında ise leptin seviyesi, BSA ve yağsız vücut ağırlığı açısından farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Leptin seviyesi hasta grubunda tüm kadın bireyler ele alındığında kontrol grubu kadınlarına göre daha yüksek düzeyde gözlemlenirken; BSA ve yağsız vücut ağırlığı kontrol grubu kadın bireylerinde bütün hasta grubu kadınlarına göre daha yüksek gözlemlenilmektedir (Tablo 10).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına ait serum leptin seviyeleri, BSA, VKİ, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığının ortalama-standart sapmaları ve gruplar arası karşılaştırılması

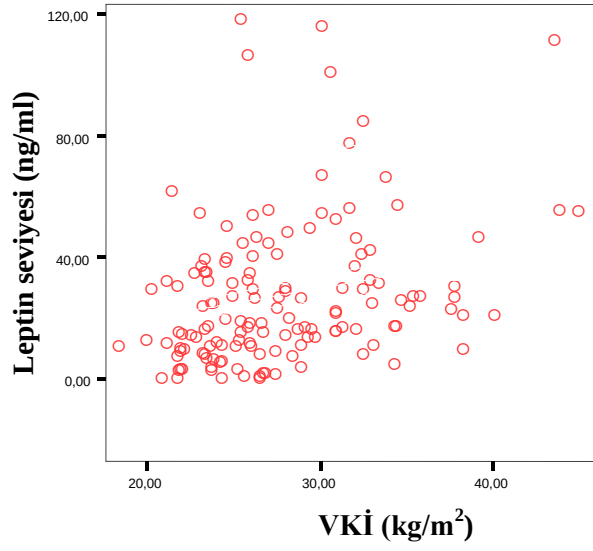
Parametreler	Leptin seviyesi (ng/ml)	VKİ (kg/m ²)	BSA (m ²)	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$
Kontrol Grubu	18.95±14.77	28.75±5.07	1.88±0.18	36.69±10.48	54.69±7.83
Kolorektal Kanseri	35.71±16.27	26.19±4.77	1.82±0.16	33.61±10.12	53.37±6.90
Sonuç	p=0.001	p=0.041	p=0.206	p=0.875	p=0.632
Kontrol Grubu	18.95±14.77	28.75±5.07	1.88±0.18	36.69±10.48	54.69±7.83
Meme Kanseri	35.74±16,27	28.86±5.47	1.74±0.19	52.25±58.32	48.05±5.40
Sonuç	p=0.001	p=0.994	p=0.001	p=0.037	p=0.001
Kolorektal Kanseri	35.71±16.27	26.19±4.77	1,82±0,16	33.61±10.12	53.37±6.90
Meme Kanseri	35.74±16.27	28.86±5.47	1.74±0.19	52.25±58.32	48.05±5.40
Sonuç	p=1.00	p=0.071	p=0.186	p=0.028	p=0.005

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, $p>0.05$ istatistiksel olarak anlamsız

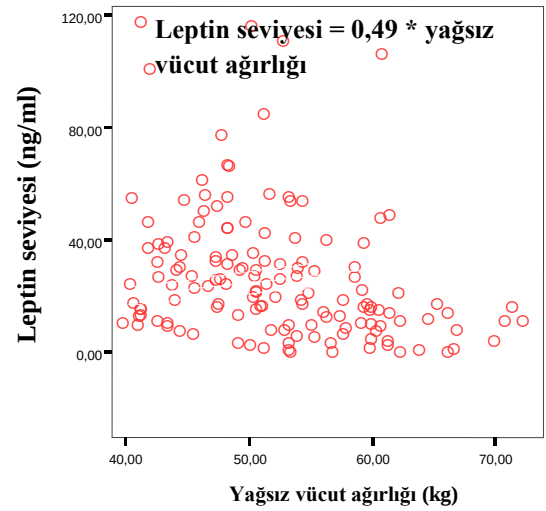
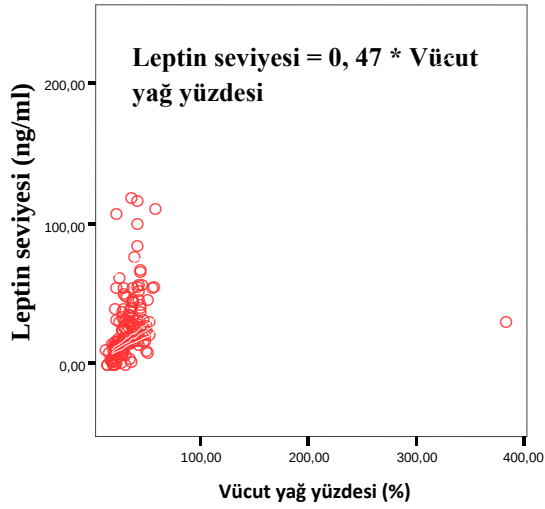
Tablo 6. Ölçülen parametrelerin birbiri ile korelasyonları

Parametreler		Leptin seviyesi (ng/ml)	BSA (m ²)	VKİ (kg/m ²)	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)
Leptin seviyesi (ng/ml)	Pearson Korelasyonu	1	- 0.160	0.339(**)	0.204(*)	-0.378(**)
	p		0.057	0.001	0.014	0.001
BSA (m ²)	Pearson Korelasyonu	-0.160	1	0.506(**)	0.017	0.887(**)
	p	0.057		0.001	0.842	0.001
VKİ(kg/m ²)	Pearson Korelasyonu	0.339(**)	0.506(**)	1	0.327(**)	0.124
	p	0.001	0.001		0.001	0.140
Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Pearson Korelasyonu	0.204(*)	0.017	0.327(**)	1	-0.141
	p	0.014	0.842	0.001		0.093
Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Pearson Korelasyonu	-0.378(**)	0.887(**)	0.124	-0.141	1
	p	0.001	0.001	0.140	0.093	

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız (**) korelasyon
0.01 düzeyinde anlamlı (*) korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı



Şekil 3.3 Leptinin VKİ ile korelasyonu



Şekil 3.4 Leptinin vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı ile korelasyonu

Tablo 7. Erkek bireylerde kontrol ve hasta gruplarının değerlendirilmesi

Cinsiyet	Parametreler	Gruplar	Birey Sayısı (n)	($\bar{X}$)	$\pm$ SD	Karşılaştırılan Gruplar	Sonuç
Erkek Bireyler	Leptin seviyesi (ng/ml)	Kontrol Grubu	28	8.56	7.91	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.010
		Kolorektal Kanseri	20	19.60	23.29	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.067
		Meme Kanseri	2	34.87	27.42	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.138
	BSA (m ²)	Kontrol Grubu	28	1.97	0.15	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.031
		Kolorektal Kanseri	20	1.88	0.10	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.228
		Meme Kanseri	2	1.86	0.09	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.648
	VKİ (kg/m ²)	Kontrol Grubu	28	27.30	4.15	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.025
		Kolorektal Kanseri	20	24.68	2.58	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.966
		Meme Kanseri	2	26.74	0.42	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.110
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Kontrol Grubu	28	27.81	6.45	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.661
		Kolorektal Kanseri	20	26.54	3.62	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.618
		Meme Kanseri	2	28.70	2.72	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.304
	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Kontrol Grubu	28	61.68	6.24	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.057
		Kolorektal Kanseri	20	58.11	4.39	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.339
		Meme Kanseri	2	57.57	3.87	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.648

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

Tablo 8. Bayan bireylerde kontrol ve hasta gruplarının değerlendirilmesi

Cinsiyet	Parametreler	Gruplar	Birey Sayısı (n)	($\bar{X}$)	$\pm$ SD	Karşılaştırılan Gruplar	Sonuç
Kadın Bireyler	Leptin seviyesi (ng/ml)	Kontrol Grubu	43	25.72	14.30	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.005
		Kolorektal Kanseri	16	55.84	40.05	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.006
		Meme Kanseri	34	35.79	15.41	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.253
	BSA (m ²)	Kontrol Grubu	43	1.81	0.16	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.071
		Kolorektal Kanseri	16	1.73	0.18	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.018
		Meme Kanseri	34	1.73	0.19	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.876
	VKİ (kg/m ²)	Kontrol Grubu	43	29.69	5.42	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.246
		Kolorektal Kanseri	16	28.07	6.14	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.473
		Meme Kanseri	34	28.98	5.60	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.582
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Kontrol Grubu	43	42.45	8.35	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 1.000
		Kolorektal Kanseri	16	42.43	8.53	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.454
		Meme Kanseri	34	53.63	59.75	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.603
	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Kontrol Grubu	43	50.13	4.81	Kontrol Grubu- Kolorektal Kanseri	p= 0.088
		Kolorektal Kanseri	16	47.44	4.38	Kontrol Grubu- Meme Kanseri	p= 0.023
		Meme Kanseri	34	47.48	4.96	Kolorektal Kanseri- Meme Kanseri	p= 0.917

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

Tablo 9. Kontrol grubu ve hasta grubunda leptin seviyesi, BSA, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığının cinsiyete göre ortalama-standart sapmaları ve karşılaştırılması

Grup	Parametreler	Cinsiyet	Birey Sayısı	$\bar{X} \pm SD$	Sonuç
Kontrol grubu	Leptin seviyesi (ng/ml)	Erkek	28	8.56 $\pm$ 7.92	p=0.001
		Kadın	43	25.72 $\pm$ 14.30	
	BSA (m ²)	Erkek	28	1.98 $\pm$ 0.16	p=0.001
		Kadın	43	1.81 $\pm$ 0.16	
	VKİ (kg/m ²)	Erkek	28	27.31 $\pm$ 4.15	p=0.040
		Kadın	43	29.69 $\pm$ 5.42	
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Erkek	28	27.82 $\pm$ 6.46	p=0.001
		Kadın	43	42.46 $\pm$ 8.36	
	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Erkek	28	61.68 $\pm$ 6.24	p=0.001
		Kadın	43	50.14 $\pm$ 4.82	
Hasta grubu	Leptin seviyesi (ng/ml)	Erkek	22	20.99 $\pm$ 23.39	p=0.002
		Kadın	50	42.21 $\pm$ 27.21	
	BSA (m ²)	Erkek	22	1.88 $\pm$ 0.10	p=0.001
		Kadın	50	1.73 $\pm$ 0.19	
	VKİ (kg/m ²)	Erkek	22	24.87 $\pm$ 2.54	p=0.004
		Kadın	50	28.70 $\pm$ 5.74	
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Erkek	22	26.74 $\pm$ 3.55	p=0.002
		Kadın	50	50.05 $\pm$ 49.55	
	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Erkek	22	58.06 $\pm$ 4.27	p=0.001
		Kadın	50	47.47 $\pm$ 4.75	

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

Tablo 10. Cinsiyete göre kontrol ve hasta gruplarında leptin seviyesi, BSA, VKİ, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığının ortalama-standart sapmaları ve gruplar arası karşılaştırılması

Cinsiyet	Parametreler	Grup	Birey Sayısı	$\bar{X} \pm SD$	Sonuç
Erkek	Leptin seviyesi (ng/ml)	Kontrol	28	8.56 $\pm$ 7.92	p=0.011
		Hasta	22	20.99 $\pm$ 23.39	
	BSA (m ²)	Kontrol	28	1.98 $\pm$ 0.16	p=0.018
		Hasta	22	1.88 $\pm$ 0.10	
	VKİ (kg/m ²)	Kontrol	28	27.31 $\pm$ 4.15	p=0.020
		Hasta	22	24.87 $\pm$ 2.54	
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Kontrol	28	27.82 $\pm$ 6.46	p=0.486
		Hasta	22	26.74 $\pm$ 3.55	
Kadın	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Kontrol	28	61.68 $\pm$ 6.24	p=0.024
		Hasta	22	58.06 $\pm$ 4.27	
	Leptin seviyesi (ng/ml)	Kontrol	43	25.72 $\pm$ 14.30	p=0.001
		Hasta	50	42.21 $\pm$ 27.21	
	BSA (m ²)	Kontrol	43	1.81 $\pm$ 0.16	p=0.032
		Hasta	50	1.73 $\pm$ 0.19	
	VKİ (kg/m ²)	Kontrol	43	29.69 $\pm$ 5.42	p=0.394
		Hasta	50	28.70 $\pm$ 5.74	
	Vücut Yağ Yüzdesi (% oran)	Kontrol	43	42.46 $\pm$ 8.36	p=0.324
		Hasta	50	50.05 $\pm$ 49.55	
	Yağsız Vücut Ağırlığı (kg)	Kontrol	43	50.14 $\pm$ 4.82	p=0.009
		Hasta	50	47.47 $\pm$ 4.75	

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, p>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Leptin başlıca yağ dokusu olmak üzere birçok dokudan salgılanan protein yapısında bir hormodur. Leptin kanda serbest ve proteinlere bağlı olarak bulunur ve serbest formu biyolojik olarak aktif olan şeklidir. Leptinin vücuttaki başlıca rolü iştahı azaltmak ve gıda alımını baskılamaktır. Bunun dışında leptinin seksüel gelişim, üreme, hematopoezis, immunité, gastrointestinal fonksiyon, sempatik aktivasyon ve iskelet sistemi üzerine etkileri de bulunmaktadır. Leptin, metabolik etkilerini reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Leptin reseptörleri uzun ve kısa reseptörler olarak başlıca 2 sınıfa ayrılırlar. Leptin, etkilerini uzun reseptörler aracılığı ile sağlamaktadır. Leptin reseptörlerinin uyarılması ile hücrelerdeki bazı tümör baskılayıcı genler inhibe olmakta, onkogenler ise aktive olmaktadır. Ayrıca salınımı hücrelerde hipoksik koşulları artırmakta ve neoangiogenezi indüklemektedir. Leptin normal hücrelerde, meme ve kolorektal kanseri gibi kanser hücrelerinde hücre migrasyonunu ve mitojeniteyi arttırmaktadır. Bu yüzden serum leptin düzeyi başlıca obezite olmak üzere çeşitli hastalıklar ve kanser ile yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda serum leptin düzeyindeki artış ile birlikte meme ve kolorektal tümör oluşum riskinin artacağı düşünülmektedir (Hu ve ark. 2002; Shin ve ark., 2007; Jaffe ve Schwartz, 2008; Uslu ve ark., 2010; Guo ve ark., 2012). Çalışmamızda meme ve kolorektal kanserli hastalarda serum leptin düzeyinin sağlıklı bireylere göre nasıl değiştiğini ve leptin seviyesinin bu kanserler üzerine etkisini gözlemlemeye çalıştık.

Leptin düzeyinin çeşitli kanserlere olan etkisini gösteren pek çok çalışma vardır. Park ve ark. (2001) leptinin, endotel proliferasyonunu arttırırken *bcl-2* üzerinden etki ederek apoptozisi engellediğini ifade etmişlerdir. Sweeney (2002) leptinin Ob-RL reseptörü aracılığı ile protoonkogen olan *c-fos*, *c-jun*, *junB*, *egr-1*, *socs-3* genlerini aktive ettiğini gözlemlemiştir. Şen ve ark. (2011) over tümörlerin erken ayırt edilmesinde leptinin diğer belirteçler ile kullanıma uygun olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber Uddin ve ark. (2011) tiroid karsinogenezinde leptinin etiyolojik bir faktör olduğunu vurgulamalarına rağmen, yaptıkları çalışmalarda tiroid kanseri ile leptin arasındaki ilişkiyi anlamlı bulamamışlardır. Pino ve ark. (2006) leptinin aromataz sentezini ve aktivitesini artırdığını, endometriyal hücrelerde çoğalmayı indüklediğini ve var olan kanserin invazyon yeteneğini artırdığını belirlemişlerdir.

Uslu ve ark. (2010), kolorektal kanserli hastalarda serum adipositokin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, serum leptin ve rezistin konsantrasyonlarının kolorektal kanserde önemli rol oynayabileceği sonucuna varılmışlardır. Stattin ve ark. (2004), artmış plazma leptin seviyesi kolorektal kanseri riskinde 3 kat artışa neden olduğunu belirlemişlerdir. Jaffe ve Schwartz (2008), çalışmalarında leptinin; kolon epitel hücrelerinde PI3K/ARK sistemlerini aktive ederek karsinogenezde rol oynadığını, NF-kappa B ve ERK1-2 gibi sinyal iletim proteinleri ile kolorektal kanseri hücrelerinde mitojenik özellik gösterdiğini ve ayrıca kolorektal kanserli hücrelerde invaziv özelliği arttırdığını gözlemlemişlerdir. Wang ve ark. (2012), leptinin; mitojenik ve anti-apoptotik sinyalleme yollarının aktivesi yoluyla çeşitli normal ve neoplastik hücre tiplerinde (örn. prostat, kolon, yumurtalık ve göğüs kanserleri, vs) proliferasyonu regüle ettiğini, uzun reseptörü aracılığı ile kolorektal kanserlerde PI3K/Akt sinyal yollarını aktive ederek apoptozisin ve proliferasyonun düzenlenmesine etki ettiğini bulmuşlardır.

Bu çalışmada serum leptin düzeyi açısından kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireyleri karşılaştırdığımızda, serum leptin düzeyinin kolorektal kanserli bireylerde önemli derecede yüksek olduğunu gözlemlendi. Leptin düzeyine direkt etkisi olan olan VKİ açısından kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireyler arasındaki fark önemli bulunmuştur. Ancak leptin seviyesi ile doğru orantılı olan VKİ değeri kanserli bireylerde düşük olmasına rağmen leptin düzeyi yüksek bulunmuştur. (Tablo 5).

BSA, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağsız ağırlığı kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireyleri karşılaştırdığımızda, bu iki grup arasında serum leptin seviyesi ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülen BSA, vücut yağ yüzdesi ve vücut yağsız ağırlığı arasında bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 5).

Serum leptin düzeyinde önemli bir ölçüt olan cinsiyet parametresine göre kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireyler arası karşılaştırılma yapıldığında erkek bireylerde serum leptin seviyeleri, BSA ve VKİ değerleri açısından farklılıklar önemli bulunmuştur. Kolorektal kanserli erkek bireylerde kontrol grubuna göre serum leptin seviyeleri yüksek bulunurken, serum leptin seviyeleri ile doğrusal orantılı bir ilişkisi olduğu düşünülen VKİ ve BSA değerleri daha düşük düzeyde gözlenmiştir (Tablo 7). Kadın bireylerde kontrol grubu ve kolorektal kanserli bireylerdeki serum leptin düzeyleri arasında önemli bir fark gözlemlenmiştir. Kolorektal kanserli kadın

bireylerde kontrol grubu kadınlarına göre serum leptin düzeyi önemli ölçüde yüksek olarak gözlemlenmiştir (Tablo 8). Bu verilerden yola çıkarak; sağlıklı bireylerde serum leptin düzeyinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayan VKİ'nin ve BSA'nın kolorektal kanserli hastalarda düşük seviyede bulunmasına rağmen, pek çok çalışmada gösterildiği gibi çalışılan iki kanser olgusunda da VKİ ve BSA parametrelerinden bağımsız olarak leptin seviyesinde artış söz konusudur (Tablo 5, 7, 8).

Kim ve ark. (2011), leptin seviyelerinin gastrointestinal kanser hastalarında düşük, ancak meme kanseri olanlarda yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Shin ve ark. (2007) leptinin jinekolojik kanserlerle ilişkisi göz önüne alındığında, etkisini östrojen reseptörü- α (ER- α) stabilize ederek yıkımını engelleyerek gösterdiğini belirlemişlerdir. Guo ve ark. (2012) anjiyogenez ajanların önlenmesinin meme kanseri tedavisinde önemli bir yeri olduğunu ve leptinin tümör anjiyogenzinde VEGF kadar güçlü olduğunu vurgulamışlardır. Hu ve ark. (2002), leptinin normal meme gelişiminde etkili olmasının yanısıra, meme kanseri gelişimi üzerine de etkili olduğunu bulmuşlardır. Yine Hu ve ark. (2002), leptin reseptörlerinin ve molekül olarak kendisinin meme kanseri hücrelerinde normalden fazla eksprese edildiğini, uzak organ metastazı olan meme kanserlerinde leptin reseptörünün kuvvetli boyandığını bulmuşlardır. Artac ve ark. (2011) plazma leptin seviyelerinin, VKİ ve insülin ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur, ancak erken evre meme kanserinde leptinin bir etkisi olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, meme kanserinde leptinin rolüne ilişkin veriler çelişkili durumdadır.

Yaptığımız çalışmada da meme kanserli bireyler ve kontrol grubu bireyleri arasında serum leptin seviyeleri karşılaştırıldığında, meme kanserli bireylerde serum leptin seviyesinin önemli ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca meme kanserli bireyler ve kontrol grubu VKİ'leri açısından bir fark olmamasına rağmen, meme kanserli bireylerde BSA'nın önemli derecede düşük ve vücut yağ yüzdesinin ise önemli derecede yüksek olması dikkat çekicidir (Tablo 5). Serum leptin düzeyinde önemli bir ölçüt olan cinsiyete göre, bu iki grup arası karşılaştırma yapıldığında, erkek bireylerde serum leptin seviyesi meme kanserli bireylerde çok daha yüksek olmasına rağmen birey sayısının yetersizliğinden istatistiksel bir fark belirlenmemiştir. Ayrıca bu iki grubun erkek bireyleri arasında diğer VKİ, BSA, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı açısından istatistiksel bir önemlilik bulunamamıştır (Tablo 7). Yine bu iki gruptaki kadın bireyler karşılaştırıldığında serum leptin seviyesi meme kanserli

hastalarda önemli derecede yüksek bulunurken, BSA ve yağsız vücut ağırlığı meme kanserlilerde daha düşük seviyededir (Tablo 8). Yapılan bu analizlerin sonuçlarından yola çıkarak meme kanserinde serum leptin seviyesi yüksek bulunmuştur.

Ayrıca kolorektal ve meme kanserli hastalar arasında bir karşılaştırma yapıldığında vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut ağırlığı haricinde leptin seviyeleri, VKİ ve BSA açısından önemli ölçüde bir farklılık görülmemiştir. Meme kanserli hasta grubunda vücut yağ yüzdesi daha fazla iken, kolorektal kanserlilerde yağsız vücut ağırlığı daha yüksektir (Tablo 5). Ayrıca bu iki grup cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında, ölçülen değerlerden, erkek ve kadın bireyler arasındaki farkların hiçbirisi önemli bulunamamıştır (Tablo 7; Tablo 8). Bu veriler kolorektal ve meme kanseri olgularının serum leptin düzeylerine aynı yönde ve eşdeğer bir etki gösterdiklerini düşünmemize yol açmıştır.

Bunların dışında kontrol grubunda ve hasta grubunun tamamında erkek ve kadın bireyler karşılaştırıldığında, her iki grupta da leptin seviyesi, VKİ ve vücut yağ yüzdesi erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek düzeyde bulunurken; BSA ve yağsız vücut ağırlığı kadınlara oranla erkek bireylerde daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Kontrol grubu ve hasta grubunun tamamındaki erkekler gruplara göre karşılaştırıldığında, leptin seviyesi hasta grubu erkeklerinde daha yüksek düzeyde bulunurken; BSA, VKİ ve yağsız vücut ağırlığı kontrol grubu erkeklerinde daha yüksek oranda görülmektedir (Tablo 10). Kontrol grubu ve hasta grubundaki bütün kadın bireyler ise gruplara göre, leptin seviyesi hasta grubunda tüm kadın bireyler ele alındığında kontrol grubu kadınlarına göre daha yüksek düzeyde bulunurken; BSA ve yağsız vücut ağırlığı kontrol grubu kadın bireylerinde bütün hasta grubu kadınlarına göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Ölçülen parametreler arasındaki korelasyona bakıldığında tüm gruplarda leptin seviyesi ile VKİ, vücut yağ yüzdesi arasında pozitif yönlü bir korelasyon gözlemlenmişken, yağsız vücut ağırlığı ve leptin seviyesi arasında negatif yönlü bir korelasyon gözlemlenmektedir (Tablo 6).

Sonuç olarak kolorektal ve meme kanserli bireylerde yüksek leptin seviyesinin kanser oluşumunda etken mi, yoksa kanser oluşumu sonucu mu olduğunu belirlemek

için daha kapsamlı biyokimyasal çalışmalarla desteklemesi gerekmektedir. Ayrıca daha geniş bir örneklem grubu ile verileri desteklemek ve ilk tanısını henüz almış vakaların serum leptin seviyeleri ölçümlerinden sonra, vaka seyrine göre serum leptin seviyeleri değişimini gözlemlemek daha doğru olacaktır.

5. KAYNAKLAR

- Abbas, K.A., Lichtman, A.H., Pober, J.S., (1997). Quantitation of antigen. In: Cellular and Molecular Immunology, 3rd edition, Philadelphia: WB Saunders Company; 59-60.
- Alemzahed, R., Lifshitz, F. (2003). Childhood obesity In: Lifshitz F(ed). Pediatric Endocrinology. 4th ed. New York: Marcel Dekker 823-858.
- Anonim (2013a). <http://thsk.gov.tr/tr/index.php/kanser-tipleri/329-kolorektal?showall>
- Anonim (2013b). <http://thsk.gov.tr/tr/index.php/kanser-tipleri/329-meme?showall>
- Anonim (2013c). http://en.wikipedia.org/wiki/Body_surface_area
- Anonim (2013d). http://tr.wikipedia.org/wiki/V%C3%BCcut_ya%C4%9F_oran%C4%B1
- Anonim (2013e). <http://www.diyet.com.tr/index.asp?actions=idealkilohesaplama>
- Arslan, P., Dönmez N., Yıldırım M., (2008). Obezite ve Kanser, Ankara.
- Artaç, M., Bozcuk, H., Kıyıcı, A., Eren, O.Ö., Boruban, C.M., Özdoğan, M., (2011). Serum leptin level and waist-to-hip ratio (WHR) predict the overall survival of metastatic breast cancer (MBC) patients treated with aromatase inhibitors (Ais). Breast Cancer DOI 10.1007/s12282-011-0322-1.
- Aslan, K., Serdar, Z., Tokullugil, H.A., (2004). Multifonksiyonel Hormon: Leptin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi;30 (2) 113-118.
- Atmaca, M., Kuloğlu, M., Tezcan, E., Üstündağ, B. (2002). Serum Leptin and Cholesterol Values in Suicide Attempters. Neuropsychobiology; 45: 124-127.
- Auwerx, J., Stads, B., (1998). Leptin. Lancet, 351, 737.
- Ayangil, H.R., Turan, C., (2007). Akut Apandisitli Çocuklarda İnflamatuvar Yanıt Leptin İlişkisi. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri.
- Babacan, F., (1996). Enfeksiyon Hastalıklarının İmmünoserolojisi. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M ed. Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri 989.
- Baron, J.E., Peterson, L.R., Finegold, S.M., (1994). Nontraditional Methods for Identification and Detection of Pathogens or Their Products. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 9th e.d. Missouri: Mosby-Year Book, 125-7.
- Barsh, G.S., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., (2000). Genetics of Body – Weight Regulation. Nature, 404: 644-6510
- Bates, S.H., Myers, M.G.J.R., (2003). The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. Trends Endocrinol Metab, 14, 447 – 452.
- Beatty, J.D., Beatty, B.G., Vlahos, W.G., (1987). Measurement of monoclonal affinity by noncompetitive immunoassay. J Immunol Methods; 100: 173-9.

- Bilgehan, H., (1995). Klinik Mikrobiyolojik Tanı, İkinci baskı. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 224-8.
- Bomfard, C.K., Kunkler, I.H. and Sheriff, S.B. (1983). Biological and pathological introduction, Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy, 243 – 252.
- Brörntorp, P. (2002). International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul.
- Chen, E., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey N.D., Culpepper, J., Moore, K.J., Breitbart, R.E., Duyk, G.M., Tepper, R.I., Morgenstern, J.P. (1996). Evidence that the Diabetes Gene Encodes The Leptin Reseptör. Identification of a Mutation in the Leptin Reseptör in Db/Db Rats. Cell, 84: 491-495.
- Christos, S., Mantzoros, M.D. (1999). The role of leptin in human obesity and disease: A Review of Current Evidence. Ann Intern Med, 130, 671.
- Chua, S.C.Jr., Chung, W.K., Wu-Peng, X.S., Zhang, Y., Liu, S.M., Tartaglia, L., Leibel, R.L. (1996). Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. Science; 271: 994-6.
- Cinaz, P. (2003). Çocuklarda leptinin önemi. Genel Tıp Dergisi, Haziran, 13 – 14.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N. (1998). A Mutation in the Human Leptin Reseptor Gene Causes Obesity and Pituitary Dysfunction. Nature, 392: 398-401.
- Coleman, D.L., Hummel K.P. (1969). Effects of Parabiosis of Normal with Genetically Diabetic Mice. Am. J. Physiol. 217: 1298-1304.
- Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Margulies, D.H., Shevach, E.M., Strober, W. (1994). Antibody Detection and Preparation. In: Current Protocols in Immunology. Vol 1., New York: John Wiley & Sons, 2.1.1-2.1.4.
- Considine, R.V., Sinha, M.K., Heinman, M.L., Kriavciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L., Caro, M.D. (1996). Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. New England J Med, 334, 292 – 295.
- Corn, P.G. ve El-Deiry, W.S. (2002). Derangement of growth and differentiation control in onkogenesis. Bioessays 1: 83-90.
- Çırak, M.Y. (1999). Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Systems. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.D., Ankara. T Klin Tıp Bilimleri; 19:242-248.
- Çiçek, H.K. (2004). Gaziantep Bölgesindeki Koroner Arter Hastalıklarında Hiperhomosisteinemi Sıklığının Geleneksel ve Yeni Risk Faktörleri ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
- Daniel, P., Denis, G., Baskin, D., Michael, W.S. (2002). Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. Nutr Rev; 60: 20–9.

- De-Silvia, A., De-Courten, M., Zimmet, P., Nicholson, G., Kotowicz, M., Pasco, J., Collier, G.R. (1998). Lifestyle factors fail to explain the variation in plasma leptin Concentration in women. *Nutrition* 14: 653-657.
- Dönmez, N., Yıldırım, M., Arslan, P. (2008). Obezite ve Kanser. Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara.
- Dursun, N. (2005). Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes Tıp Derg.* 27(4): 167–176,
- Ergün, A. (1999). Leptin (Ob Protein).Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., T. Klin. Tıp Bilimleri, 19: 130-136, Ankara.
- Fantuzzi, G., Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflamasyon, and hematopoiesis. *J of Leukoc Biol*; 68: 437–46.
- Fearnhead, H.O. (2004).Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer Biol Ther.* 3(1):21-8.
- Ferahman, M. (2006). Meme Kanserinde Güncel TNM Evrelemesi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54; s. 87 – 91.
- Flier, J.S., Flier, E.M. (1998). Obesity and the Hypothalamus, Novel Peptides for New Pathways. *Cell*; 92: 437-40.
- Fogteleo, A.J., Meinders, A.E., Pijl, L.H. (2001). Renal clearence of Endogenous Leptin in Hypertensive Humans with or without Renal Artery Stenosis. *Am. J. Physiol*; 281: E400-E404.
- Friedman, J.M. (1997) Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: (Blum WF, Kiess W & Rascher W eds.) *Leptin-the voice of adipose tissue.* Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany: 3-22.
- Futreal, P.A., Kasprzyk, A., Birney, E., Mullikin, J.C., Wooster, R., Stratton, M. (2001). Cancer and genomics. *Nature* 6822: 850-2
- Garibotto, G., Russo,R., Franceschini, R., Robaudo, C., Saffioti, S., Sofia, A., Rolandi, E., Defferrari, G., Barreca, T. (1998). Inter-organ leptin exchange in humans. *Biochem Biophys Res Commun*; 247: 2, 504-9.
- Garofalo, C., Koda, M., Cascio,S., Sulkowska, M., Kanczuga-Koda, L., Golaszewska, J., Russo, A., Sulkowski, S., Surmacz, E. (2006). Increased Expression of Leptin and the Leptin Receptor as a Marker of Breast Cancer Progression: Possible Role of Obesity-Related Stimuli. *Clin Cancer Res*; 12: 1447-1453.
- Garofalo, C., Surmacz, E. (2006). Leptin and cancer. *J Cell Physiol.* Apr.; 207 (1): 12-22
- Gergerlioğlu, H.S., Savaş, H.A., Çelik, A., Savaş, E., Yumru, M., Tarakçioğlu, M., Atmaca, M. (2006). Atypical antipsychotic usage related higher serum leptin levels and disabled lipid profiles in euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiolog*; 53(2): 108-12.

- Ghizzoni, L., Mastorakos, G. (2003). Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. *Ann N Y Acad Sci* 997: 56-63.
- Giray, B., Gürsoy, A., Hıncal, F. (1996). Kanser oluşumu, risk faktörleri ve korunma. *Sendrom, May*, 96 – 107.
- Gönül, T. (2009). Psöriasisli Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Isparta.
- Guo, S., Liu, M., Wang, G., Kouri, M. T., Gonzalez-Perez, R.R. (2012). Oncogenic Role And Therapeutic Target Of Leptin Signaling İn Breast Cancer And Cancer Stem Cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1825 207–222.
- Gülmezoğlu, E., Ergüven, S., (1994). İmmünoloji. Ankara: Hacettepe -Taş Kitapçılık, 287-9.
- Güran, T. (2009). Hipotalamik Obezite Patogenezinde Rezistin, Leptin, Solubl Leptin Reseptörü Ve İnsülin Salınım Özellikleri. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D., Lallone, R.L., Burley, S.K., Friedman, J.M. (1995). Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543–6
- Hamoudi, W.T.Y. ve Dumitrascu, D.L. (1997). Is there an association between coronary heart disease and colorectal carcinoma? Results from a pilot study. *Rom J Gastroenterol*; 6: 13-16.
- Harlow, E., Heuvel Van, Den. (1993). Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control. *Science* 262: 2050–4.
- Harvey, J. (2003). Leptin: a multifaceted hormone in the central nervous system. *Mol Neurobiol*, 28(3), 245 – 258, 2003.
- Hausberger, F.X. (1959). Parabiosis and Transplantation Experiments in Hereditarily Obese Mice. *Anatomical Record*, 130: 313-316.
- Hekerman, P., Zeidler, J., Bamberg-Lemper, S., Knobelspies, H., Lavens, D., Tavernier, J., Joost, H.G., Becker, W. (2005). Pleiotropy of leptin receptor signalling is defined by distinct roles of the intracellular tyrosines. *FEBS J.*;272(1): 109-19.
- Hendry, D.I. (1992). Identification of Viral Isolates by Enzyme Immunoassay. In: *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington: American Society for Microbiology, 2: 8.1.1-8.1.9.
- Hervey, G.R. (1958). The Effect of Lesions in Hypothalamus in Parabolic Rats. *J. Physiol.*, 145: 336-352.
- Hickey, M.S., Houmard, J.A., Considine, R.V., Tyndall, G.L., Midgette, J.B., Gavigan, K.E., Weidner, M.L., McCammon, M.R., Israel, R.G., Caro, J.F. (1997). Gender dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J. Physiol*, 35, 562 – 566.

- Ho, A. ve Dowdy, S.F. (2002). Regulation of G1 cell-cycle progression by onkogenes and tumor suppressor genes. *Current Opinion in Genetics & Development*1: 47-52
- Hu, X., Juneja, S.C., Maihle, N.J., Cleary, M.P. (2002). Leptin - A growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst.* 94 (22): 1704-171.
- İrfan, A. (1999). Kronik Myeloproliferatif Hastalıklarda Serum Leptin Düzeyinin Araştırılması. T.C. Genelkurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Tez no: 88509, Ankara.
- Jaffe, T., Schwartz, B. (2008). Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int. J. Cancer*: 123: 2543–2556.
- Karahanoglu, E., (2009). Endometriyum Kanseri Olgularında Plazma Leptin Seviyesi ve Prognostik Değişkenlerle Olan İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara.
- Keçetepen, L.O., Dursun, N. (2006). Egzersizin Leptin Düzeyleri Üzerine Etkisi, Leptinin Solunum ve Kardiyovasküler Parametreler İle İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 15(1):1-7.
- Kennedy, G.C. (1953). The Role of Depot Fat In the Hypothalamic Control of Food Intake in the Rat. *Proceedings of The Royal Society*, 140: 578-592.
- Keys, A., Fidanza, F., Karhonen, M.J., Kimura, N., Taylor, H.L. (1992). Incidence of relative weight and obesity.
- Kim, H.J., Kim, H.J., Yun, J., Kim, K.H., Kim, S.H., Lee, S.C., Bae, S.B., Kim, C.K., Lee, N.S., Lee, K.T., Park, S.K., Won, J.H., Park, H.S., Hong, D.S. (2011). Pathophysiological Role of Hormones and Cytokines in Cancer Cachexia. *J Korean Med Sci*; 27: 128-134.
- Kimura, K., Tsuda, K., Baba, A., Kawabe, T., Boh-oka, S., Iwata, M., Moriwaki, C., Hano, T., Nishio, I. (2004). Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 273: 745–749,
- Kocabaş, R. (2003). Tip 2 Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Serum Leptin Düzeyleri, Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
- Kolaczynski, J.W., Nyce, M.R., Considine, R.V., Boden, G., Nolan, J.J., Henry, R., Mudaliar, S.R., Olefsky, J., Caro, J.F. (1996). Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes.* 45; 699-700.
- Kopelman P.G., Stock, M.J. (1998). *Klinik Obezite*. Blackwell Science, Tekin yayınevi, Ankara, s.120–556,
- Kopelman, P.G., Dunitz, M. (2003). *Obezite ve ilişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1.Baskı, And Yayıncılık, İstanbul.
- Kopnin, B.P. (2000). Targets of onkogenes and tumor suppressors: Key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 1: 2-27.

- Kuby, J., (1997). Antigen-Antibody Interactions. In: Immunology. New York: WH Freeman and Company, 156-8.
- Lee, G.H., Proenca, R., Montez, J.M., Carrol, K.M., Darvishzadeh, J.G., Lee, J.I., Friedman, J.M. (1996). Abnormal Splicing of the Leptin Receptor in Diabetic Mice Nature; 379: 632-35.
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrao, A.B., Cizza, G., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Chrousos, G.P., Karp, B., Allen, C., Flier, J.S., Gold, P.W. (1997). Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med; 3:5, 575-9.
- Lustig, R.H. (2001). The neuroendocrinology of childhood obesity. Pediatr Clin North Am 48:909-930.
- Mantzoros, C.S. (1999). The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med 130:671-680.
- Meier, U., Gressner, A.M. (2004). Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem; 50: 1511-25.
- Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P. (1997). Congenital Leptin Deficiency is Associated with Severe Early-Onset Obesity in Humans. Nature, 387: 903-908.
- Monteleone P., Diliato A., Castado E., Maj, M. (2004). Leptin functioning in eating disorders. CNS Spectr, 9(7), 523 – 529.
- Moore, L.L., Bradlee, M.L., Singer, M.R., Splansky, G.L., Proctor, M.H., Ellison, R.C. (2004). BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. Int J Obes Relat Metab Disord; 28(4):559-67
- Myers, M.G. (2004). Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. Recent Prog Horm Res.; 59: 287-304. Review.
- Nagy, T.R., Gower, B.A., Shewchuk, R.M., Goran, M.I. (1997). Serum leptin and energy expenditure in children. J Clin Endocrinol Metab 82: 4149-4153.
- Narin F., Atabek M.E., Karakukcu M., Narin N., Kurtoglu S., Gumus H., Çoksevim B., Erez R. (2005). The association of plasma homocysteine levels with serum leptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity. Ann Saudi Med. 25(3): 209–214,
- Noyan, A. (2005). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 15. Baskı. Meteksan, Ankara.
- Ohtsubo, M., Theodoras, A., Schumacher, J., Roberts, J., Pagano, M. (1995). Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition. Mol Cell Biol 15: 2612–24.
- Onat, T., Emek, K., Sözmén, E.Y. (2002). İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık 569-75.
- Otake, S., Takeda, H., Suzuki, Y., Fukui, T., Watanabe, S., Ishihama, K., Saito, T., Togashi, H., Nakamura, T., Matsuzawa, Y., Kawata, S. (2005). Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma:

- Evidence for Participation of Insulin Resistance. *Clinical Cancer Research*; 15;11(10):3642-6.
- Öncül, M. (2006). Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Leptin, Oksidatif Stresin Önemi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı. Proje No: T-703/30062005, Uzmanlık Tezi, İstanbul
- Örnek, Z. (2008). 5-15 Yaş grubu Obez Çocuklarda Leptin Reseptör Gln223Arg Gen Polimorfizmi ve Kan Leptin Düzeylerinin Metabolik Sendrom Ölçütleri İle İlişkisi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak.
- Özata, M. (2003). Obezite Tanı ve Tedavisi. Gata Basımevi; 1-9. Ankara.
- Özbek, S. (2004). Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Prenatal ve Postnatal Dokularında Leptin Ekspresyonu. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Tez No: 22, Isparta.
- Park, H.Y., Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim HS. (2001). Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med*. Jun 30; 33(2): 95-102.
- Pediconi, N., Ianari, A., Costanzo, A., Belloni, L., Gallo, R., Cimino, L., Porcellini, A., Screpanti, I., Balsano, C., Alesse, E., Gulino, A., Levrero, M. (2003). Differential regulation of E2F1 apoptotic target genes in response to DNA damage. *Nat Cell Biol*. 6: 552-8.
- Pino, A.M., Rodriguez, J.M, Rios, S., Astudillo, P., Leiva, L., Seitz, G., Fernandez, M., Rodriguez, J.P. (2006). Aromatase activity of human mesenchymal stem cells is stimulated by early differentiation, vitamin D and leptin. *J Endocrinol.*; 19:715-25
- Pucci, B. ve Giordano, A. (1999). Cell cycle and cancer. *Clin Ter*. 2: 135-41.
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., (1998). Immunological Techniques. In: Immunology, 5th edition, Mosby, London: 386.
- Ruige, J.B., Dekker, J.M., Blum, W.F., Stehouwer, C.D., Nijpels, G., Mooy, J., Kostanse, P., Bouter, L., Heine, R.J., (1999) Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 22: 1097-1104.
- Schots, A., Van der Leede, B.J., De Jong, E., Egberts, E., (1988). A method for the determination of antibody affinity using a direct ELISA. *J Immunol Methods*; 109: 225-33.
- Schrauwen, P., Van Marken Lichtenbelt, W.D., Westerterp, K.R., Sans, W.H.M., (1997): Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism*, 46: 420-4.
- Schwartz, M.W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E.J., Porte, D. (1996). Cerebrospinal Fluid Leptin Levels Relationship to Plasma Levels and to Adiposity in Humans. *Nat. Med*; 589-93.

- Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. (2001). The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill; 613-74.
- Shin, J.H., Hur, J.Y., Seo, H.S., Jeong, Y.A., Lee, J.K., Oh, M.J., Kim, T., Saw H.S., Kim, S.H. (2007) The ratio of estrogen receptor alpha to estrogen receptor beta in adipose tissue is associated with leptin production and obesity. Steroids.; 72: 592-9.
- Spitzweg, C., Heufelder, A.E. (1997). More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. Eur J Endocrinol;136:590–1.
- Stattin, P., Lukanova, A., Biessy, C., Söderberg, S., Palmqvist, R., Kaaks, R., Olsson, T., Jellum, E. (2004). Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? Int J Cancer; 109(1):149-52
- Stewart, A.L., Brook, R.H. (1983). Effects of being overweight. Am J Publ Helth, s. 73: 171-178.
- Strobel, A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg, A.D. (1998). A Leptin Missense Mutation Associated with Hypogonadism and Morbid Obesity. Nature Genetics 18: 213-215.
- Sweeney, G. (2002) Leptin signalling. Cell Signal.;14(8): 655-63.
- Şahin, D.S. (2010). Hiperlipidemik Tedavi Almayan Obez Olgularda Leptin Geni Promoter Bölge Polimorfizmi ve Lipit Parametreleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Vet) Ana Bilim Dalı. Hatay.
- Şarbat, G., Demirkol, M. (1999). Obezite. Ed: Ekşi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 441-50.
- Şen, S., Kuru, O., Akbayır, Ö., Oğuz, H., Yasasever, V., Berkman, S. (2011). Determination of serum CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA-15-3 and IL-6 levels for malignancy prediction in adnexal masses. J Turkish-German Gynecol Assoc; 12: 214-9
- Şengül, C.B., Şengül, C., Okay, T., Dilbaz, N. (2004). Leptin ve psikiyatrik bozukluklar. Anadolu Psikiyatri Dergisi;5: 27–44.
- Tanju, İ.A. (2006). Çocukluk Çağı Astimi Klinik Şiddeti İle Serum Leptin Seviyesi Arasındaki İlişki. T.C.Genelkurmay Başkanlığı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Servis Şefliği. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Tartaglia, L.A., Dembski, M., Weng, W., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R. (1995) Identification and Expression, Cloning of a Leptin Receptor Ob-R. Cell; 83: 1263-71.
- Taş, M., Erdoğan, D. (2007). Leptin Ve Leptin Reseptörünün Stres Koşullarında Tiroit Bezindeki dağılımlarının İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. Gazi

Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara.

- Thompson, D.B., Matsuoka, N., Ogawa, Y., Hosoda, K., Matsuda, J., Masuzaki, H., Miyawaki, T., Azuma, N., Natsui, K., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Nishi, S., Nakao, K. (1997). Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 40: 1204–1210.
- Tritos, N.A., Mantzoros, C.S. (1997). Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 40: 1371-1379.
- Uddin, S., Hussain, A.R., Siraj, A.K., Khan, O S., Bavi, P.P., Al-Kuraya, K.S. (2011). Role Of Leptin And Its Receptors In The Pathogenesis Of Thyroid Cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 4 (7): 637-643.
- Uslu, S., Erkasap, S., Özçelik, E., Kara, M., Erkasap, N. (2010). Serum adipocytokine levels in patients with colorectal cancer. *Dicle Medical Journal, Cilt / Vol 37, No 4*, 321-325.
- Van Itallie, T.B. (1985). Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med*, s. 103: 983-988.
- Van Marken Lichtenbelt, W.D., Daanen, H.A. (2003). Cold-induced metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6: 469-475.
- Venner, A.A., Lyon, M.E., Doyle-Baker, P.K. (2006). Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clin Biochem.* ; 39(11):1047-1056.
- Wadden, A.T., Stunkard, J.A. (2003). *Obezite Tedavi El Kitabı Türkçe*, 1. Baskı, And Yayıncılık, İstanbul.
- Wang, D., Chen, J., Chen, H., Duan, Z., Xu, Q., Wei, M., Wang, L., Zhong, M. (2012). Leptin Regulates Proliferation And Apoptosis Of Colorectal Carcinoma Through PI3K/Akt/mTOR Signalling Pathway.
- Wang, M.Y., Zhou, Y.T., Newgard, G.B., Unger, R.H. (1996). A novel leptin receptor isoform in rat. *FEBS Lett*, 392, 87 – 90.
- Weinberg, R.A. (1995). The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell* 81: 323–30.
- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO. consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. (Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NUT/NCD/98: 1).
- Williams, G.M. (1992). DNA reactive and epigenetic carcinogens. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 44: 457–64.
- Williams, G.M. (2001). Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology*; 14:166 (1-2):3-10.
- Yatman, M., (2006). Gestasyonel Diyabetik Gebelerde Doğum Ağırlığı Üzerinde Maternal Kan ve Umbilikal Kord Kanı Leptin ve İnsülin Düzeyleri Arasındaki

İlişki. Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa.

Yılmaz, C. (1999). Obeziteye giriş. Obezite ve Tedavisi. (Ed: C Yılmaz) Mert Matbaacılık Sanatları Ltd, İstanbul, 1-19.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. Nature; 372: 425-432.

Zimmet, P.Z., Florkowski, C.M., Collier, G.R., , Livesey, J.H., Espiner, E.A., Donald, R.A. (1996). Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. Clin Endocrinol; 45: 769- 73.

6. EKLER

EK-1: Cumhuriyet Üniversitesi Etik Kurul Raporu

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Kolonorektal ve Meme Kanseri Hastalarında Serum Leptin Düzeyi ve Leptin Gen Mutasyonu		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Şeker Dağ / Yavuz Yıldır YL öğrencisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyoloji Bölümü		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Yüksek lisans tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

ASLININ AYNIĞIDIR

26

46

56

66

76

86

96

106

116

126

136

146

156

166

176

186

196

206

216

226

236

246

256

266

276

286

296

306

316

326

336

346

356

366

376

386

396

406

416

426

436

446

456

466

476

486

496

506

516

526

536

546

556

566

576

586

596

606

616

626

636

646

656

666

676

686

696

706

716

726

736

746

756

766

776

786

796

806

816

826

836

846

856

866

876

886

896

906

916

926

936

946

956

966

976

986

996

1006

1016

1026

1036

1046

1056

1066

1076

1086

1096

1106

1116

1126

1136

1146

1156

1166

1176

1186

1196

1206

1216

1226

1236

1246

1256

1266

1276

1286

1296

1306

1316

1326

1336

1346

1356

1366

1376

1386

1396

1406

1416

1426

1436

1446

1456

1466

1476

1486

1496

1506

1516

1526

1536

1546

1556

1566

1576

1586

1596

1606

1616

1626

1636

1646

1656

1666

1676

1686

1696

1706

1716

1726

1736

1746

1756

1766

1776

1786

1796

1806

1816

1826

1836

1846

1856

1866

1876

1886

1896

1906

1916

1926

1936

1946

1956

1966

1976

1986

1996

2006

2016

2026

2036

2046

2056

2066

2076

2086

2096

2106

2116

2126

2136

2146

2156

2166

2176

2186

2196

2206

2216

2226

2236

2246

2256

2266

2276

2286

2296

2306

2316

2326

2336

2346

2356

2366

2376

2386

2396

2406

2416

2426

2436

2446

2456

2466

2476

2486

2496

2506

2516

2526

2536

2546

2556

2566

2576

2586

2596

2606

2616

2626

2636

2646

2656

2666

2676

2686

2696

2706

2716

2726

2736

2746

2756

2766

2776

2786

2796

2806

2816

2826

2836

2846

2856

2866

2876

2886

2896

2906

2916

2926

2936

2946

2956

2966

2976

2986

2996

3006

3016

3026

3036

3046

3056

3066

3076

3086

3096

3106

3116

3126

3136

3146

3156

3166

3176

3186

3196

3206

3216

3226

3236

3246

3256

3266

3276

3286

3296

3306

3316

3326

3336

3346

3356

3366

3376

3386

3396

3406

3416

3426

3436

3446

3456

3466

3476

3486

3496

3506

3516

3526

3536

3546

3556

3566

3576

3586

3596

3606

3616

3626

3636

3646

3656

3666

3676

3686

3696

3706

3716

3726

3736

3746

3756

3766

3776

3786

3796

3806

3816

3826

3836

3846

3856

3866

3876

3886

3896

3906

3916

3926

3936

3946

3956

3966

3976

3986

3996

4006

4016

4026

4036

4046

4056

4066

4076

4086

4096

4106

4116

4126

4136

4146

4156

4166

4176

4186

4196

4206

4216

4226

4236

4246

4256

4266

4276

4286

4296

4306

4316

4326

4336

4346

4356

4366

4376

4386

4396

4406

4416

4426

4436

4446

4456

4466

4476

4486

4496

4506

4516

4526

4536

4546

4556

4566

4576

4586

4596

4606

4616

4626

4636

4646

4656

4666

4676

4686

4696

4706

4716

4726

4736

4746

4756

4766

4776

4786

4796

4806

4816

4826

4836

4846

4856

4866

4876

4886

4896

4906

4916

4926

4936

4946

4956

4966

4976

4986

4996

5006

5016

5026

5036

5046

5056

5066

5076

5086

5096

5106

5116

5126

5136

5146

5156

5166

5176

5186

5196

5206

5216

5226

5236

5246

5256

5266

5276

5286

5296

5306

5316

5326

5336

5346

5356

5366

5376

5386

5396

5406

5416

5426

5436

5446

5456

5466

5476

5486

5496

5506

5516

5526

5536

5546

5556

5566

5576

5586

5596

5606

5616

5626

5636

5646

5656

5666

5676

5686

5696

5706

5716

5726

5736

5746

5756

5766

5776

5786

5796

5806

5816

5826

5836

5846

5856

5866

5876

5886

5896

5906

5916

5926

5936

5946

5956

5966

5976

5986

5996

6006

6016

6026

6036

6046

6056

6066

6076

6086

6096

6106

6116

6126

6136

6146

6156

6166

6176

6186

6196

6206

6216

6226

6236

6246

6256

6266

6276

6286

6296

6306

6316

6326

6336

6346

6356

6366

6376

6386

6396

6406

6416

6426

6436

6446

6456

6466

6476

6486

6496

6506

6516

6526

6536

6546

6556

6566

6576

6586

6596

6606

6616

6626

6636

6646

6656

6666

6676

6686

6696

6706

6716

6726

6736

6746

6756

6766

6776

6786

6796

6806

6816

6826

6836

6846

6856

6866

6876

6886

6896

6906

6916

6926

6936

6946

6956

6966

6976

6986

6996

7006

7016

7026

7036

7046

7056

7066

7076

7086

7096

7106

7116

7126

7136

7146

7156

7166

7176

7186

7196

7206

7216

7226

7236

7246

7256

7266

7276

7286

7296

7306

7316

7326

7336

7346

7356

7366

7376

7386

7396

7406

7416

7426

7436

7446

7456

7466

7476

7486

7496

7506

7516

7526

7536

7546

7556

7566

7576

7586

7596

7606

7616

7626

7636

7646

7656

7666

7676

7686

7696

7706

7716

7726

7736

7746

7756

7766

7776

7786

7796

7806

7816

7826

7836

7846

7856

7866

7876

7886

7896

7906

7916

7926

7936

7946

7956

7966

7976

7986

7996

8006

8016

8026

8036

8046

8056

8066

8076

8086

8096

8106

8116

8126

8136

8146

8156

8166

8176

8186

8196

8206

8216

8226

8236

8246

8256

8266

8276

8286

8296

8306

8316

8326

8336

8346

8356

8366

8376

8386

8396

8406

8416

8426

8436

8446

8456

8466

8476

8486

8496

8506

8516

8526

8536

8546

8556

8566

8576

8586

8596

8606

8616

8626

8636

8646

8656

8666

8676

8686

8696

8706

8716

8726

8736

8746

8756

8766

8776

8786

8796

8806

8816

8826

8836

8846

8856

8866

8876

8886

8896

8906

8916

8926

8936

8946

8956

8966

8976

8986

8996

9006

9016

9026

9036

9046

9056

9066

9076

9086

9096

9106

9116

9126

9136

9146

9156

9166

9176

9186

9196

9206

9216

9226

9236

9246

9256

9266

9276

9286

9296

9306

9316

9326

9336

9346

9356

9366

9376

9386

9396

9406

9416

9426

9436

9446

9456

9466

9476

9486

9496

9506

9516

9526

9536

9546

9556

9566

9576

9586

9596

9606

9616

9626

9636

9646

9656

9666

9676

9686

9696

9706

9716

9726

9736

9746

9756

9766

9776

9786

9796

9806

9816

9826

9836

9846

9856

9866

9876

9886

9896

9906

9916

9926

9936

9946

9956

9966

9976

9986

9996

10006

EK-2: Kan Donörü Anket Bilgisi

AD/SOYAD:	PROTOKOL NO :	DOSYA NO:
CİNSİYET:	DOĞUM YERİ:	YILI:
YAŞADIĞI SÜRE:		
ŞİMDİKİ YAŞADIĞI YER:	YAŞADIĞI SÜRE:	
ÇALIŞTIĞI İŞLER VE SÜRESİ:	EN SON İŞİ VE	
SÜRESİ:		
TELEFON/E-MAIL:		
TANI:	TANI TARİHİ:	
BOY(cm):		
KİLOGRAM:		
BSA (m ²):		
VKİ(kg/m ²):		
VÜCUT YAĞ ORANI (%):		
YAĞSIZ VÜCUT AĞILIĞI (kg):		
BESLENME ALIŞKANLIKLARI		
ET	HİÇ YEMEM ...AYDA....DEFA	HAFTA.....DEFA
.....HERGÜN		
MANGAL	HİÇ YEMEM ...AYDA....DEFA	HAFTA.....DEFA
.....HERGÜN		
SEBZE	HİÇ YEMEM ...AYDA....DEFA	HAFTA.....DEFA
.....HERGÜN		
MEYVE	HİÇ YEMEM ...AYDA....DEFA	HAFTA.....DEFA
.....HERGÜN		
TUZ TÜKETİMİ	AZ	ORTA ÇOK
ALDIĞI TEDAVİLER	CERRAHİ	VAR YOK✓
	RADYOTERAPİ	VAR YOK✓
	KEMOTERAPİ	VAR YOK✓
	KRT	VAR YOK✓

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Yavuz YILDIR
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 02.06.1986
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Biyoloji Bölümü
E-posta Adresi	yavuz5886@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Cumhuriyet Anadolu Lisesi, Sivas
Tezsiz Yüksek Lisans	Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü, 2005-2010
Tezli Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Genel Biyoloji Anabilim Dalı, 2010-2013