

Funda KOSOVA
Zeki ARI

Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Anabilim Dalı,
Manisa, TÜRKİYE

Adipositokinler ve Meme Kanseri

Kadın olmanın en büyük dezavantajlarından birinin meme kanseri olduğu söylenebilir. Kadın memesi lezyonları, erkeklere oranla çok daha sık görülmektedir. Adipositokinler son yıllarda tıbbın ve özellikle de klinik biyokimyanın en ilgi çekici konuları haline gelmiştir. Adipositokinler; doksanlı yılların başlarında, ailenin ilk üyesi olan "leptin" in tanımlanması ile keşfedilen bir grup adipoz doku kaynaklı hormonlardır. Adipoz doku yeterince tanınmadan önce sadece bir enerji deposu, mekanik bariyer ve bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda meme kanseri ile adipositokinler arasında önemli bağlantılar bulunmuştur.

Çeşitli hastalıkların oluşumunda adipositokinlerin etken oldukları düşünülmektedir. Ayrıca kanserli hastalardaki adipositokin çalışmaları, bu hormonların kanser oluşumunda da etkili olabileceğini göstermiştir. Konuyla ilgili olarak son yıllarda *in vivo* ve *in vitro* birçok çalışma yapılmıştır.

Biz bu derlemede, meme kanseri ile adipositokinler arasındaki ilişkileri araştırmayı ve geniş bir perspektifle okuyucuya sunmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Adipositokinler, meme kanseri.

Adipocytokines and Breast Cancer

It is well known the females have disadvantage for breast cancer. The female breast lesions are shown more than male breast lesions. Adipocytokines are more important subjects for medicine and clinical biochemistry on recent years. Adipocytokines are a group of adipose tissue-derived hormones that have been discovered since early nineties when the first member of the family – leptin– was described. Before that adipose tissue was recognized only as an energy storage depot and mechanical barrier thus having only a passive function in the body. But recent studies show that there is important relationship between adipocytokines and breast cancer.

It was considered that adipocytokines are effective in formation of various diseases. Also, the studies of adipocytokine at patients with cancer show that adipocytokines can be effective in formation of cancer. There are many investigations *in vivo* and *in vitro* made at recent years in this subject.

The aim of this review is to describe the relationships of adipocytokines and breast cancer and to present in widely perspective for readers.

Key Words: Adipocytokines, breast cancer.

Meme

Kadın olmanın en büyük dezavantajlarından birinin "meme kanserine yakalanmak" olduğu söylenebilir. Erkeklerdekine oranla çok daha fazla görülen kadın memesi lezyonları; genellikle palpe edilebilir, ara sıra ağrılı, nodül yada kitleler şeklindedir. Özellikle fibrokistik değişiklikler çok önemlidir, çünkü meme kitlelerinin en sık görülen nedenidir ve bazı tiplerinin meme kanseri ile ilişkisi günümüzde tartışılmaktadır (1).

Meme bezi, süt üretimi gibi özel bir görevi olan modifiye bir apokrin ter bezidir (2-4). Memenin şekil, büyüklük ve durumu kadının hayatı boyunca sürekli bir değişim içerisindedir. Ayrıca ırk ve yaş faktörleri yanında doğum, menstruasyon, gebelik, emzirme ve menapoz gibi çeşitli fizyolojik faktörlerle değişiklik gösterir. Puberteden sonra her bir menstruel siklusta, gebelik ve laktasyondaki değişikliklerde ve son olarak menopozda memelerde involüsyon izlenir. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikro anatomisi farklı özellikler gösterir. Normal erişkin kadın meme dokusu epitelyal ve stromal elemanlardan oluşur. Dallanan duktus yapıları ile birleşen lobüller epitelyal komponenti oluştururken, değişik oranlardaki adipoz ve fibröz bağ dokusu stromal komponenti meydana getirir. Yaş ve hormonların etkisi altında meme dokusunun belirgin bir iç dinamiği vardır (4).

Doğumda ve çocukluk döneminde memede sadece rudimenter duktuslar bulunur. Pubertede hipofizer FSH ve LH overlerden östrojen salgılanmasını uyarır. Östrojenin uyarısı ile memeler büyür ve olgunlaşır. Erken adolesan dönemde overlerin östrojen sentezi progesteron sentezinden fazladır. Gelişmekte olan memeye östrojenin etkisi, longitudinal duktal büyümeyi ve terminal duktal tomurcukların oluşumunu stimüle etmektedir. Periduktal bağ dokusu ve yağ depolanması artar. Pubertede mammografik

Geliş Tarihi : 08.03.2008
Kabul Tarihi : 03.12.2008

Yazışma Adresi Correspondence

Funda KOSOVA
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Anabilim Dalı,
Manisa-TÜRKİYE

fundakosova@gmail.com

olarak meme çok dens ve homojen görülür. Erişkin memesinde progesterona yanıt olarak lobüllerin oluşumu ile karakterize olan glandüler gelişimin ikinci evresi oluşur (2, 5).

Kadınlarda meme ile ilgili şikâyetlerin en büyük bölümünü meme displazileri oluşturur. Memede makrokistler, mikrokistler, apokrin değişiklikler, adenozis, fibrozis, duktal hiperplazi bu gruba girer. Bu lezyonların, memelerinden hiç şikâyeti olmayanlar da dahil olmak üzere kadınların %90'ında görülmesi, bu durumun bir hastalık olmadığını düşündürmektedir.

Meme displazileri en sık 30-50 yaşları arasında görülür. Menopozdan sonra görülmesi nadirdir. Menopozda östrojen tedavisi veriliyorsa displazi görülme sıklığı artar. Displazinin nedeninin over aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde en çok kabul edilen görüş, östrojenin -özellikle östrodiol fraksiyonunun- artışı veya progesteron seviyesinin düşüşü ile östrojen-progesteron arasındaki nispi dengeyi progesteron aleyhine bozulmasıdır. Meme displazisi klinik olarak kendini memede ağrı, nodülarite, doku yoğunluğu veya kitle olarak ortaya koyar (6).

Memeye ait lezyonlar genellikle palpe edilebilir. Bazen ağrılı nodüller veya kitleler şekildedirler. Bunların çoğu benign olmakla birlikte, meme kanserinin kadınlarda kanser ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında olduğu göz ardı edilmemelidir (7).

Kanser

Hücreler çok küçük birimlerdir ve ancak mikroskop altında görüntülenebilirler. Normal vücut hücreleri sistemli bir şekilde büyür, bölünür ve ölür. Hayatımızın ilk yıllarından yetişkin oluncaya dek normal hücreler daha hızlı bölünür. Yetişkinliğe ulaşılmasının ardından, pek çok dokuda hücreler yalnızca ölen hücreleri yenilemek ve yaralanmaları gidermek amacı ile bölünmeye devam eder. Normal şartlar altında, eğer yeni hücreler gerekmiyorsa her hücrenin içinde bulunan bazı mekanizmalar hücreye bölünmesini durdurmasını söyler.

Buna karşın kanser hücreleri, büyümeye ve bölünmeye devam ederler ve vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri (kitleleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluşturdukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanser bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına "metastaz" adı verilir. Tümör vücudun başka bölgelerine yayılmış olsa da orijinal olarak oluştuğu organın adı ile anılır.

Akılda tutulmalıdır ki, tüm tümörler kanser değildir. Kanser olmayan tümörler metastaz yapmaz ve çok seyrek görülen istisnalar dışında yaşamsal tehlike oluşturmazlar.

Kanserler oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Farklı tipteki

kanserler farklı hızlarda büyürler, farklı yayılma biçimleri gösterirler ve farklı tedavilere cevap verirler. Bu nedenle kanser hastalarının tedavisinde, var olan kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır. Kanser istatistiklerinin diğer ülkelere oranla daha iyi tutulduğu Amerika'da, bu istatistikler göstermiştir ki erkeklerin yarısı, kadınların ise üçte biri hayatlarının bir evresinde kansere yakalanacaklardır. Günümüzde, milyonlarca insan kanserli ya da kanseri tedavi edilmiş olarak yaşamaktadır. Sigaranın bırakılması veya daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarının adaptasyonu gibi aktivitelerle yaşam stilinin değiştirilmesi, pek çok tür kansere yakalanma riskini önemli oranlarda azaltabilir. Kanser tanısı ne kadar erken konulursa, tedavisi o kadar erken başlar ve kanser tedavisi ne kadar erken başlatılırsa tedavinin başarıya ulaşma şansı da o kadar yüksek olur.

Meme kanseri, kadınlarda görülen en yaygın kanser türüdür ve başta gelişmiş batılı ülkeler olmak üzere toplumlarda kanser ölümlerinin en sık nedeni olarak bilinir. Elli yaşındaki bir kadında geride kalan yaşamı süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık %10'dur (8). Hereditör bazı sendromlar varlığında da meme kanseri görülme sıklığı artar. Bu sendromlardan bazıları şunlardır: Hereditör meme-over kanseri sendromu, bölgeye spesifik hereditör meme kanseri, Li-Fraumeri sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromu (9, 10). Yirmi yaşın altında meme kanseri oldukça nadirdir. Yirmi yaş sonrasında ise insidans giderek artar ve 45-55 yaşlar arasında plato yapar, 55 yaşından sonra insidans hızla yükselme izlenmektedir (10).

Soygeçmişinde özellikle anne veya kızkardeşlerinde meme kanseri olan kadınlarda risk daha fazladır. Bu kişilerde hastalık ortalama 10-12 yıl daha erken çıkar. Meme kanseri olan hastalarda, karşı memede kanser gelişmesi riski de belirgin şekilde artmıştır. Meme kanserli ailelerde bilateral meme kanseri görülme insidansı da artmıştır. Özellikle ailede bilateral meme kanseri görülmesi genç yaşta meme kanserine yakalanma riskini artırmaktadır. Daha önce yapılan meme biyopsilerinde sellüler atipi, atipik duktal hiperplazi, lobüler neoplazi, juvenil papillomatosis saptanan kadınlarda meme kanseri riski artmıştır. Kan grubu "0" olanlarda benign meme hastalıkları, over kistleri ve genç yaşlarda meme kanseri gözlenmektedir (10).

Birçok çalışma geciken menarşın meme kanseri riskini % 30-50 oranında azalttığını göstermiştir. Oniki yaşından önce menarş ise insidansı iki kat artırmaktadır. Erken menarş meme kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür (8). Hiç doğum yapmamış kadınlarda insidans artış gözlenmiştir. İlk gebeliği 30 yaşından sonra olan kadınların meme kanserine yakalanma riski, 18 yaşından sonra ilk gebeliği olanlara göre daha yüksektir. Geç menopoza giren kadınlarda da insidans artmış olarak izlenir (10, 11).

Postmenopozal hormon tedavisi ile meme kanseri insidansının artıp artmadığı konusu halen tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda postmenopozal hormon tedavisi alan kadınların mammograflerinde % 25 kadar

meme dansitesi artışı tesbit edilmiştir (12). Hormon tedavisi; % 36 kadar vak'ada memelerde ağrıyı indükler, % 17-32 vak'ada ise mammografik değişikliklere neden olur (10, 13).

Diyetle yağ ve kolesterol alımı çok önemlidir. Kişi başına düşen yağ tüketimi ile meme kanseri arasında direkt korelasyon bulunmuştur. Bu ilişki postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara oranla daha kuvvetlidir. Postmenopozal obesitede ve kronik alkol kullananlarda da risk artar. Radyasyon, meme kanserinde de risk faktörüdür (14, 15).

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, özellikle premenopozal meme kanserinin etiyolojisinde genetik faktörlerin ön plana çıktığını göstermiştir. Mutasyona uğramış BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıyanlarda meme kanseri riski belirgin olarak artmıştır. Bu genler, 17. ve 13. kromozomlar üzerinde yerleşmiştir ve bu genleri taşıyanlarda yaklaşık % 85 oranında meme kanseri görülür. Tüm meme kanserlerinin % 5'inde de BRCA1 ve BRCA2 genleri pozitif bulunmuştur (10, 14).

13. kromozomda bulunan ressesif Retinoblastoma geni bir tümör supressör genidir ve bu kromozomda heterojenitenin kaybı premenopozal meme kanserine neden olmaktadır. Kolon kanserinde olduğu gibi 17. kromozomdaki P53 supressör geni de meme kanseri gelişmesinde önemli bir gen olup, bu genin kaybı ile meme kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine erb-B2 onkogeninin meme ve over kanseri prognozunu belirlemede önemli bilgiler verdiği gösterilmiştir (16, 17).

Meme kanserlerinde majör risk faktörleri; aile hikâyesi, önceki hikâyede meme kanseri olması, genetik olarak yatkınlık, BRCA1 ve BRCA2 genlerini taşıması, önceden geçirilen diğer benign meme hastalıklarıdır (10, 12, 18). Benign meme hastalıklarından, fibrokistik hastalık, solid veya papiller orta derecede hiperplaziler, fibrovasküler nüvelü papilloma, atipik duktal veya lobüler hiperplaziler, neoplaziler (lobüler karsinoma insitu) ile meme kanseri birlikteliği fazladır (10, 16, 17).

Minör risk faktörleri ise, erken menarş, geç menopoz, obesitesi olan postmenopozal kadınlar, alkol alımı, düşük doz radyasyon, diabetes mellitus, ileri yaş, ilk doğumunu geç yaşta yapmış kadınlar, pestisitlere maruz kalma, uzun süreli oral kontraseptif ilaç alımıdır (10, 19).

Meme kanserlerinin histopatolojisi incelendiğinde; % 90'ının duktus epitelinden, % 10'unun lobül epitelinden köken aldığı görülür (9).

Adipositokinler

Adipositokinler, doksanlı yılların başlarında, ailenin ilk üyesi olan "leptin" tanımlandığı zaman keşfedilen bir grup adipoz doku-türevi hormonlardır. Adipoz doku tanımadan önce sadece bir enerji deposu ve mekanik bariyer, bundan dolayı da vücuttaki pasif bir doku olarak bilinmekteydi. Bu nedenle, bilimsel araştırmalar esas olarak lipitlerin biyokimyasal kompozisyonu ve sonuç olarak da termogenezdeki kahverengi adipoz doku üzerinde odaklanmaktaydı (20). Beklenmedik değişiklik,

1994 sonlarında Friedman grubunun (21) leptini keşfi ile başladı. Bu keşiften sonra, adipoz doku geniş çaplı bir araştırma konusu oldu ve şimdiye kadar adipositokin ailesinin 20 civarında üyesi tespit edildi.

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- α).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Ancak, adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilebilenler (örneğin resistin).
3. Ağırıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin).

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, bunların varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: resistin, TNF- α ve interleukin 6 gibi "insülin direnci-indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin-duyarlılığı olan faktörler" (22).

Obezitenin bazı kanser formlarıyla olan ilişkisi uzun bir zamandır bilindiğinden (21) araştırmacılar, adipositokinlerin kanserojen olarak obezite ve kanser arasında başka bir bağlantısının olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadırlar (23).

En yaygın şekliyle adipoz doku içerisinde belirginleşenler leptin ve adiponektindir. İlginç bir şekilde bazı raporlar adipositlerin sonrakileri, yani daha klasik sitokinleri de salgıladığını belirtmektedir.

Leptin veya adiponektin gibi tipik adipositokinler ilk olarak enerji depolanması ile homeostazın düzenlenmesindeki rolleriyle tanınmışlardır. Örneğin, CNS (24) içerisinde merkezi olarak hareket eden leptin, iştah kontrolünde negatif bir düzenleyici olarak önemli bir rol oynar (25).

Vasküler fonksiyon, bağışıklık düzenlenmesi ve adiposit metabolizması üzerindeki adipositokinlerin etkileri; bunları metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, hipertansiyonun da dahil olduğu bir dizi klinik semptomdaki ve dislipidemi patogenezindeki kilit oyuncular yapmaktadır (26). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölümün ana risk faktörlerinden birisidir (27). Adipositokin salınımı, esas olarak endotel ve vasküler fonksiyonu (28) etkileme ve değiştirme kabiliyetleri aracılığıyla ama aynı zamanda da bağışıklık fonksiyonları (29) üzerindeki değiştirici etkileri aracılığıyla, hipertansiyon ve ateroskleroz da dahil olmak üzere obezite ile kardiyovasküler fenotipler arasındaki ilişkinin mekanizmalarını açıklayabilir.

Leptin

Leptin (Yunanca Jiarroa-ince'den) 1994'te ob geninin konumsal klonlaması sırasında keşfedildi (24). Leptin,

ağırlıklı olarak beyaz adipositler tarafından 16 kDa moleküler ağırlıkla üretilen bir ön hormondur. Protein, yapı olarak uzun dört-burgu motifli sitokinler ailesine mensuptur. Devreden leptin konsantrasyonu çoğunlukla toplam adipoz doku kitlesi ile orantılıdır, yani obezlerde artarken zayıflarda azalır (30). Serum leptin seviyeleri kadınlarda, yaş ve BMI çerçevesinde ayarlandıklarında bile erkeklerde olduğundan 2-3 kat daha yüksektir (31).

Leptin 167 amino asitli bir protein olup, bir sitokin ailesi mensubu olan ve 7q31.3 konumunda bulunan *ob* geni ile kodlanmıştır (32). Leptinin "beyin-gut eksenini" denilen çerçevedeki iştah kontrolü üzerindeki rolü, hipotalamus içerisindeki CNS reseptörler üzerindeki hareketleri aracılığıyla (25, 33) bir tokluk sinyali vermektir. Mutasyona uğratılmış *ob* genine sahip olan fareler (*ob/ob* fareler) beyin gut eksenlerinde tokluk sinyalinin yokluğu nedeniyle ciddi obezite belirtileri gösterirler (34). Benzer bir şekilde, leptin eksikliği (son derece nadir bulunan genetik düzensizlik) olan yetişkinlerin iştahında bir artış ve leptin ile tedavi edilebilecek obezite göstermektedir (35).

İnsanlardaki leptin plazma seviyeleri bir kaç ng/mL aralıktadır (36). Leptin seviyeleri yağ kitlesi ile yakın bir şekilde ilişkilidir ve ağırlığın düşmesiyle birlikte azalır (37).

Adiponektin

Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan adipositokinlerden ikinci en çok bilineni olarak görülmektedir. Ancak leptinin aksine bunun çeşitli faydalı ve koruyucu etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin arasında anti-enflematuar, vaskuloprotektif, anti-diyabetik etkiler vardır. Adiponektin (30-kDa adiposit tamamlayıcı-ilişkili protein; Acpr30 olarak da bilinir), büyüklüğü 180 kDa (heksamer; LMW) ile 400-600 kDa (16-mer; HMW) arasında değişen daha büyük polimerik komplekslere polimerize olan trimerleri oluşturan 247 amino asitlik protein monomeridir (38).

Adiponektin, "faydalı" bir adipositokin olarak kabul edilmektedir. Adipositlerdeki leptin ifadesini artırdığı görülen TNF- α veya IL-6 gibi enflematuar araçlar adiponektin ifadesinde ve salınımında bir düşüşe yol açmaktadır. Esas olarak adipoz dokudan gelmesine rağmen, obez kişilerdeki adiponektin seviyelerinin azaldığının görülmesi ilginçtir. Ancak, obeziteyle ilişkili enflemasyon bu gözlemlerin adiponektin ifadesini inhibe ederek açıklamaktadır (29). Adiponektin ve TNF- α arasındaki ilişkinin karşılıklı olduğu görülmektedir, çünkü aşırı adiponektine maruz kalan fareler, adipoz dokuda ve yüksek plazma TNF- α konsantrasyonlarında yüksek seviyelerde faktör-alfa (TNF- α) mRNA tümör nekrozu göstermektedir (39). Sonraki adiponektin etkilerinin NFkB yolunun inhibesiyle başlaması muhtemeldir. Aynı şekilde adiponektin, NFkB'e bağımlı olan bağımsız hücreleri fonksiyonlarında olduğu kadar enflemasyonu daha fazla düşüren vasküler adhezyon moleküler ifadesinde de çok sayıda değişikliğe yol açabilir. Leptinin aksine, adiponektinin uyum sağlayıcı bağımsızlık tepkileri üzerindeki etkileriyle ilgili veriler nispeten seyrek olsa da,

adiponektin uyum sağlayıcı bağımsızlık üzerinde hareket ederek, T hücresi aktivasyonunu ve üremeyi inhibe eder.

Adiponektinin şimdiye kadar belirlenen en önemli fonksiyonları anti-aterojenik, anti-enflematuar ve insülin-duyarlılığı etkilerdir (40).

Özetle leptin ve adiponektin kas üzerinde akut ve kronik benzer etkiye sahiptir. Her biri serbest yağ oksidasyonunu artırır. Düşük miktarda lipid birikimi (serbest yağ asitlerinin transportunda azalma ve lipolizde artma) insülin hassasiyetinin artmasıyla sonuçlanır. Bu etki AMPK yolağının aktivasyonunda etkilidir. İskelet kaslarında bu adipokinlerin her birinin rezistansının derecesi obezitenin ilerlemesiyle oluşur. Serbest yağ asitlerinin alımındaki artış ve oksidasyonundaki azalma çeşitli lipid türlerinin birikimine neden olur ve bu da insülin sinyalini bozar (35).

Resistin

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır (41). Resistin, insanlarda en çok birkaç bağlantılı varyant şeklinde bulunan 114 amino asitli bir peptittir. Monomerik peptitler oligomerik yapılar oluştururlar. Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diyabetik ilaç rosiglitazon ile azalmakta ve yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve anti-resistin antikorunun idaresinin, diyet-uygulanan obez farelerde kan şekeri ve insülin hareketini geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, normal farelerin rekombinant resistin ile tedavisi, glukoz toleransını ve insülin faaliyetini bozar. Adipositler tarafından insülinle uyarılan glukoz alımı resistin nötralizasyonu ile artar ve resistin tedavisi ile azaltılır (41).

Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden gelmediği (42) ve daha çok yağ dokuyu süzen enflematuar hücrelerden doğduğu tartışılmaktadır (43). Resistinin salınımı iltihaplanma, LPS, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlar ile uyarılıyor gibi görünmektedir. Resistin yağ dokusu içerisinde salındığında, adipositlerin üzerinde insülin direncine sebep olmaktadır.

Visfatin ve Apelin

Visfatin, visceral adipoz doku tarafından tercihli olarak üretiliyor gibi görünen en sonuncu adipositokin (önceden pre-B hücre kolonisini artırıcı faktör; PBEF olarak bilinmekteydi) (44) olup insülin-benzeri etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır. Visfatin insülin reseptörüne insülinin uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferel dokulardaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur (45). Sonraki özelliği nedeniyle bu molekül diyabet hastalarının potansiyel tedavisinde çok faydalıdır. İlginç bir şekilde, PBEF olarak bilinen visfatin, enflematuar hücrelerde de

tespit edilmiş ve bunun seviyeleri çeşitli inflamatuvar şartlarda artmıştır (44).

Apelin, uyarı üzerine adipositlerden, örneğin insülininden salınan başka bir kısa peptittir. Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır. 13, 17 veya 36 amino asitten oluşan üç apelin formunun hepsi de genel 77-amino-asit öncüleridir (45). Kardiyovasküler sistemde, apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit-aracılığıyla gelişen vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır (46). Ayrıca, apelin, güçlü ve uzun ömürlü pozitif inotropik aktivite sergiler.

Adipositokinler ve Kanseri

Adiposit-türevi hormonların üretimindeki aksaklıklar bu nedenle obezite ile artan kötü huylu hücrelerin arasındaki iyi bilinen ilişkiyi açıklamakta yeni bir bağlantıyı temsil ediyor olabilir.

Adipositokinler ve Meme Kanseri

Leptin ve Meme Kanseri: Meme kanseri ve adipozite arasında yıllardır güçlü bir ilişki bulunmuştur. İlginç bir şekilde, obezitenin menopoza öncesi ve sonrası kadınlardaki etkisi bakımından ciddi bir farklılık bulunmaktadır (47). Menopoz öncesi kadınlarda vücut ağırlığının artışıyla meme kanseri riski ters orantılı iken, menopoz sonrası kadınlarda obezite meme kanserinin gelişimi açısından ciddi bir risk faktörü teşkil etmektedir. Menopoz sonrasındaki obez kadınlarda adipoz doku, C19 steroid androstenedion aromatisasyonu aracılığıyla östrojen üretimi olan tek yerdir. Obezitede aromataz aktivite ve androstenedion üretiminin artması sebebiyle, toplam östrojen havuzu obez kadınlarda daha büyüktür. Adipoz doku türevi olan östron hormonu periferik ve biyolojik olarak daha potansiyelli olan östradiol dönüşüme hazır durumdadır. Obezitede östradiol plazmasının sex-hormonunu globuline (SHBG) bağlayan bağlantısını da etkiler. Daha da ilginç olanı, obezitenin kendisinden çok yağ/doku dağılımı meme kanseri gelişimi riskini taşımaktadır. Ağırlıklı olarak orta bölgede obezitesi olan kadınlar, bel-kalça oranı daha düşük olanlara kıyasla daha yüksek miktarda devreden serbest östradiol konsantrasyonuna sahiptir. Biyolojik olarak leptinin meme kanseri kanserojenlerine etkisi ve ilerlemesi leptin uygulanan meme kanseri hücre hatlarının üremesinin seyirinde, metastatik süreçte ve anjiyogenez üzerindeki uyarıcı etkiler bakımından gerekli olan proteolitik enzimlerin artışında görülmektedir. Leptinin kendisi de aromataz aktiviteyi artırabilir. Leptin östrojen reseptörü pozitif insan meme kanser hücre hatlarındaki büyüme etkisini MAP kinaz yolu aktivasyonu ile gösterir. Ancak, leptin dışında doğrudan obezite ve meme kanseriyle bağlantılı olan insülin ve IGF-1 gibi başka önemli faktörlerin bulunduğunu da vurgulamak gerekir. İnsülin doğrudan meme kanseri hücre hatlarının üremesini uyarır ve SHBG seviyelerini düşürür, böylelikle de serbest östradiol varlığını artırır. Bazı araştırmacılar menopoz öncesi kadınlarda yükselen IGF-1 seviyeleri ile meme kanserinin gelişim riski arasında bir ilişki olduğunu da söylemektedirler.

Leptin salgılanması normal meme dokusunda, kanserli meme dokusunda ve de meme kanser hücrelerinde yer alır (48). Leptinin meme kanserojenleri üzerindeki etkisi muhtemelen aromataz aktivitenin uyarılmasıyla (49), kanserli hücre yayılımını teşvik eden hücreler arası proteolitik çatlaklar (50) ve anjiyogenik aktivite (51) ile ortaya çıkar. Antiöstrojenik ve aromataz inhibitör terapisi, mevcut meme kanser tedavisi yöntemleridir. Tamoksifen ve toremifen adında iki anti-östrojen ilaç piyasada mevcut olup, menopoz sonrası meme kanseri hastalarında serum leptin seviyelerini artırır (52).

Çok sayıda çalışmada meme kanseri olan kadınlardaki serum leptin seviyeleri araştırılmıştır. Mantzoros (53) *in situ* karsinoma hastası olan menopoz öncesi hastalar ile sağlıklı kontrol gurupları arasında bir fark bulamamıştır. İtalya'da yapılan vaka inceleme çalışmasında meme kanserli hastalardaki yükselen plazma leptin seviyeleri ve adipoz dokudaki leptin mRNA seviyeleri incelenmiştir (54). Yunanistan'dan, yayılmakta olan bir meme kanseri vakasının menopoz öncesi meme kanseri hastalarında serum leptin seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir (55). Bu konuda tarafımızdan yapılan 2 farklı çalışmadan birisinde hipotiroidili diabetik ratlarda leptinin azaldığını (56), diğerinde ise tiroid kanserli hastalarda leptin seviyesinin arttığını gösterdik (57).

Meme dokusundaki leptin reseptör salgılanması da tanımlanmıştır (58, 59). Housa ve ark. (60) çalışmalarında tümör hücrelerinin sitoplazmasında kuvvetli leptin reseptörü pozitifitesi tespit etmişlerdir. Ancak bunların sadece epitelyal damar hücrelerinde odaksal ve zayıf pozitifiteler ve çatlaklar oluşturan lif kopmasına benzer unsur olduğunu düşünmektedirler. Leptin STAT3, ERK ve AP-1 yollarını bu hücrelerde aktive edebilir ve sonuç olarak hücre üremesinde artış olur. Yüksek leptin seviyelerinin ERK fosforilasyonunu artırdığı fakat meme hücreleri hatlarındaki VEGF üretimini artırmadığı gözlemlenmiştir.

Adiponektin ve Meme Kanseri: Mantzoros ve ark. (61) menopoz sonrası kadınlarda, IGF-1, leptin, BMI ve diğer parametrelerin etkilerinden bağımsız olarak devreden adiponektin seviyeleri ile meme kanser riski arasında ters bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. Böyle bir bağlantı menopoz öncesi kadınlarda bulunamamıştır. Miyoshi ve ark. (62) düşük serum adiponektin seviyeleriyle meme kanser riskinin hem menopoz sonrası hem de öncesi kadınlarda yüksek serum adiponektin seviyelerindeki hastalara kıyasla artışı konusunda bir ilişki tanımlamıştır.

Sonuçlar

Meme kanseri günümüzde kadın kanserleri içinde en sık, kadın kanser ölümlerinde ise ikinci sırayı alır. Ailesinde meme kanseri hikayesinin olması durumu, ileri yaş, uzun bir reproduktif evre yaşamış olma ve çocuk doğurmamış kadınlarda meme kanserleri daha sıktır. Benzer şekilde, ilk çocuğu ileri yaşta sahip olma, obezite, eksojen östrojen ve oral kontraseptiflerin kullanımı ve

diğer memede kanser bulunması meme kanseri olasılığını artırmaktadır. Ailesel kanserlerde transkripsiyonel regölasyondan sorumlu supresör BRCA1 ve BRCA2 genlerde mutasyonlar söz konusudur (63). Ayrıca endojen kaynaklı östrojen fazlalılığının anlamlı bir rol oynadığı düşünölmektedir (64). Özellikle obezite, postmenopozal kadınlarda göğüs kanseri için risk faktörüdür (65). Obeziteye bağlı hormonal değişikliklerin özellikle östrojen üretimindeki artışa bağlı bir yan etki olduğu düşünölmektedir (66). Yüksek endojen kaynaklı östrojen seviyesinin göğüste postmenopozal karsinomanın ilerlemesini arttırdığı gösterilmiştir. Obez kadınlarda androstenodionun üretimi ve östrojen artar, postmenopozal dönemde ise plazma östrojen konsantrasyonu da artar. Sirkölasyondaki östrojenlerin obeziteye bağlı artışı, meme kanseri riskindeki artış ile bağlantılı olabilmekte ve östrojen reseptör pozitif meme kanserlerinin progresyonunu artırmaktadır. İnsölin rezistansına bağlı olan metabolik değişiklikler ve özellikle adipoz dokudan üretilen sitokinlerin bağlı olduğu değişiklikler obez kişilerde ilerleyen meme kanserinin agresif davranışına majör yardımcıdır (67). Özellikle adiponektin ve leptinin son zamanlarda meme kanseri ile bağlantısı rapor edilmiştir (61, 62, 68).

Resistin de adipositlerden üretilen ve yeni bulunan bir proteindir. Bunun insölin rezistansı ve obeziteyle kuvvetli bir bağlantısının olduğu vurgulanmaktadır. İnsanda rezistinin diğer inflamatuvar durumlar ve sepsis ile bağlantılı insölin rezistansının kritik bir mediatörü olarak hareket ettiği görölmektedir (69, 70).

Kaynaklar

1. Ellis H, and Cox P. J. Breast problems in 1,000 consecutive referrals to surgical out - patients. Postgrad Med. J. 1984, 60:653.
2. MacNoughton J, Bonoh M., Mcloud P, et all: Age related changes in follicle stimulating hormone, Lüteinizig hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age, Clin Endocrinol, 1992, 336-339.
3. Weinstein L: Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. obstet gynecol. 1990, 75:475-505.
4. Hammond CB, Scott JR, Diosio PJ, et all.: Danforth Obstetrics and Gynecology, 7th ed. Philedelphia, J.B. Lippincott Co. 1994, 771-789.
5. Presinger E, Alacamlıoglu Y.: Forearm bone density and grip strength in women after menopause with and without estrogen replacement therapy, Maturitas, 1995, 21:57.
6. Ünal M.: Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi 279-296, 1995.
7. Kumar: Robbins Basic Pathology 5th edition, Çevikbaş U, Nobel kitabevi, İstanbul, 631-38, 1992.
8. Seidman H, Mushinski M, Gelb S.et al :Probabilities of eventually developing or dying of cancer –united states, 1th edition, 1985, 35-37.
9. Çetin R, Demirci S: Memenin malign hastalıkları, derleme, 3:1-8, 1995
10. Topuz Erkan ve ark.: Meme Kanseri. Biyoloji, Tanı, Evreleme, Tedavi, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2:12-17, 1997.
11. MacMahon B, Trichopoulos D, Brown J. et al: Age at Menarche, Probability Of Ovulation and Breast cancer, Int Journal of Cancer, 1982, 29:13-20.
12. Jennifer A. Harvey: Use and cost Of Before Imaging for Postmenopausal Women Undergoing Hormone Replacement Therapy American Journal Of Radiology, 1999, 172:1615-1619.
13. Schairer C. et al : Menapausal Estrogen and Estrogen – Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk, JAMA, 2000, 283:485-91.
14. Cardenosa G, Eklund GW: Benign Papillary Neoplasms of the Breast: Mammographic Findings, Radiology, 1991, 181:751-55.
15. Handel E, Reynolds E: Fixed Facility Workplace Screening Mammography . American Journal Of Radiology 1997, 168:507-10.
16. Genetic Screening for Breast Cancer, New England Medical Journal, 1997, 336:1409-15.
17. Nancy A: Fatty and Fibroglandular Tissue Volumes in Breasts of Women 20-83 Years Old :Comparison of X-Ray Mammography and Computer-Assisted MR Imaging, American Journal of Radiology 1997, 168:501-6.

18. Tuncel Ercan: Klinik Radyoloji ,Güne & Nobel Tıp Kitabevleri, 29-47, 1998.
19. Bray GA: The underlying basis for obesity relationship to cancer, *J Nutr* 2002, 132: 3451S-3455S.
20. Ricquier D: Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc*, 2005, 64: 47-52.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432.
22. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al: Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307: 426-430.
23. Garofalo C, Saurmaczea E: Leptin and cancer, *J Cell Physiol*, 2005, 207: 12-22.
24. Kaminski T, Smolinska N, Gajewska A, et al: Leptin and long form of leptin receptor genes expression in the hypothalamus and pituitary during the luteal phase and early pregnancy in pigs, *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57: 95-108.
25. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, et al: Brain-gut axis and its role in the control of food intake, *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55:137-154.
26. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med*, 2004, 350: 2362-2374.
27. Matsuzawa Y: Adipocytokines and metabolic syndrome, *Semin Vasc Med* 2005; 5: 34-38
28. Guzik TJ, Korbust R, Adamek-Guzik T: Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation, *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54: 469-487.
29. Tilg H, Moschen AR.: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity, *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 772-783.
30. Rohner J.F, Jeanrenaud B: The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity, *Eur J Endocrinol*,1996, 135: 649-650.
31. Ostlund RE Jr., Yang JW, Klein S, et al: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates, *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 3909-3913.
32. Geffroy S, De Vos P, Staels B, et al: Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization, *Genomics*, 1995, 28: 603-604.
33. Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, et al: Role of brain-gut axis in healing of gastric ulcers, *J Physiol Pharmacol*, 2004, 55:179-192.
34. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al : Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science*, 1995, 269: 540-543.
35. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead J P, et al: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans, *Nature*, 1997, 387: 903-908.
36. Zoladz JA, Konturek SJ, Duda K, et al: Effect of moderate incremental exercise, performed in fed and fasted state on cardio-respiratory variables and leptin and ghrelin concentrations in young healthy men, *J Physiol Pharmacol*, 2005, 56: 63-85.
37. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, 1996, *N Engl J Med*, 334: 292-295.
38. Ran J, Hirano T, Fukui T, et al: Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance, *Metabolism*, 2006, 55: 478-488.
39. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al: Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30, *Nat Med*, 2002, 8: 731-737.
40. Beltowski J: Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue, *Med Sci Monit*, 2003, 9: RA55-RA61.
41. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al: The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature*, 2001, 409: 307-312.
42. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al: Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians, *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5:10.
43. Fain JN: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells, *Vitam Horm*; 2006, 74: 443-477.
44. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin, *Science*, 2005, 307: 426-430.
45. Beltowski J: Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*; 2006, 12: RA112-RA119.
46. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al: The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism, *Regul Pept*; 2001, 99: 87-92.
47. Asseryanis E, Ruecklinger E, Hellen M, et al: Breast cancer size in postmenopausal women is correlated with body mass index and androgen serum levels, *Gynecol Endocrinol* 2004, 18: 29-36.
48. O'brien SN, Welter BH, Price TM: Presence of leptin in breast cell lines and breast tumors. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259: 695-698.
49. Magoffin DA, Weitsman SR, Agarwal SK, et al: Leptin regulation of aromatase activity in adipose stromal cells from regularly cycling women, *Ginekol Pol* 1999, 70: 1-7.
50. Castellucci M, DE Matteis R, Meisser A, et al: Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion, *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 951-958.
51. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al: Biological action of leptin as an angiogenic factor, *Science* 1998, 281: 1683-1686.
52. Ozet A, Arpacı F, Yılmaz MI, et al: Effects of tamoxifen on the serum leptin level in patients with breast cancer, *Jpn J Clin Oncol*, 2001, 31: 424-427.
53. Mantzoros C: The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence, *Ann Intern Med*, 1999, 20; 130: 671-80.

54. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al: Leptin expression in colorectal and breast cancer patients, *Int J Mol Med*, 2000, 5: 421-426.
55. Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, et al.: Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece), *Cancer Causes Control*, 2000, 11: 383-388.
56. Kosova F, Sepici-Dincel A, Engin A, Memiş L, Koca C, Altan N. The thyroid hormone mediated effects of insulin on serum leptin levels of diabetic rats. *Endocrine*, 2008 Nov 15. [Epub ahead of print]
57. Akıncı M, Kosova F, Çetin B, Aslan S, Arı Z, Çetin A. Tiroid Karsinomlarında Leptin Düzeyi, (İncelemede)
58. Laud K, Gourdou I, Pessemesse L, et al: Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line, *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 188: 219-226.
59. Hug C, Loddish HF: Visfatin a new adipokine, *Science*, 2005, 307: 366-367.
60. Housa D, Housova J, Vernerova Z, et al.: Adipocytokines and cancer, *Physiol. Res*, 2006, 55: 233-244.
61. Mantzoros C , Petridou E, Dessypris N, et al: Adiponectin and breast cancer risk, *Clin. Endocrinol. Metab*, 2004, 89, pp. 1102–1107.
62. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, et al: Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk, *Clin. Cancer Res*, 2003, 9, pp. 5699–5704.
63. Uluoğlu Ö.: Basic pathology, 4. baskı, 855-870, 1990.
64. Wittliff J.L: Steroid hormone receptors in breast cancer, *Cancer*, 1984, 53:630.
65. Harvie M, Hooper L., Howell AH: Central obesity and breast cancer risk: a systematic review, *Obese Rev*, 2003, 4: 154-173.
66. SStephenson GD, Rose DP: Breast cancer and obesity an update, *Nutr Cancer*, 2003, 45: 1-16.
67. Rose DP, Komnionou D, and Stephenson G.D: Obesity, adipocytokines and insülin rezistance in breast cancer, *Obesity reviews*, 2004, 5, 153-165.
68. Matsubara M, Maruoka S and Katayose S: Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women, *Eur. J. Endocrinol.* 2002, 147, pp. 173–180 .
69. Farluzzi G.: Adipose tissue, adipokines and inflammation, *J. Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911-9.
70. Reilly MP, Lehreke M, Wolfe ML, et al: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans, *Circulation*, 2005, 111(7), 932-9.
71. Otero M, Lago R, Gormez R, et al: Changes in fat derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin and visfatin in rheumatoid arthritis subjects, *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 1-8.
72. Samal B: Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B cell colony enhancing factor, *Moll. Cell. Biol.*, 1994, 14: 1431.