

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STAGE I, II, III VE IV MEME KANSERİ
HASTALARININ KAN DEĞERLERİ
ARASINDA KORELASYON VE ANEMİ,
ERİTROSİTOZ, LÖKOSİTOZ, LÖKOPENİ,
TROMBOSİTOZ VE TROMBOPENİ
PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İnna TOPOEVA
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GEBZE

2004

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STAGE I, II, III VE IV MEME KANSERİ
HASTALARININ KAN DEĞERLERİ
ARASINDA KORELASYON VE ANEMİ,
ERİTROSİTOZ, LÖKOSİTOZ, LÖKOPENİ,
TROMBOSİTOZ VE TROMBOPENİ
PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İnna TOPOEVA
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Asuman DEMİROĞLU

GEBZE

2004

ÖZET

Bu çalışmada Kartal Devlet Hastanesinin Genel Cerrahi, Radyasyon Onkoloji kliniğindeki (Türkiye) ve Abakan Devlet Hastanesinin Cerrahi Onkoloji kliniğindeki (Rusya) meme kanserli kadınların genel kan analizlerinin sonuçları incelenmiştir. Kan parametrelerinin meme kanseri aşamalarına göre değişimi izlenmiştir. Değerlerin analizinde "SPSS 10.0 for Windows" istatistik programı kullanılmıştır.

Meme kanseri aşamasının artışına bağlı olarak hastaların kanındaki hemoglobin seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Bu iki parametre arasında ters bir korelasyon görülmektedir. Meme kanseri aşaması ile kan lökositleri miktarı arasında korelasyon bulunamamıştır. Bununla beraber, dördüncü aşamada lökositlerin sayısında düşüş gözlemlenmiştir. Trombosit sayısının değişiminin meme kanseri aşamasına bağımlı olmadığı, fakat meme kanseri birinci aşamasından üçüncü aşamasına kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Tüm bu değerlerin analizi iki farklı ülke hastalarında karşılaştırmalı olarak da irdelenmiştir.

Kartal Devlet Hastanesinin Genel Cerrahi, Radyasyon Onkoloji ve Medikal kliniğindeki ve Abakan Devlet Hastanesinin Cerrahi Onkoloji kliniğindeki meme kanserli hastaların yaşı, kan parametreleri ve meme kanseri aşamaları iki tabloda ayrı ayrı incelendiği zaman yakın değerli istatistiksel sonuçlar alınmıştır.

SUMMARY

The aim of this study is to investigate blood general analysis results of patients with breast cancer. The data are obtained from General Surgery and Radio-Oncology Clinic of Kartal State Hospital in Istanbul (Turkey) and from The Department of Surgical Oncology of Regional Cancer Hospital in Abakan (Russia, Republic of Hakasia). Main subject of the investigation is verification of existence of blood parameters dependence on stages of breast cancer. Such verification has been done in our investigation by means of relevant statistical analysis that was based on program SPSS-10.0 for Windows.

It has found that tumor growth leads to decreasing of hemoglobin level in blood of the patients. Although, we did not find any relevant correlation between the cancer stages and number of leucocytes, the mean value of leucocytes is essentially increasing in fourth stage of the disease. Furthermore, any correlation of number of platelets and the breast cancer stage was not observed, despite, the number of platelets was growing from the first to the third stage of the disease.

The patients' data under investigation were separated in two independent groups, namely, ones of Clinic of General Surgery and Radio-Oncology of Kartal State Hospital, and The Department of Surgical Oncology of Regional Cancer Hospital in Abakan. Statistical investigation above described was made for both these groups independently. The results obtained for those different groups are identical from statistical point of view.

TEŞEKKÜR

Öncelikle, yüksek lisans tez çalışmam sırasında her konuda yardımcı olan ve destek veren tez danışmanım Sayın Yrd. Doç.Dr. Asuman Demiroğlu'na teşekkür etmek istiyorum. Yüksek lisans eğitimim süresince bana çok bilgi aktaran Rektör Yardımcısı Biyoloji Bölümü Başkanı Sayın Prof.Dr. Füsün Gümüşel ve Sayın Prof.Dr. Abdülkadir Akçin'e teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Hastaların kan analizleri sonuçlarının seçiminde ve toplanmasında yardım eden İstanbul Kartal Devlet Hastanesi'nin Genel Cerrahi Radyasyon Onkoloji Kliniği'nin Başhekim Yardımcısı'na Sayın Dr. Alparslan'a ve Abakan Devlet Hastanesi'nin Cerrahi Onkoloji Kliniği'nin Başhekim Sayın Dr. Strijakov'a çok teşekkür ederim.

Beni Türkiye'ye getirip bu imkânı sağlayan Türk Dünyası Araştırma Vakfı'na, Vakıf Başkanı Sayın Prof.Dr. Turan Yazgan Bey'e teşekkürü borç biliyorum.

Türkçe hazırlık dersleri veren öğretim görevlileri; Sayın Yüksel Küçüktürk ve Sayın Benan Durukan'a çok teşekkür ederim.

Deney sonuçlarımın istatistikî değerlendirmesinde ve diğer her konuda destek veren en iyi dostum Alman Timofeev'e teşekkür sunar işlerinde başarılar dilerim.

Sevgili anneme ve kardeşime her zaman maddi ve manevi desteği için teşekkür eder, sağlık ve mutluluk dilerim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Meme Bezi Anatomisi	2
1.1.1. Meme Bezi Yapısı	2
1.1.2. Meme Bezi Gelişimi	2
1.2. Kanser	4
1.3. Meme Kanseri	5
1.3.1. Meme Kanseri Oluşma Riski	5
1.3.2. Meme Kanserinde Genetik Faktörler	7
1.3.3. Meme Kanserinin Sınıflandırılması	9
1.3.4. Meme Kanserinin Oluşum Aşamaları	9
1.3.5. Meme Kanserinin Teşhis Edilmesi ve Tarama Metotları	11
1.3.5.1. Meme Kanserinin Belirtileri	13
1.3.5.2. Mammografi	13
1.3.6. Meme Kanseri Tedavisi	14
1.3.6.1. Cerrahi Tedavi	14
1.3.6.2. Radyasyon Tedavisi	15
1.3.6.3. Kemoterapi	15
1.3.6.4. Hormon Tedavisi	15
1.4. Kan Ve Kan Hücreleri	16
1.4.1. Hematopoiesis	16
1.4.2. Eritrositler	17

1.4.2.1. Eritrositlerin Yapı ve Fonksyonu	17
1.4.2.2. Eritrositlerin Patolojisi	18
1.4.3. Lökositler	19
1.4.4. Trombositler	20
1.4.5. Kan Kanseri	21
1.5. Kan Sayımı	22
1.5.1. Eritrosit Sayımı	22
1.5.2. Lökosit Sayımı	23
1.5.3. Trombosit Sayımı	23
1.5.4. Hemoglobin	24
1.5.5. Hematokrit	24
1.6. Çalışmanın Amacı	24
2.KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	25
2.1. Kan Sayımı ve Kanser İlişkisi	25
2.2. Meme Kanseri ve Kan Sayımı	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Materyal	27
3.2. Metod	28
4. BULGULAR	29
4.1. Türkiye’deki Hastaların Meme Kanserinin Aşamaları ve Kan Değerlerini Gösteren Bulgular	29
4.1.1. Hemoglobin	29
4.1.2. Lökosit	29
4.1.3. Trombosit	30
4.1.4. Hematokrit	30
4.2. Rusya’daki Hastaların Meme Kanserinin Aşamaları ve Kan Değerlerini Gösteren Bulular	35
4.2.1. Hemoglobin	35
4.2.2. Lökosit	35
4.2.3. Trombosit	35
4.2.4. Eritrosit	36
4.3. Türkiye ve Rusya’da Alınan Kan Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması	41
4.3.1. Hemoglobin	41
4.3.2. Lökosit	42

4.3.3. Trombosit	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Meme kanseri riskini artıran genler	8
1.2. Meme kanseri mamografisi	14
1.3. Hematopoiesis şeması	17

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Meme kanseri risk faktörleri	7
1.2. Meme kanseri en sık görülen tipleri	10
1.3. Meme kanseri aşamalarının sınıflandırılma özellikleri	12
3.1. Kartal Devlet Hastanesi'nin Genel Cerrahi Radyasyon Onkoloji ve Medikal Kliniğinde (Türkiye) alınan meme kanserli hastaların kan analiz değerleri	27
3.2. Abakan Devlet Hastanesi'nin Cerrahi Onkoloji Kliniğinde (Rusya) alınan meme kanserli hastaların kan analiz değerleri	27
4.1. Hemoglobın seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye)	31
4.2. Lökosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye)	32
4.3. Trombosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye)	33
4.4. Hematokrit rakamı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye)	34
4.5. Hemoglobın seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya)	37
4.6. Lökosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya)	38
4.7. Trombosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya)	39
4.8. Eritrosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya)	40
4.9. Türkiye ve Rusya'daki hastaların kan analizlerinin sonuçlarındaki hemoglobın ortalama seviyesi	41
4.10. Hemoglobın seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon	42
4.11. Türkiye ve Rusya'daki meme kanserli hastaların kan analiz sonuçlarındaki lökosit sayımı	42
4.12. Lökosit sayısı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon	43
4.13. Türkiye ve Rusya'da alınan meme kanserli hastaların kan analiz sonuçlarındaki trombosit sayımı	43
4.14. Trombosit sayısı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon	44

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hemoglobın seviyesinin meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Türkiye)	31
4.2. Lökosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Türkiye)	32
4.3. Trombosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Türkiye)	32
4.4. Hematokrit rakamının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Türkiye)	33
4.5. Hemoglobın seviyesinin meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Rusya)	37
4.6. Lökosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Rusya)	38
4.7. Trombosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Rusya)	39
4.8. Eritrosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiğı (Rusya)	40

1. GİRİŞ

Onkolojik hastalıklar, günümüzün en büyük problemlerinden birisidir. Uluslararası Sağlık Kurumu (WHO) verilerine göre 2020 yılında kanser hastaların sayısının 20 milyon kişiye kadar ulaşabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan istatistiklere göre kanserden ölüm oranı kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Bichan, 2003). Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türü olarak diğer tümör formlarının sayımına göre %19'dur (Komarova, 2002). Meme kanseri gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda diğer onkolojik hastalıkların arasında birinci yer almaktadır. Örneğin, İngiltere, Danimarka, USA, Kanada gibi ülkelerde kadınların %0.5-0.6 meme kanseri hastasıdır; Japonya, Meksika ve Asya ülkelerinde bu rakam %0.2-0.5'ye ulaşmaktadır (Gotko, 2002). Uluslararası Sağlık Kurumu verilerine göre, her yıl 590.000 kadına meme kanseri teşhis konulmaktadır (Evseev, 2002). Rusya Onkolojik Bilim Merkezi'nin verilerine göre Rusya'da her yıl 50 bin kadın meme kanseri ile teşhis edilmektedir (Trapeznikov and Aksel, 2001). Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen 10 kanser tipi içersinde meme kanser birinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde kanser hastalıklarına en çok Marmara Bölgesinde rastlanılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 1999).

Bu çalışmada meme kanserli hastalar üzerinde hastalığın aşamaları ile kan sayımı değerleri arasındaki korelasyonu değerlendirilmiştir. Meme kanserinde hastalığın aşamalarına bağımlı olarak Türkiye ve Rusya'da anemi, eritrositoz, lökositöz, lökopeni, trombositöz ve trombopeni prevalansı ve muhtemel hızı değerlendirmeye alınmıştır.

1.1. Meme Bezi Anatomisi

1.1.1. Meme Bezi Yapısı

Memeler toraksın üzerinde ve sternumun iki yanında 2. ve 6. kostalar arasında yer alır. Her bir meme tabanı pektoralis major ve pektoralis minör kasları üzerine oturur. Meme bezinin önünde yüzeysel fasya, arkasında derin fasya bulunur. Meme derisinden derin fasyaya doğru uzanan ligamentlere **Cooper ligamentleri** denir. Bu ligamentler memeyi yerine tespit ederler. Kanserin gerek yayılma gerekse ilk belirtilerini ortaya koymada önem taşırlar.

Meme **lobüller** (süt bezleri) ve **ductuslar** (süt kanalları) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Lobüller ve ductuslar arası boşluğu destek ve yağ dokusu doldurmaktadır. Memede süt salgılayan bölüm lobüller, ductuslar ile memenin tam ortasında bulunan areola denilen koyu renkli bölgede meme başına açılırlar. Meme de lobüllerin birleşmesiyle loplar oluşur. Meme başı çevresi areola denen sirküler pigment alandan oluşur. Areola epitelinde küçük tüyler, yağ ve ter bezleri aksesuar meme bezleri bulunur. Ayrıca areola çevresinde motgomeri bezleri (küçük yumrular) bulunmaktadır.

Meme dokusu en fazla üst dış kadranda bulunur. Aksiller bölgede kapsayan üst dış kadranda geniş ölçüde meme dokusu bulunması bu bölümde tümörlerin daha fazla oluşmasına neden olur (Harris et al, 1997).

1.1.2. Meme Bezi Gelişimi

İnsanlarda meme bezleri, ilk olarak beş haftalık fetusun ventral yüzeyindeki epidermisin katlantıları olan süt çizgilerinden meydana gelirler. Göğüs duvarında, mezenşimal yoğunlaşma, meme gelişiminin olduğu bölgede epitelyal bir sap çevresinde 15. haftada oluşmaya başlar. Epitelyal iğlerin mezenşim içine doğru büyümesi sonucu, meme bezinde her biri bir lobu meydana getirecek olan bir grup solid epitelyal kolon oluşur. Fetal dermisin papiler katmanı, büyümeye devam eden epitelyal iğleri çevreler ve

bunun sonucunda her bir duktusu ve dallarını çevreleyen ve damarlanan fibröz dokuyu oluşturur. Retiküler dermiste oluşan hücreden fakir fakat kollajenden zengin stroma, meme bezi içine doğru uzanarak, lobülleri ve lobüllerin alt bölümlerini çevreler ve Cooper ligamentlerini oluşturur. Cooper ligamentleri meme parenşimini cilde bağlayan yapılardır (Ham and Cormack, 1979).

Fetal meme bezinin gelişimi steroid hormonlardan çok testesteronun etkisi altındadır. Gestasyonun son haftalarında, fetal meme bezi maternal ve plasental steroid hormonlar ile prolaktin gibi fetal meme duktuslarının sekretuvar aktivitesini arttıran hormonlara karşı duyarlı hale gelir. Doğumdan sonraki bir ya da iki ay içinde maternal hormonların bebeğin kan akımından çekilmesi sonucu, sekretuvar aktivite sonlanır. Meme bezi küçülür, alveolar farklılaşma olmaksızın dallanan laktiferöz duktuslardan oluşan inaktif duruma geçer. Çoğu kadında, puberteye kadar meme gelişimi izlenmez. Ergenlik döneminde, östrojen ve progesteronun salgılanmaya başlaması ile birlikte meme gelişimi de başlar. Uzamaya ve kalın bir epitele sahip olmaya başlayan duktusların büyümesi östrojenin varlığına bağlıdır (Topper and Freeman, 1980). Hormonlara karşı duyarlı ve östrojene bağımlı olan periduktal stromanın farklılaşması da bu dönemde gerçekleşmektedir. Meme bezinin farklılaşması büyük oranda pubertede oluşur ancak bu gelişim yirmili yaşlara kadar devam edebilir ve gebelikte artar. Gebelik ve laktasyon sırasında östrojen, progesteron ve prolaktinin etkisi ile memeler büyür (Lemone et al, 1996). Menapoz ile birlikte, hormon düzeylerinde düşmeler görülür ve süt bezlerinin bir bölümü küçülür veya yok olur. Bu nedenlerden meme dokusu küçülür ve atrofiye uğrar (Huston et al, 1985).

Meme tümörlerinin kök hücrelerin çoğalması ile oluştuğu tartışmalı bir konudur. Bunun birinci nedeni kök hücrelerinin kanser hücrelerinin niteliklerini taşıması, örneğin, sınırsız bölünme yeteneklerinin varlığı, hücre çoğalma proseslerine etkileyen regülatörleri tanınamaması ve onlara yanıt vermemesidir. İkinci nedeni; tümörögenesis oluşumuna sebep olan genetik değişmelerin bölünen hücrelerde toplanmasıdır. Epidemiolojik araştırmalar tümörün kök hücrelerin bölünmesiyle sonucunda meme kanserin oluşumunu kanıtlamaktadır.

Meme bezinde kanser oluşturabilen kök hücrelerin duktus-lobular ünitelerin ucunda (terminal ductal-lobular units TDLU) veya embrionik hücrelerde (terminal end buds TEB) bulunduğu tahmin edilmektedir. Bununla beraber meme kök hücreleri henüz bulunmamıştır, düzenleyici genler ise henüz belirlenmiş değildir (Kornelia Polyak, 2001).

1.2. Kanser

Kanser, vücudun bir veya birden çok organ veya bölgesini etkileyen çok sayıda hastalık grubunu içerir. Belirli bir doku veya organdaki hücrelerin kontrolsüz bir biçimde üreyerek bir kitle veya tümör oluşturmasıyla tamamlanır. Kanserlerin yaklaşık %80-90'ı çevresel ve/veya davranış faktörleri tarafından meydana gelir (Franks and Teich, 1996). Göçmenlerin, kendi ülkelerinde görülen kanser profilinin aksine genellikle g ettikleri ülkenin kanser profiline uymaları buna örnek olarak verilebilir.

Kanser gelişimi karmaşık bir biyolojik süreç olup çeşitli faktörler bu süreci etkilemektedir. Hormonlar, bağışıklık sistemi, genlerde oluşan kalıtsal değişiklikler, diyet faktörleri, çeşitli virüs ve bakteriler, asbest ve benzen gibi kimyasallar, radyoaktif maddelerden ve güneş ışığından gelen radyasyon kanser gelişiminde önemlidir. Bu etkenler vücuttaki normal hücre programını bozarak kanser gelişimine yol açabilirler.

Normalde tümör gelişimini önleyen tümör baskılayıcı genlerdeki bir bozukluğın kalıtsal olarak aktarılması ve sigara gibi bir karsinojenin ilave katkısı ile bireyler kansere yatkın bir hale gelebilmektedirler. Genetik yapı her ne kadar kansere yatkınlığı artırıyor olsa da, bu yatkınlık mutlaka kanser oluşumu anlamına gelmemektedir. Meme ve yumurtalık kanserinin kalıtsal geçişine ait bazı genler tespit edilmiş olsa da bunlar gelişen kanserlerin sadece %5-10'unu oluşurmaktadır (Haagensen et al, 1981).

Hücresel hasar katlanmış bir süreç olup, normal vücut işlevlerinin son ürünü olan serbest radikallerde bu hasarın oluşumunda rol oynayabilmektedirler (Franks and Teich, 1996). Aynı zamanda bazı faktörlerin kanser sürecinin başlamasında beraberce veya

belli bir sıra dahilinde rolü olduğu düşünülmektedir. Kanser gelişiminin 10 ila 20 yıl kadar sürüyor olması ve yaşlılarda daha sık ortaya çıkması bu gelişim görüşünü desteklemektedir (Li, 2000).

Kanser oluşumunda genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle normal hücreyi anormal hücreye, anormal hücreyi de kanser hücresine dönüştüren zincirleme olaylar başlar. Değişikliklerin başlaması “**inisiasyon**”, bunu takiben anormal hücrenin bölünmesi ve çoğalması da “**promosyon**” olarak adlandırılır. Birçok kanser için promosyonun, özellikle sigara içimi ve sağlıksız diyet gibi, yaşam tarzı faktörlerine bağlı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Franks and Teich, 1996). Karsinojenik etkiler her hücrenin genetik bilgilerini içeren DNA (Deoxyribonucleic acid) yapısına zarar verir. Hücre bir kez zarar görünce vücudun kontrol fonksiyonlarına uymaz hale gelir, vücudun denetiminden çıkan hücre, kontrolsüz olarak bölünmeye başlar. Birçok kanserde bu, diğer normal hücrelerin yerini işgal eden (**invazyon**) ve fonksiyonlarını engelleyen bir kitle veya şişlik olarak karşımıza çıkar. Gelişim çevredeki sağlıklı dokulara doğru devam edebilir, bundan kopan hücreler kan ve lenf sistemi yoluyla vücudun diğer yerlerine yayılarak (**metastaz**) yaygın kanser tablosu gelişebilir.

1.3. Meme Kanseri

Meme kanseri süt bezleri ve kanalları döşeyen hücrelerin kontrol dışı olarak çoğalmaları, komşu dokuları işgal etmeleri ve vücudun çeşitli yerlerine giderek hayatlarını ve çoğalmalarını devam etmeleri olarak tanımlanabilir.

1.3.1. Meme Kanseri Oluşma Riski

Meme kanserin patogenezi oldukça karmaşıktır. Kadınların yaşam sürecinde meme bezinde, aybaşı, hamilelik ve emzirme periodlarında döngüsel değişimler meydana gelmektedir. Doğum yapmamış kadınlarda meme kanserine daha sık hastalanmaktadır (Semiglazov, 2000). P.A.Gercen bu olguyu meme epitelinde laktasyon oluşturması için

kocaman bir potansiyel varlığı sebebiyle izah etmiştir. Gerçekleştirilemeyen fizyolojik fonksiyonlar kanser oluşumuna müsait şartlar sağlamaktadır.

Purde M.K. (1979) meme kanserinin sık oluşma riskesini belirleyen faktörleri şu şekilde belirlemiştir: Meme bezinde dishormonal hiperplazi varlığı, ilkel kısırlık, olgunluk çağında (26 yaşında ve daha büyük) ilk çocuk doğurması, aybaşının geç başlaması (17 yaşında ve daha büyük), aybaşının geç kesilmesi, geç başlayan cinsel ilişkiler (30 yaşında ve daha büyük), hamileliğe karşı kimyasal ve mekanik araçların kullanımı, düşük seviyeli libido, uzun emzirme süresi (1 -2 yıllık laktasyon), iri çocuk doğurması (4 kg ve daha fazla ağırlıklı), fazla kilo alma (70 kg ve daha fazla), 10 ve daha fazla yıllık menopozda yaşlı kadınların organizmasının estrogene doymuşluğu, kalkan bezinin büyümesi, akrabaların meme kanseriyle ve kadın cinsel organlarında hastalıkların varlığı, anne tarafından akrabalarında kötü tabiatlı tümör hastalık vakalarının yüksek oranı, doğuş sonrası geçirilen meme yangısı, özellikle muhafazakar tedavi edilen, meme bezinin yaranlanması.

Meme kanserinin risk faktörlerinin çokluğundan temel olarak yaş, coğrafi bölge, ilk doğuş yaşı, yumurtalık fonksiyonu, meme bezinin hastalıkları ve ailevi kalıtımsallığı belirtilmiştir (Gucol and Sotnikova, 2001).

Tablo 1.1’de meme kanseri risk faktörleri kadın yaşlarına göre gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Meme kanseri risk faktörleri

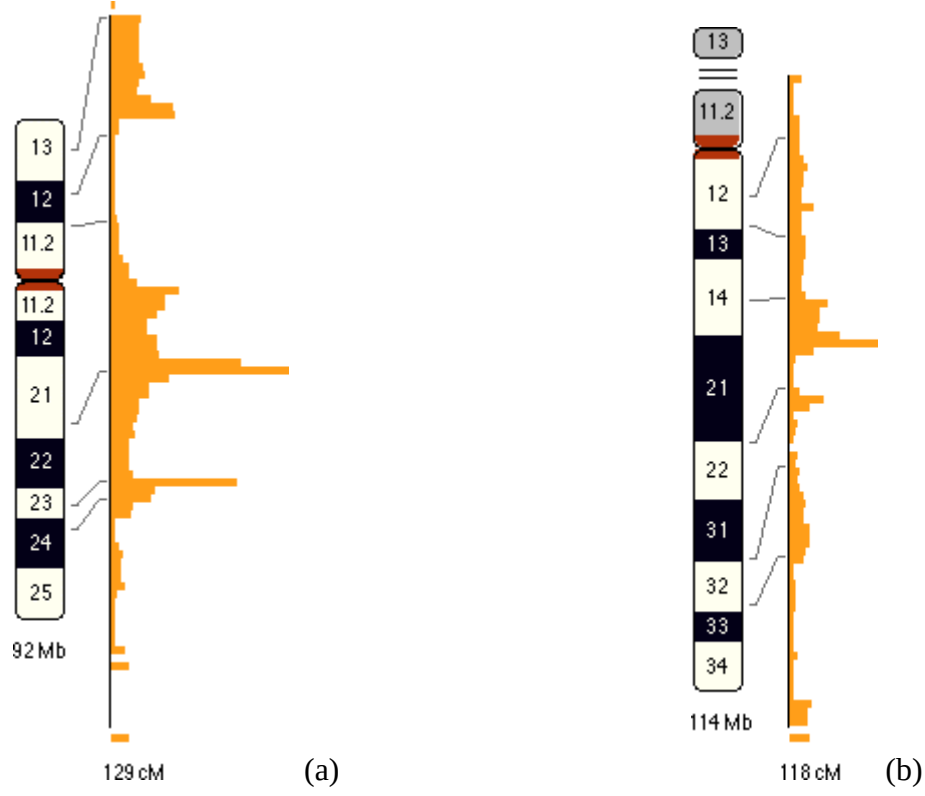
Yaş	Risk faktörleri
35 yaşına kadar	Kalkan bezinin patolojisi (hipotireoz); aybaşının geç başlaması; doğurmasızlık ya da geç olan ilk çocuk doğurması; yakın akrabaların meme kanserinin varlığı; önce olan meme bezinin patolojisi (5 yıl boyunca ve daha fazla).
35–49 yaş arası	Rahim türevlerinin hastalıkları ya da hiperplastik prosesleri; yakın akrabaların meme kanserinin varlığı; aybaşı, çocuk doğurma ve cinsel fonksiyon patolojileri.
50–59 yaş arası	Hipertonik hastalığı; fazla kilo alma; aile anamnezindeki cinsel organların kötü tabiatlı hastalıkları; diyabet; aybaşının geç kesilmesi (50 yaşından sonra).
60 yaş sonrası	Aile anamnezindeki kötü tabiatlı tümör varlığı; geç olan ilk ve son çocuk doğurması; uzun aybaşı süresi; olgunluk çağındaki uzun sürelik dulluk (10 seneden fazla); hipertoni, fazla kilo alma, ateroskleroz ve diyabet hastalıklarının birleşmesi.

1.3.2. Meme Kanserinde Genetik Faktörler

Meme kanser oluşumunda genetik faktörlerin de etkisi vardır (Tulandin, 2001). Kısa bir süre önce yapılan çalışmalar **BRCA-1 ve BRCA-2** adlı iki genin göğüs kanserinin ailevi tipinden sorumlu olabileceğini göstermiştir.

BRCA-1 geni 17q 12-21 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Bu gende 300'den fazla mutasyon bulunmuştur. Bugünkü araştırmalar dahilinde aile meme kanserlerinde %11-17'si BRCA-1 geninin mutasyonlarından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Gendeki mutasyonun varlığı meme ve yumurtalık kanserinin erken başlayabilmesini

göstermektedir (Gucol and Sotnikova, 2001). Şekil 1.1.(a)'da BRCA-1 geninin kromozomdaki yeri gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Meme kanseri riskini artıran genler; (a) Kromozom 17 BRCA-1 genin pozisyonu, (b) Kromozom 13 BRCA-2 geninin pozisyonu.

BRCA-2 geni 13 kromozom üzerinde bulunmaktadır. BRCA-2 geninde 100'den fazla mutasyon bulunmuştur. BRCA-2 geni mutasyonları meme kanserin riskini artırmakta ve kalıtsal kanserde sık bulunmaktadır (Gucol and Sotnikova, 2001). Şekil 1.1.(b)'de BRCA-2 geninin kromozomdaki yeri gösterilmektedir.

1.3.3. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Kanser ilk oluştuğu organla isimlendirilir. İkincil tümör diğer organda veya organlarda bulunuyorsa “**metastatik meme kanseri**” adı verilir. Tümör, meme dışına yayıldığında lenf bezlerinde kanser hücreleri bulunursa, o zaman onların vücudun diğer taraflarında ve organlarında, mesela akciğerde, karaciğerde ya da kemik dokusunda, bulunduğu tahmin edilebilir.

Meme kanseri en sık görülen tipleri Tablo 1.2’de belirtilmiştir.

1.3.4. Meme Kanserinin Oluşum Aşamaları

Meme kanseri “standing” sistemine göre sınıflandırma ile teşhis edilmektedir ve dört aşamalıdır (Stage I, II, III ve IV). Meme kanserinin durumu üç genel faktöre göre tayin edilmektedir. Bu faktörler; tümörün özellikleri, merkezi statüsü ve metastaz varlığı olarak sıralanabilir.

a) Tümör özellikleri:

Tümörün ilk büyüklüğü - genel seçim nitelemelerinden biridir. Tümörün diğer özelliği, hastanın reseptör-hormon statüsüdür. Bu tedavi yönteminin seçimi açısından önemlidir, çünkü meme kanserinin çoğu hormon bağımlıdır, yani hormonlarla stimüle edilmektedir. Hormon bağımlı tümörler ERs ve/veya progesteron reseptörlerini PgRs içermektedirler.

Reseptörler hücredeki kilit olarak ve hormonsal anahtar gibi düşünülürse, estrogen ya da progesteron hormonlar reseptöre bağlanmasının takibinde tümör hücre çoğalma prosesi başlamaktadır.

Tablo 1.2. Meme kanserinin en sık görülen tipleri

İsim	Belirti	Görülme yüzdesi	Referans
Noninvaziv (insitu) lobüler kanserler (Lobüler karsinoma insitu) (LCIS)	Başlangıçta lobül içinde sınırlı kalır. Belirti ve kitle oluşturmaz ve yavaş büyür. Bu nedenle yıllarca sessiz kalabilir Bu nedenle tanı konulmayabilir. Biyopsi örneğinde tesadüfen tanınır. Sıklıkla çift taraflıdır. Vakaların %35'inde giderek invaziv hale gelir. Genellikle genç kadınlarda görülür.		(Lemone and Burke, 1996); (Carpenter, 1998); (Doizer and Mahon, 2002)
Invaziv (infiltratif) lobüler kanserler	Genellikle multisentrik (çok merkezli) olup bir veya iki memede bir çok alanda deride kalınlaşma görülebilir. Sıklıkla aksiller lenf nodu tutulumu vardır	%5-10	
Noninvaziv (insitu) ductal kanserler (Ductal karsinoma insitu) (DCIS)	Lobüler karsinoma insitunun aksine belirgin büyüklüğe ulaşır ve kolaylıkla tanı konulabilir.Tedavi edilmezse invaziv ductal karsinomaya dönüşür.		
Invaziv (infiltratif) ductal kanserler	En yaygın görülen meme kanseri tipidir. Prognozu diğer kanser tiplerinden daha kötüdür. Metastazlarını genellikle aksiller lenf nodlarına yaparlar.	%75	
Pedjet Hastalığı	Başlangıçta meme başında ve areolada yanma hissi, kaşınma, kabuklanma, ülserasyon vardır. Meme başı ve areolada egzamatöz lezyonlar vardır. Geç evrede tümör invaziv hale gelir. Paget hastalığı, enfeksiyon olarak yanlış tanımlanabilir. Paget hastalığının prognozu oldukça iyidir.	%3	
Inflamatuar (iltihabi) Kanserler	Tümör yumuşak ve ağrılıdır. Belirtileri diğer meme kanserlerinden farklıdır. Memede deride ödem, kızarıklık, sıcaklık, ve deride kalınlaşma bulguları vardır. Meme enfeksiyon görünümünde olduğundan enfeksiyon ile karıştırılabilir. Prognozu oldukça kötüdür.	%1-2	

Bazı hastalarda estrogen-receptor-negative (ER-) ya da progesterone-receptor-negative (PgR-) adlı tümör varlığından bahsedilir, bunun anlamı tümörün estrogen ya da progesteron hormonlarla endükisyon olmamasıdır.

b) Merkezi statüsü:

Bu terim kanser hücrelerinin lenf bezlerinde bulunup bulunmadığını göstermektedir. Kanser varsa doktor hangi ve kaç bezin invazyona uğradığını tayin edebilir.

c) Metastaz varlığı:

Bu terim kanserin diğer yumuşak dokulara (meme dokusu ve lenf bezi gibi), organlara (örneğin, karaciğer ve böbrekler gibi) ve kemiklere yayılıp yayılmadığını gösterir.

Yukarıda sayılan faktörlerin kombinasyonu meme kanserinin durumunu belirleyerek sınıflandırmayı sağlar (Tablo 1.3.).

1.3.5. Meme kanserinin teşhis edilmesi ve tarama metotları

30 yaşından sonra tüm kadınlar periyod döneminin takibinde 3–5 gün sonra; eğer adet kanamaları kesilmiş ise her ayın belli günü kendi meme muayenesini yapmalı, normalin dışında bir durum tespit ettiklerinde (örneğin, kitle, meme başından akıntı, meme cildinde ve meme başında çekinti gibi) doktora danışması gerekmektedir.

20 yaş ile 40 yaş arasındaki kadınlara her 3 yılda bir, 40 yaş ve üstündekilere ise her yıl bir doktor tarafından meme muayenesi yapılmalıdır mammografi çektirmelidir. Ailesinde meme kanseri geçmişi olup, meme kanseri gelişmesi için riskli grupta olan kadınların ise 40 yaşından sonra yıllık mamografi çektirmeleri kesinlikle önerilmektedir (Kerimov, 2001).

Tablo 1.3. Meme kanseri aşamalarının sınıflandırılma özellikleri

Stage		Tümör büyüklüğü	Karakter
Stage I		≤ 2 sm	Lenf bezlerinde tümör hücreleri bulunmamaktadır.
Stage II		2 – 5 sm	Koltukaltı lenf bezlerinde tümör hücreleri bulunur.
Stage III	Stage IIIa	> 5 sm	Meme kanserin üçüncü aşaması gelişmiş kanserin başlama noktasıdır. Meme çevresindeki dokulara yayılmamış veya kas katlarına ya da deri içine giren farklı büyüklüklü tümör(umbilikasyon semptomları, “limon kabuğu”, sınırlı ödem, derinin ülser açılması, meme başının içeri çekilmesi). Bölgesel metastazlar yoktur.
	Stage IIIb	Farklı büyüklüklü	Birçok koltukaltı, köprücük kemiğinin altındaki veya parasternal metastazlı tümör, ayrıca teker köprücük kemiğinin üstündeki metastazlı tümör.
Stage IV		Farklı büyüklüklü	Meme bezinin cildine saldırmasıyla ya da geniş ülser açılmasıyla yayınlanmış aşama. Göğüs duvarına sıkıca bir şekilde tespit edilmiş, bölgesel lenf bezlerine giren metastazlı ya da metastazsız farklı büyüklüklü tümör. Meme bezinin diğer meme bezine, organizmanın diğer organlarına, en sık akciğere, beyine, kemiklere ya da karaciğere yayınlanan metastazlı tümör.

1.3.5.1. Meme Kanserinin Belirtileri

Erken evre meme kanserinin erken evrelerinde memede ele kitle gelmesi, memeden akıntı gelmesi (bulanık ya da kanlı), meme başında çekilme, meme derisi üzerinde çekilme, memede büyüme, ödem, kızarıklık, meme derisinin portakal kabuğu görünümünde olması, meme başında iyileşmeyen yara, memede daha önceden olmayan, gözle farkedilebilen herhangi bir değişiklikler gözlenebilir.

Meme kanseri en çok kemik, akciğer ve karaciğere metastaz yapar. Metastatik hastalığı olanlarda hastalığın sıçradığı organa göre şikayetler ortaya çıkar. Örneğin kemiğe sıçramışsa, kemik ağrısı, kemik kırıkları meydana gelebilir. Beyine sıçramışsa felç, görme bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi gibi şikayetler gelişebilir (Shmatkov, 1996).

1.3.5.2. Mamografi

Mamografi, düşük doz X-Ray sistemi kullanılarak meme bezinin incelenmesini sağlayan özel bir görüntüleme yöntemidir. Meme hastalıklarının ve meme kanserinin erken tanısında kullanılır.

Mamografi cihazı, X-Ray (iyonizan radyasyon) üreten bir tüp ile meme bezine baskı uygulayan düz bir kutuya benzer aparattan oluşur. Meme bezine küçük dozda radyasyon verilerek memenin iç yapısının görüntüleri filmde oluşturulur. Mamografi sırasında, mamografi teknisyeni memeye özel pozisyonlar vererek görüntüler alır. Meme bezi özel bir platform ile kompresyon aparatı arasına yerleştirilir. Bu işlem yaklaşık 20–30 dakika sürer. Tanıyı doğrulamak için daha fazla imaj gerekirse süre uzatılabilir. Şekil 1.2’de meme kanserli hastanın mamografisi görülmektedir.



Şekil 1.2. Meme kanseri mammografisi (Composed by A. Gucol, 2001)

1.3.6. Meme Kanseri Tedavisi

Cerrahi tedavi, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormon tedavisi, meme kanserinde uygulanan tedavilerdir.

1.3.6.1. Cerrahi Tedavi

Ameliyatla kanserli dokunun çıkartılmasıdır. Cerrahi tedavide 2 türlü uygulama yapılır:

a) Memeyi koruyucu ameliyatlar; Memenin tümünün alınmadığı sadece tümörün çıkarıldığı ameliyatlardır.

(i) Lumpektomi; Genellikle geriye kalan meme dokusuna ışın tedavisi verilir ve aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri çıkarılır. Yalnızca tümörün ve çevresindeki meme dokusunun çıkarılması işlemidir.

(ii) Segmental Mastektomi; Memedeki kitlenin çevresindeki meme dokusu, tümörün altındaki göğüs kaslarını saran ince zarla birlikte çıkarılmasıdır. Genellikle aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri de çıkarılır ve ameliyat sonrası ışın tedavisi verilmesi gereklidir.

b) Memenin tümünün alınmasını içeren ameliyatlar; Bu ameliyatlardan sonra ışın tedavisi verilip verilmeme kararı patoloji raporundaki tümöre ait özelliklere göre belirlenir.

(i) Basit Mastektomi; Memenin çevresindeki yağ dokusu ve üzerindeki deri ile

beraber çıkarılmasıdır, genellikle aynı zamanda koltuk altı lenf bezleri de çıkarılır.

(ii) Modifiye Radikal Mastektomi; Meme kanserinde en yaygın yapılan ameliyat türüdür. Tüm memenin, aynı taraftaki koltuk altı lenf bezleri, göğüs kaslarını saran ince zar ve bazen de göğüs duvarı kaslarının da bir bölümü ile birlikte çıkarılmasıdır.

Ameliyat sonrasında ışın tedavisi verilip verilmeme kararı patoloji raporundaki tümöre ait özelliklere göre belirlenir.

(iii) Radikal Mastektomi; Memenin göğüs kasları ve koltukaltı lenf bezleri ile birlikte alınmasıdır. Uzun yıllar en sık yapılan ameliyat tipiydi, ancak günümüzde sadece tümör göğüs kaslarına sığdığı durumlarda yapılmaktadır.

1.3.6.2. Radyasyon Tedavisi

Işınlar ile kanser hücrelerin öldürmesi amacıyla yapılır. Yüksek enerjili ışınları kullanarak tümör hücrelerinin ölmesini ve tümörün küçülmesini sağlar. Işın tedavisi vücut dışında bir makinadan ya da kanserli doku içine yerleştirilen materyaller (radyoizotop) aracılığı ile verilebilir (Kudravcev and Gumeneckaya, 2001).

1.3.6.3. Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini ilaçlarla öldürmeyi amaçlar. Kemoterapi damardan sıvı şeklinde veya ağızdan hap olarak verilebilir. Kemoterapiye sistemik tedavi denilmesinin nedeni ilacın ister damardan isterse ağızdan verilsin, vücuttaki kan dolaşımına katılarak, meme dışına yayılmış kanser hücrelerine de etkili olabilmesinden kaynaklanır. Hastanın ameliyat sonrası kemoterapi alıp almayacağına, eğer alacaksa kaç kür alacağına patoloji raporundaki tümöre ait özellikler, hastanın yaşı, genel durumu ve menopozal durumu göz önüne alınarak karar verilir (Tansan, 2000).

1.3.6.4. Hormon Tedavisi

Hormonların kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlayan etkilerini yok etmek amacı ile hormonların çalışmasını bozan ilaçların veya hormon salgılayan bezleri çalışamaz hale getiren tedavilerin verilmesidir.

Hormon tedavisinin de meme kanserinin tedavisinde önemli bir yeri vardır. Hormon tedavisi kanser hücrelerinin büyümesine neden olan hormonların çalışmasını bozarak etki eder. Ya ağızdan ilaç vererek vücuttaki hormonların çalışmasına engel olunur ya da hormon üreten bezlerin ameliyatla alınarak hormon salgılamaları önlenmiş olur. Ağızdan verilen hormon ilaçları östrojen hormonunun etkilerini bozarak ya da bu hormonun yapımını engelleyerek çalışırlar. Bazı ilaçlar ise östrojen salgılanmasını sağlayan hipofiz bezi üzerinde etkilidir (Tansan, 2000).

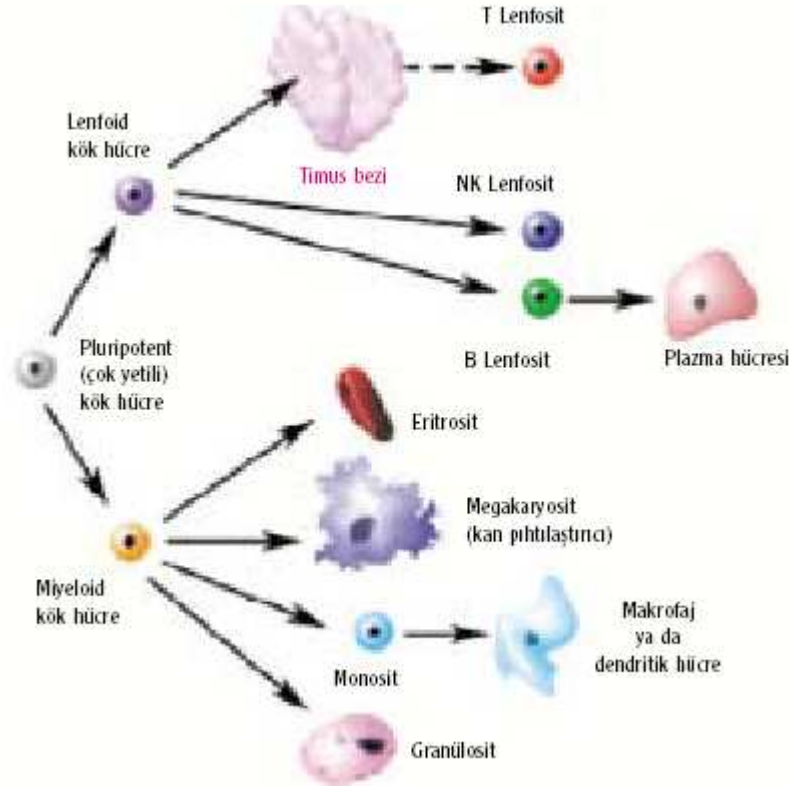
1.4. Kan ve Kan Hücreleri

Kan, plasma adı verilen bir sıvı içinde temel olarak üç farklı hücre tipi içerir. Her bir hücrenin kendine özgü görevleri bulunmaktadır. Kanın %45'ni kan hücreleri oluştururken (**hematokrit HCR** ya da **packed cell volume PCV**) geriye kalan kısmı (%55'i) berrak, sarı renkli plazmadır. Kan hücreleri kanda düşük oranda bulunduğu duruma **citopenia** adı verilir.

Kanda kırmızı kan hücrelerin (**eritrosit**) miktarı %90'dır, kalan %10 beyaz kan hücrelerine (**lökosit**) ve **trombositlere** aittir. Plazma sıvı bileşimdir; su, aminoasit, protein, karbonhidrat, lipid, vitamin, hormon, elektrolit ve metabolizma atıklarından oluşur (Hole, 1978).

1.4.1. Hematopoiesis

Hematopoiesis, kan hücrelerinin oluşma sürecidir. Bu süreç hematopoetik öncül hücrelerin oluşumunu ve onların eritrositlere, lökositlere ve trombositlere farklılaşmasını içermektedir (Şekil 1.3). Normalde hematopoiesis normal pluripotent hematopoietic kök hücreleri varlığına, kemik iliği içindeki hematopoietic hücrelerin bölünmesi ve farklılaşması için özel koşullara ve büyüme faktörlerine bağlıdır. Pluripotent hematopoietic kök hücrelerin özelliği, bölünerek olgun hematopoietic hücrelere farklılaşmalarıdır. Her gün hematopoietic sistem 2 000 000–2 500 000 eritrosit, 150 000–200 000 trombosit, 1 000–1 500 nötrofil oluşturulmaktadır.



Şekil 1.3. Hematopoesis şeması (Bayık M, 2003).

1.4.2. Eritrositler

1.4.2.1. Eritrositlerin Yapı ve Fonksiyonu

Eritrositler, küçük, iki tarafı içbükeyli dairesel, ortası ince ve kenarlarında daha kalın morfoloji gösterirler. Bu spesifik form hücrelerin gaz geçme yüzeyini yükseltir ve hücre membranını O_2 -taşıyıcı olan hemoglobin molekülüne daha yakın olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, hücrelerin bu şeklinden dolayı eritrositler deformasyona kolayca uğramaktadır ve kapillerlerin dar yerlerine sıkışıp geçebilmektedir.

Her eritrositin 1/3'lük kısmını hemoglobin molekülü oluşturmaktadır. Hücrenin diğer kısmını membran, su elektrolit, enzim ve hücre solunum mekanizmalarının unsurları olan moleküller teşkil etmektedir.

Eritrositler başlangıçta nukleus içermektedir. Hücre olgunlaştığı zaman nukleusunu kaybederler. Nukleus olan yeri daha sonra hemoglobin molekülü almaktadır. Nukleus yok olduğu zamanlar hücreler çoğalma fonksiyonunu da kaybederler. Fakat sitoplazmatik proteinler aktif halinde kalır ve hücre enerji metabolizması bozulmaz. Zamanla hücreler aktivitesini kaybederler (Hole, 1978).

1.4.2.2. Eritrositlerin Patolojisi

Eritrositlerin eksikliği ya da onların taşıdıkları hemoglobin oranının azalması anemi olarak isimlendirilir. Bu tip patolojilerde kandaki O₂ taşıma kapasitesi düşer, hasta solgun ve güçsüz görünür. Aneminin çeşitli tipleri bulunmaktadır. Örneğin, hemorrhagic anemia, hypochromic anemia, aplastic anemia, hemolytic anemia (İlyas Veksler, 2000). **Hemorrhagic anemi**, anormal kan kaybetmesidir. Genellikle kan kaybetmeden birkaç ay sonra eritrositlerin üretilmesi yükselerek onların oranı norma getirilir. Eğer kan kaybı uzun süre devam ederse Fe-iyonları miktarı azalır. Fe-iyonları yeterli olmadığından eritrositlerin normal sayımına rağmen hemoglobin konsantrasyonu eksik olacaktır. Böyle durum **hypochromic anemia** (iron-deficiency anemia) adlandırılır. Bu hastalıkta eritrositler küçük, solgun ve nispeten düşük hemoglobin seviyesindedir.

Aplastic anemia kırmızı kemik iliğinin fonksiyonunun azalması ve eritrositlerin üretiminin düşmesiyle karakterize edilir. Bu durum X-ray ışınlarına ya da, başka bir form iyonize radyasyona maruz kalma olaylarında sonuç olarak çıkabilir. Ayrıca çeşitli kimyasal maddelerin ya da ilaçların yan etkisi de bu anemiye sebep olabilir.

Hemolytic anemia da eritrositlerin yok edilmesinin (hemolysis) anormal seviyesi meydana çıkmaktadır. Bunun sebebi kalıtsal eksiklikler, parazitik enfeksiyonlar ve ilaçların yan etkisi gibi çeşitli faktörler olabilmektedir.

Eritrositlerin patolojisinin başka bir tipi **polycythemia** olarak adlandırılmıştır. **Polycythemia vera** hastalığında kan dolaşımındaki eritrositlerin oranı anormal yüksektir.

Polycytemianın özel etkisi kan yapışkanlığını yükseltmesidir. Bu nitelik eritrositlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Kan yapışkanlığı yükselirse kan akıntısının hızı düşer ve hemoglobin O₂ ile bağlanmaz, cilt mavi renkli alır (cyanotic) (Hole, 1978). Ayrıca kişinin yükseklikte uzun süre kalması ya da fazla iş veya spor yapması, terleme ve bol miktarda sıvı kaybının nedeni olur (**secondary polycythemia**) (Hole,1978).

1.4.3. Lökositler

Lökositler, çeşitli hastalıklar kontrolünde büyük bir rol oynarlar. Kemik iliğinde oluşur ve enfeksiyon olan yere kan dolaşımı ile ulaştırılırlar (Hole,1978).

Lökositler; büyüklüğüne, sitoplazma özelliklerine, nukleus formuna ve boyalama karakterine göre sınıflandırılır ve beş tip lökosit bulunur. Örneğin, granüle sitoplazma içeren lökositlere **granülösit**, sitoplazmatik granül içermeyenler, **agranülösit** adını alırlar (Hole,1978).

Tipik bir granülösit morfolojisi eritrositten iki kat büyüktür. Granulosit grubu, nötrofil, eozinofil ve bazofil adlı lökositlerden oluşur. Bu hücreler eritrositler gibi kemik iliğinde hemositoblastlardan üretilir. Fakat granulositlerin yaşam süresi daha kısa olurken ortalama olarak 12 saat sayılabilir. **Nötrofillerin** granülleri nötr boyalarda pembe renk alırlar ve çok iyi görünür. Nukleusları dilim şeklindedir ve kromatinle bağlanan 2 -5 parça içerir. Bundan dolayı nötrofillere **polimorfonuklear lökositler** adı verilmiştir. Normal kan örneklerinde bütün kan dolaşımındaki lökositlerinden nötrofiller %54 – 62 kadar yer almaktadır. Nötrofiller yabancı maddelerle karşılaştıkları zaman **kemotaksis** yaparlar. Kemotaksis, bir kimyasalın yüksek konsantrasyonlarında mobil hücrelerin hareketlenmeleridir. Nötrofil yabancı partikülleri veya bakterileri fagosit eder ve enzim salgılar. Granüllerinde hidrojen peroksit ve diğer kimyasalları içerir. **Eozinofiller**, iri, aynı büyüklüklü sitoplazmik granül içerir, onları ise ekşi boyalarda koyu-kırmızı renk almaktadır. Nukleusları genelde iki parçalıdır (bilobed). Bu hücreler kan dolaşımındaki lökositlerin genel sayısından %1 -3'tür. Eozinofiller derideki ve akciğerdeki parazitlere odaklanmışlardır. Ayrıca yangıyı ve alerjik reaksiyonları kontrol ederler. **Bazofiller**, büyüklükleriyle ve nukleus formlarıyla eozinofillere benzer. Fakat

sitoplazmik granülleri farklı formludur ve bazik boyalarda koyu-mavi renk alırlar. Bazofiller lökositlerin toplam sayısından %1'ini oluşturur. Basofiller histamin taşıyarak kapillerlerin genişlemesini sağlar ve daha fazla kan akışına olanak verir. Böylelikle bağışıklık sisteminin hücreleri enfeksiyon bölgesine ulaşır.

Agranülösitler grubunda monosit ve lenfosit adlı lökositler teşkil etmektedir. Monositler kırmızı kemik iliğinde üretilir, lenfositler lenf bezlerinde ve kırmızı kemik iliğinde üretilmektedir. **Monositler**, eritrositlerin büyüklüğüne göre 2–3 kat büyüktür. Monositlerin nukleusları yuvarlak, böbrek, oval ya da dilimli farklı formlu olabilir. Monositler normda toplam lökosit sayısından %3 –9'a kadar yer alırlar. Ortalama yaşam süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar olabilir. Monositler kemik iliğinden salgılanıp kan dolaşımında bulunurlar ve sonra dokulara girerken makrofajlara dönüşürler. **Lenfositler**, eritrositlerin büyüklüğüne göre biraz büyüktür. Nukleusları büyük ve yuvarlaktır. Bu hücreler toplam lökosit sayısının %25 – 33 oluşturur. Yaşam süresi çok uzun ve birkaç yıla kadar sürebilir. Lenfositler pekçok bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ile mücadele ederler (Hole, 1978).

1.4.4. Trombositler

Trombositler (**platelet, Plt**) çok sayıda granül içeren renksiz hücre parçalarıdır. Megakaryosit denilen kemik iliğinin büyük hücrelerinin parçalarından oluşur. Bu megakaryosit parçaları sistemik dolaşıma girince trombosit adını alırlar. Hemostazın sağlanmasında yani kanamanın durdurulmasında önemlidirler.

Trombositler bir yüzeye yapışma eğilimindedirler, fakat kan damarlarının içini döşeyen normal endotel hücrelerine yapışmazlar. Ancak damarın içindeki endotel bir şekilde hasar görürde altındaki bağ dokusu (kollajen) açığa çıkarsa, trombositler kollajene bağlanır. Bu bağlanma trombositlerin granüllerdeki içeriği ortama boşaltmalarına sebep olur. Ortama boşalan bu maddelerden biri olan ADP trombositlerin yüzeyinde birtakım değişikliklerin başlamasına neden olur ve yeni gelen trombositler de bu trombositlere bağlanarak trombosit agregasyonu denilen olaya yol açarlar. Hızla ilerleyen bu olay damarın içinde trombosit tıkanmasının oluşmasını sağlar. Endotel hücreleri

tarafından salgılanan bir protein olan **von Willebrand faktörü (vWF)** trombositlerin hasarlı damar duvarına tutunmasını kolaylaştırır. VWF önce kollajene bağlanır ve trombositin kollajene bağlanmasını sağlar. Koagülasyon için trombosit agregasyonu şart olduğu için von Willebrand faktörü eksikliği ya da bozukluğunda koagülasyon bozuklukları görülür.

Bu faktörün eksikliğinden kaynaklanan hastalığa von Willebrand hastalığı denir. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit hücre zarındaki araşidonik asidin tromboksan A_2 ye dönmesine neden olur. Bu madde trombosit agregasyonu uyardığı gibi, trombosit granüllerinden diğer maddelerin de salınmasına neden olur. Trombosit tıkaç kan damarındaki sızıntıyı tümüyle önler, ve bu tıkaç kontraksiyon ile daha da kuvvetlenir. Trombositler yüksek oranda kontraktil protein içerirler. Kontraksiyon trombosit tıkaçının sıkışarak daha kuvvetli hale gelmesini sağlar. Bu olaylar olurken aynı zamanda hasarlı damar duvarındaki düz kaslar da kasılarak o bölgeye gelen kan miktarını azaltır, dolayısı ile o bölgedeki kan basıncını azaltır. Trombosit tıkaçı sadece hasarlı bölgede olur, ve oradan yayılmaz. Bunu nedeni damar duvarının prostasiklin de denilen PGI_2 isimli bir madde sentez etmesidir. PGI_2 kuvvetli bir trombosit agregasyon inhibitörüdür.

1.4.5. Kan Kanseri

Kan kanseri (**lösemi**), özel tip lökositlerin kontrole edilmeyen üretimini içeren bir kanser türüdür. Löseminin pek çok farklı tipi vardır. İki özelliğe göre gruplanırlar: İlki hastalığın gelişmesi ve ilerlemesindeki hız. İkincisi de löseminin hangi kan hücresinden ortaya çıktığıdır. Löseminin ortaya çıkış ve ilerleme hızına bağlı olarak "akut lösemi" ve "kronik lösemi" tanımları kullanılır. Akut lösemide anormal hücreler genellikle olgunlaşmamış durumdadır ve sahip oldukları görevleri yerine getiremez. Anormal hücre sayısı hızla artar ve hastalık ilerler. Kronik lösemide de olgunlaşmamış hücreler bulunmaktadır ama lösemili hücrelerin çoğu olgunlaşmıştır ve normal işlevlerinin bir bölümünü yerine getirirler. Hücre sayısındaki artış ve hastalığın ilerleme hızı akut lösemiye göre daha yavaştır. Lösemi genellikle iki farklı hücreden ortaya çıkar: Bunlar

"lenfoid" ve "myeloid" hücrelerdir. Lösemi, bunlardan hangisine bağlı olarak ortaya çıktığına göre "lenfositik lösemi" ya da "myeloid lösemi" olarak adlandırılır.

Sonuç olarak lösemilerin büyük bir bölümünü 4 tip altında toplayabiliriz:

Akut lenfositik lösemi (ALL): Erken çocukluk döneminde en çok görülen lösemi tipidir. Ayrıca 65 yaş üstü ileri dönemde ortaya çıkabilir.

Akut myeloid lösemi (AML): Hem çocuklarda hem erişkinlerde görülür. Bazen akut lenfositik-olmayan lösemi (ANLL) olarak da adlandırılır (Mrozek et al, 2004).

Kronik lenfositik lösemi (KLL): Genellikle 55 yaş üstü erişkinlerde ortaya çıkar. Daha gençlerde de görülebilir. Ancak çocukluk döneminde hemen hiç karşılaşılmaz (Mavromatis and Cheson, 2004).

Kronik myeloid lösemi (KML): Genellikle erişkin yaşlarda görülür. Çocukluk çağında görülen lösemilerin çok küçük bir bölümünü oluşturur (Berger et al, 2003).

1.5. Kan Sayımı

1.5.1. Eritrosit Sayımı

Eritrositlerin 1 mm³'deki miktarına **red blood cell counts (RBC)** adı verilir. Bu oran kişiden kişiye değişir. Erkeklerde 4600000 – 6200000, kadınlarda 4200000 – 5400000, çocuklarda 4500000 – 5100000 hücre/1mm³ norm olarak sayılabilir. Eritrosit sayısının yükselmesi bol yemekten ve yüksek sıcaklıktan kaynaklanabilir.

Kanın O₂-taşıma kapasitesi kan dolaşımındaki eritrositler sayısına bağlıdır, bu yüzden onların sayısının değişmesi organizmayı çok etkilerler. Bundan dolayı RBC ölçmesi farklı hastalıkların diyagnostiğinde kullanılır (Hole, 1978).

1.5.2. Lökosit Sayımı

Normalde kan, 5000 – 10000 lökosit/ 1mm^3 içermektedir. Lökositlerin toplam sayısı (**white blood cell count, WBC**), organizma içindeki koşulların anormal değişimine tepki olarak yükselmesi için lökositlerin ölçülmesi klinikler tarafından dikkatle izlenmektedir. Örneğin, bazı enfeksiyon hastalıklarında kan dolaşımındaki lökositlerin sayısı yükselmektedir.

Lökositlerin toplam sayısı 10000 tane/ 1mm^3 miktardan fazla yükseldiği durumlara **lökositosis** adı verilir. Lökositosis enfeksiyon hastalıklarında, fazla idman yapmasında, vücudun fazla su kaybetmesi sonucunda rastlanabilir.

Lökositlerin toplam sayısı 5000 tane/ 1mm^3 düşük bulunduğu durumlara **lökopeni** adı verilir. Lökopeni tifo, grip, kızamık, kabakulak, çiçek hastalığı ya da poliomiyelit gibi hastalıklarda rastlanabilir. Ayrıca lökopeni, farklı anemilerin ya da kurşunla, arsenikle veya cıvayla zehirlenmelerin sonucu olarak da gözlenir.

Lökosit tiplerinin ayrı sayımı (**different white blood cell count, DIFF**) kan örneğindeki farklı tip lökositlerin nispi oranıdır. DIFF rakamları farklı hastalıklarda farklıdır. Örneğin, nötrofil sayısı bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir, eozinofil oranı ise parazitlik enfeksiyonlarda ve alerjik reaksiyonlarda yükselmektedir (Hole, 1978).

1.5.3. Trombosit Sayımı

Normal kan örneklerinde trombosit oranı 130000 – 360000 tane/ 1mm^3 olarak bulunmaktadır (Hole, 1978). Trombosit miktarı 100000 tane/ 1mm^3 'den düşük olduğu durumlara **trombopenia** adı verilmiştir. Trombopenia, kemik iliğinin radyasyon veya kimyasal maddelerle patolojiler oluştuğu zaman ortaya çıkar. Trombosit sayısı norma göre yükseldiği zaman **trombositosis** durumu teşhis edilir (Hole, 1978).

1.5.4. Hemoglobin

Hemoglobin (Hgb), eritrositlerde bulunan protein molekülüdür. Hemoglobin eritrositlerin oksijen taşıma fonksiyonunu ve kanın kırmızı rengini sağlar. Normal kan örneklerinde hemoglobin seviyesi kadınlarda 12–16 gm/100ml, erkeklerde ise 13–18 gm/100ml arasındadır (Hole, 1978).

1.5.5. Hematokrit

Hematokrit (Hct), kan içindeki kan hücrelerin oranının sayısıdır. Normal kan örneklerinde hematokrit erkeklerde %45–52, kadınlarda ise %37–48 bulunmaktadır (Hole, 1978).

1.6. Çalışmanın Amacı

Normal kan sayımı parametreleri çeşitli etkenlere (yaş, cins vb.) bağımlı olarak değişmektedir. Kanserli hastalarda bu parametrelerin değiştiği konusunda bazı yayınlar yapılmıştır (Zuckerman, 1998, Saba, 1998). Bu çalışmamızda bu verilerden destek olarak kan değerleri ile meme kanseri aşamaları arasında bağlantının varlığını ve eğer değişimler var ise bu değişimlerin çevresel etkenlerden, özellikle coğrafik farklılıklardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Kanser tedavisinde kullanılan metodlar kan sayımına çok etkilediği için araştırmada kullanılan kan analizlerinin sonuçları hastaların tedavi edilmeden önceki verileridir. Yani hastalar hastaneye ilk müracaat ettiği zaman alınan kan analiz sonuçları incelenmiştir.

Türkiye ve Rusya’da meme kanseri teşhisi konulmuş hastalarda hastalığın evresine bağımlı olarak meydana gelen kan değerlerinde değişiklikleri takip ederek, oluşabilecek anemi, eritrositoz, lökositöz, lökopeni, trombositöz ve trombopeni prevalansını ve muhtemel hızını değerlendirmeye çalıştık. Çeşitli kanser tiplerinde bu konuda benzer araştırmalar yapılmıştır (Bottini et al, 2003; Blake-Mortimer et al, 2004; Grosenick et al, 2004).

2. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.1. Kan Sayımı ve Kanser İlişkisi

Kanserli hastaların kan analiz sonuçları üzerinde yapılan çalışmalar, genellikle kemoterapi, hormon ya da radyasyon tedaviden sonra bu tedavi metotların kan sayımına etkisini öğrenmek amacıyla yapılır. Örneğin, hormon tedavisi yapıldığı zaman hastanın organizmasında lökopeni ve trombopeni gibi patolojiler oluşur (Gucol and Sotnikova, 2001). Radyasyon tedavi yapıldığı zaman hastalarda normal hematopoiesis süreci bozulur ve citopenia adlı patoloji oluşmaktadır (Zuckerman, 1998).

Malignant tümör gelişiminde organizmada nöroendokrin, bağışıklık ve metabolizm durumlarının değişmesi gözlenmektedir. Fakat kanserin kan sayımına etkisini diğer etkilerden ayırması çok zordur. Örneğin, lökositlerin sayımı farklı enfeksiyon hastalıklarda yükselebilir, eritrosit miktarının değişimi ise diyet faktörlerin değişmesinden kaynaklanabilir.

Zuckerman (1998) çalışmasında kanserin hematopoiesis sürecine etkisini iki gruba ayırmıştır: tümörün direk etkilerine bağlı citopenia ve kanserin organizmaya etkilerden kaynaklanan citopenia. Tümörün direk etkilerine bağlı olan citopenia, bu sebeplerden kaynaklanır; kemik iliğinde metastaz oluşması, kemik iliğinin nekrosis uğraması, kemik iliğinde fibrosis oluşması ve hematopoiesisin hormon inhibitörlerini uyandıran ve hematopoietic büyüme faktörlerinin eksikliğini sağlayan bozukluklardır. Kanser organizmaya ikincil etkilerden kaynaklanan citopenia durumlarının sebepleri ise yemek yetersizliği, kan kaybetmesi (özellikle eritrositlerin yetersizliğine neden olur), kronik ve enfeksiyon hastalıklar (eritrositlerin yetersizliği), hematopoietik hücrelerin yıkılması, hypersplenism, mikroangiopathy'dir (eritrositlerin yetersizliği).

2.2. Meme Kanseri ve Kan Sayımı

Meme kanseri diğ er kanser türleri gibi organizmaya negatif etki yapmaktadır. Ulbrih et al. (1999) yaptığı çalışmada meme kanseri hastalarının hastalığın aşamasına göre trombosit sayımı yapılmıştır. Kan analizleri alınan hastaların ortalama yaşı 49–50 civarında bulunmuştur. Meme kanserli hastalarının diğ er hastalara göre trombosit sayısı %33,3 daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Fakat kanserin aşamaları ve trombosit sayısı arasında korelasyon bulunmamıştır.

Meme kanserinde eritrosit ve lökosit sayısının meme kanseri ile ilişkisi ile ilgili veriler tespit edilmemiştir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Materyal

Bu çalışma Kartal Devlet Hastanesinin Genel Cerrahi, Radyasyon Onkoloji kliniğinde (Türkiye) ve Abakan Devlet Hastanesinin Cerrahi Onkoloji kliniğinde (Rusya) meme kanseri nedeniyle tedavi olmuş olan 66 Türkiye ve 92 Rusya'daki hastaları kapsamaktadır (Tablo 3.1. ve 3.2). Ocak 2003 ve Ağustos 2003 tarihleri arasında meme kanseri teşhisi konulan hastaların kan analizleri incelenmiştir.

Tablo 3.1. Kartal Devlet Hastanesinin Genel Cerrahi, Radyasyon Onkoloji kliniğinde (Türkiye) alınan meme kanserli hastaların kan analiz değerleri.

Stage	Hasta sayısı	Yaş, ortalama	Hgb, ortalama	Wbc, ortalama	Plt, ortalama	Hct, ortalama
I	4	49	12.1	6 607.5	288 250	36.1
II	37	59.2	12.3	6 458.9	311 861.1	36.5
III	20	52.2	11.5	6 927.5	309 500.0	34.4
IV	5	50.6	10.4	6 268.0	283 200.0	31.0

Tablo 3.2. Abakan Devlet Hastanesinin Cerrahi Onkoloji kliniğinde (Rusya) alınan meme kanserli hastaların kan analiz değerleri.

Stage	Hasta sayısı	Yaş, ortalama	Hgb, ortalama	Wbc, ortalama	Plt, ortalama	Rbc, ortalama
I	8	48.9	12.6	6 087.5	219 250.0	4 105 000
II	55	54.9	13.5	6 152.7	211 954.6	4 088 750
III	23	59.7	12.4	5 960.9	216 857.1	3 975 000
IV	5	56	10.4	4 530.0	275 000.0	2 730 000

3.2. Metod

Meme kanserli hastaların kan analiz sonuçları otomatik kan sayıcı (otoanalizatör) kullanarak alınmış ve hastaların kan analizleri sonuçlarının ve meme kanserin aşamaları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için SPSS 10.0 adlı istatistik program kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Türkiye’deki Kanser Aşamaları ve Kan Değerlerini Gösteren Bulgular

4.1.1. Hemoglobin

Normal kan örneklerinde hemoglobin seviyesi bayanlarda 12-16 gm/100ml arasındadır. Fakat hastalıklar nedeniyle bu rakamlar değişiklik gösterir. İstanbul Kartal Devlet Hastanesinde incelediğimiz meme kanserli hastalar grubunda da hemoglobin seviyesi hastadan hastaya değişmektedir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak incelediğimde meme kanserinin aşamaları ve hemoglobin seviyesi arasında ters bir korelasyon bulunduğu tespit edildi (Tablo 4.1.). Bununla beraber meme kanserinin birinci aşamasında hemoglobinin ortalama seviyesi 12.1’iken, ikinci aşamada bu seviye biraz daha yükseldiği gözlemlendi. Üçüncü aşama, gelişmiş kanserin başlama noktasıdır ve kanserin hematopoiesise negatif etkisi artmaktadır. Üçüncü ve dördüncü aşamalarda hemoglobin seviyesinin düşmesi gözlemlenmiştir (üçüncü aşamada 11.454 gm/100ml, dördüncü aşamada 10.44 gm/100ml) (Grafik 4.1.).

4.1.2. Lökosit

Beyaz kan hücreleri normalde 1 mm³ kanda 5 000 – 10 000 adet olarak bulunur. Türkiye’deki hastalarda meme kanserinin birinci aşamasında lökosit sayısı ortalama 6 607.50 tane/mm³, ikinci aşamasında 6 458.92 tane/mm³, üçüncü aşamasında 6 927.50 tane/mm³ ve dördüncü aşamasında 6 268.00 tane/mm³ bulunmuştur. Bu rakamlar arasında ve meme kanserinin aşamaları arasında istatistik olarak bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.2). Fakat numerik olarak bir düşüş gözlenmiştir. Lökosit sayısının ortalama seviyelerini gösteren Grafik 4.2’de belirtilmiştir.

4.1.3. Trombosit

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryocit adı verilen hücrelerin kan dolaşımına çıkan parçaları olarak kanda normalde 130 000 – 360 000 tane/mm³ arasında bulunmaktadır. Türkiye’deki meme kanserli kadınlarda trombosit sayısının kanserin aşamasına bağlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.3). Fakat her aşamada trombositlerin sayısının ortalama rakamlarını grafiğe dökersek bu grafiğin birinci aşamadan (288 250.00 tane/mm³) üçüncü aşamaya 309 500.00 tane/mm³ kadar yükseldiği gözlenmiştir. Bu veriler trombositlerin sayısı meme kanserinin birinci aşamasından itibaren üçüncü aşamasına kadar artmakta olduğunu, fakat hastalığın dördüncü aşamasında bu sayının düştüğünü (283 200.00 tane/mm³) olduğu gözlenmiştir (Grafik 4.3).

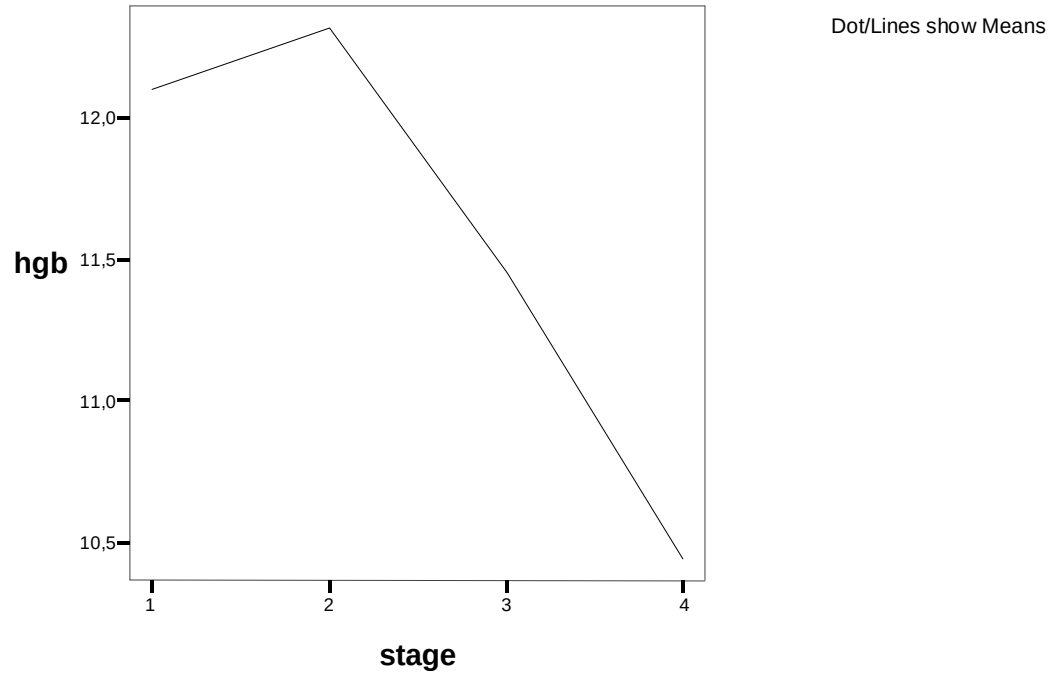
4.1.4. Hematokrit

Tüm kan hücrelerinin yüzdesini gösteren hematokrit’in normal oranı %45 civarındadır. Bahsedilen oranın %99’unda eritrositler yer almaktadır. Bu yüzden hematokrit ve hemoglobin seviyelerinin arasında bir ilişki mutlaka olmalıdır. Bu tahminin doğru olduğu kan analizleri sonuçlarının istatistiksel incelenmesiyle ispat edilmiştir. Yapılan inceleme sonunda meme kanserli hastalardaki hematokrit ve hemoglobin rakamları arasında iyi bir korelasyon gözlemlenmiştir. Hematokrit rakamı ile meme kanseri aşamaları arasında da ters bir korelasyonun varlığı tespit edilmiştir (Tablo 4.4). Meme kanserinin birinci aşamasındaki hematokrit oranı %36.13, ikinci aşamasında %36.46, üçüncü aşamasında biraz düşerek (%34.43), dördüncü aşamasında da en düşük oranı %25.4 bulunup ortalama seviyesi %31.04 olarak gözlenmiştir (Grafik 4.4). Bu sonuçların grafiği hemoglobin seviyesinin grafiği ile (Grafik 4.1.) benzerlik göstermektedir. Hematokrit rakamının düşmesi, meme kanserinin ilerlemesi ile eritrosit sayısının düştüğünü göstermektedir.

Tablo 4.1. Hemoglobin seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye).

Correlations			
		STAGE	HGB
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,368**
	Sig. (2-tailed)	,	,002
	N	66	66
HGB	Pearson Correlation	-,368**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,002	,
	N	66	66

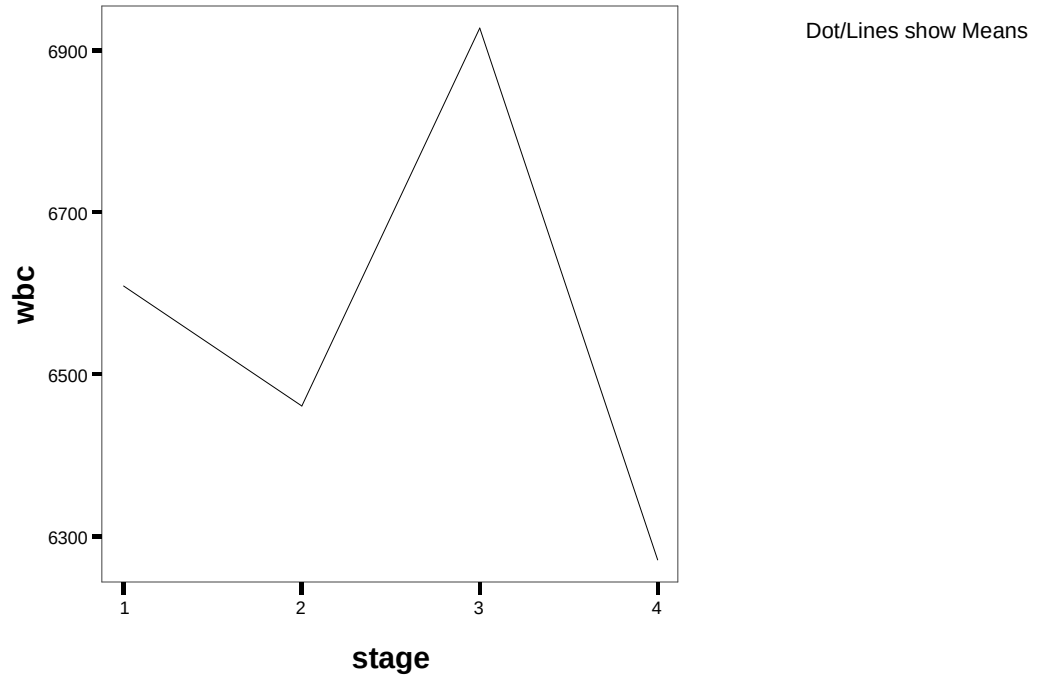
** . Correlation is significant at the 0.01 level



Grafik 4.1. Hemoglobin seviyesinin meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Türkiye).

Tablo 4.2. Lökosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye).

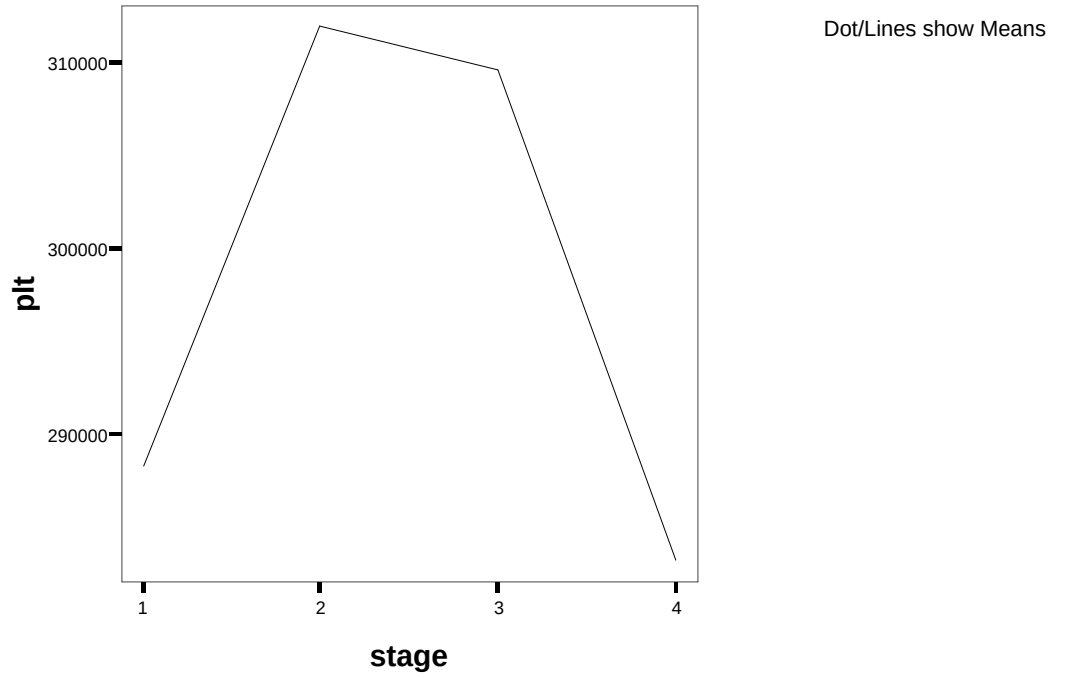
Correlations			
		STAGE	WBC
STAGE	Pearson Correlation	1,000	,033
	Sig. (2-tailed)	,	,790
	N	66	66
WBC	Pearson Correlation	,033	1,000
	Sig. (2-tailed)	,790	,
	N	66	66



Grafik 4.2. Lökosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Türkiye).

Tablo 4.3. Trombosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye).

Correlations			
		STAGE	PLT
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,028
	Sig. (2-tailed)	,	,824
	N	66	65
PLT	Pearson Correlation	-,028	1,000
	Sig. (2-tailed)	,824	,
	N	65	65

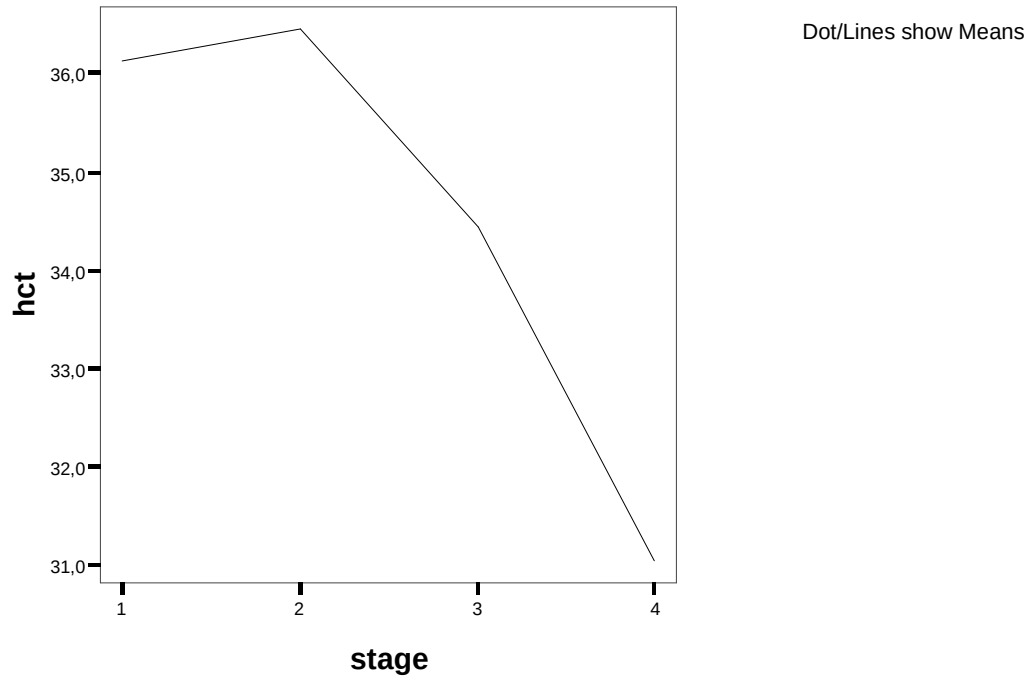


Grafik 4.3. Trombosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Türkiye).

Tablo 4.4. Hematokrit rakamı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Türkiye).

Correlations			
		STAGE	HCT
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,409**
	Sig. (2-tailed)	,	,002
	N	66	57
HCT	Pearson Correlation	-,409**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,002	,
	N	57	57

** . Correlation is significant at the 0.01 level



Grafik 4.4. Hematokrit rakamının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Türkiye).

4.2. Rusya'daki Hastaların Kansere Aşamaları ve Kan Değerlerini Gösteren Bulgular

4.2.1. Hemoglobin

Normal kan analizlerindeki hemoglobin seviyesi 12–16 gm/100 ml'dir. Meme kanserli hastaların hemoglobin seviyelerinin düşük olduğu Rus hastalar üzerinde de tespit edilmiştir. Rusya Hakas Devlet Hastanesi'nde meme kanserli hastalardan alınan kan analizlerinde hemoglobinin ortalama rakamları, birinci aşamada 12,61 gm/100ml, ikinci aşamada 13,47 gm/100ml ve üçüncü aşamada 12,38 gm/100ml oranlarının normun alt sınırlarına yakın olduğu görülmektedir. Dördüncü aşamada hemoglobinin daha da azaldığı gözlenmiştir. Rusya'daki hastalarda da hemoglobin seviyesi ve meme kanserinin aşamaları arasında ters bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.5). Meme kanserinin aşamasının artışı ile hemoglobin seviyesinin rakamı düştüğü gözlemlenmiştir (Grafik 4.5).

4.2.2. Lökosit

Rusya'da normal kan örneklerindeki lökosit sayısına göre 5 000–10 000 tane/mm³ arasındadır. Meme kanserli hastalarda lökosit sayısı düşük olduğu gözlemlenmiştir. Fakat hastaların kan analiz sonuçlarına göre istatistik olarak bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.8). Birinci aşamada 6087.50 tane/mm³, ikinci aşamada 6152.73 tane/mm³, üçüncü aşamada 5960.87 tane/mm³ ve dördüncü aşamada ise 4530.00 tane/mm³ ortalama lökosit sayısı bulunmuştur. Lökosit sayısının ortalama rakamları ile grafik yapıldığında, dördüncü aşamada bu sayının numerik olarak düştüğü görülmüştür (Grafik 4.8).

4.2.3. Trombosit

Meme kanseri hastalarında trombosit sayısı, norm sınırları içinde bulunmaktadır. Birinci aşamada 219 250 tane/mm³, ikinci aşamada 211 954,55 tane/mm³, üçüncü

aşamada 216 857,14 tane/mm³ ve dördüncü aşamada 275 000 tane/mm³ oranında ortalama trombosit sayısı tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak trombosit sayısı ve meme kanseri aşamaları arasında hiçbir korelasyon bulunmamaktadır (Tablo 4.6). Fakat grafiğe göre ikinci aşamadan başlayarak dördüncü aşamaya kadar bir yükselmenin varlığı gözlenmiştir (Grafik 4.6).

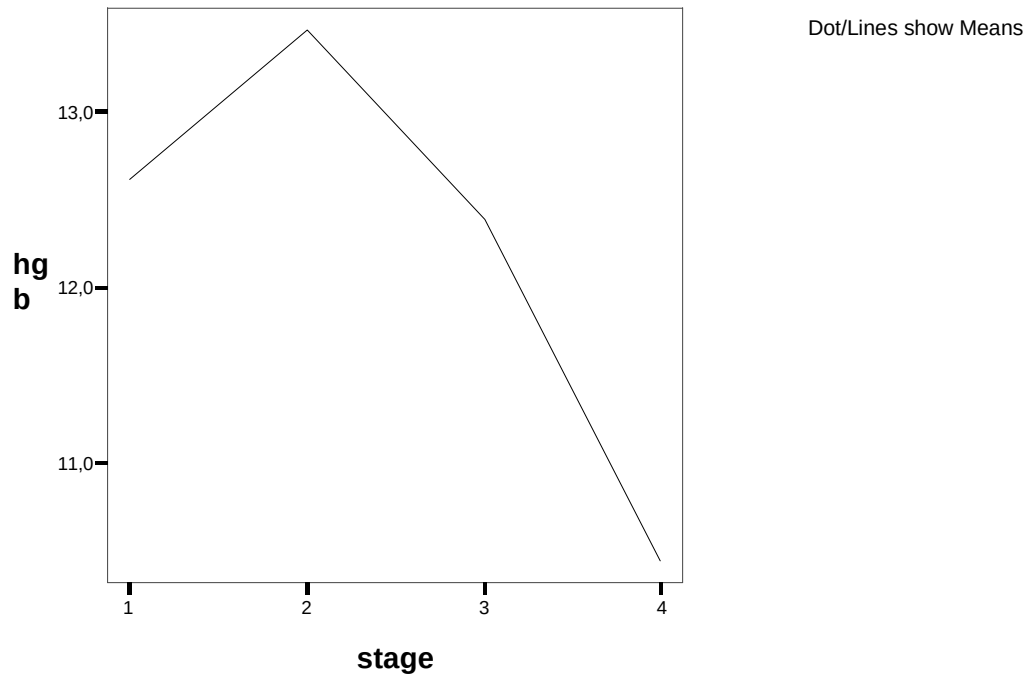
4.2.4. Eritrosit

Meme kanserinde Rus hastalarının eritrosit sayısının normalden az olduğu tespit edilmiştir. Normal kan örneklerinde bayanlarda 4 200 000 – 5 400 000 tane/ mm³ eritrosit olmalıdır. Rusya'daki hastaların kan analizlerinde; birinci aşamada – 4 105 000 tane/ mm³, ikinci aşamada – 4 088 750 tane/ mm³, üçüncü aşamada – 3 975 000 tane/ mm³ ve dördüncü aşamada ise 3 975 000 tane/ mm³ eritrosit sayısı ortalama değerleri bulunmuştur. Bu sonuçları incelediğimizde kanserin ilerlemesi ve eritrositlerin sayısı arasındaki ters korelasyon gözlenmiştir (Tablo 4.7). Ortalama rakamları kullanarak bir grafik yapılırsa, birinci aşamadan dördüncü aşamaya kadar eritrositlerin azaldığı gözlenmektedir (Grafik 4.7).

Tablo 4.5. Hemoglobin seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya).

Correlations			
		STAGE	HGB
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,286**
	Sig. (2-tailed)	,	,006
	N	91	91
HGB	Pearson Correlation	-,286**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,006	,
	N	91	91

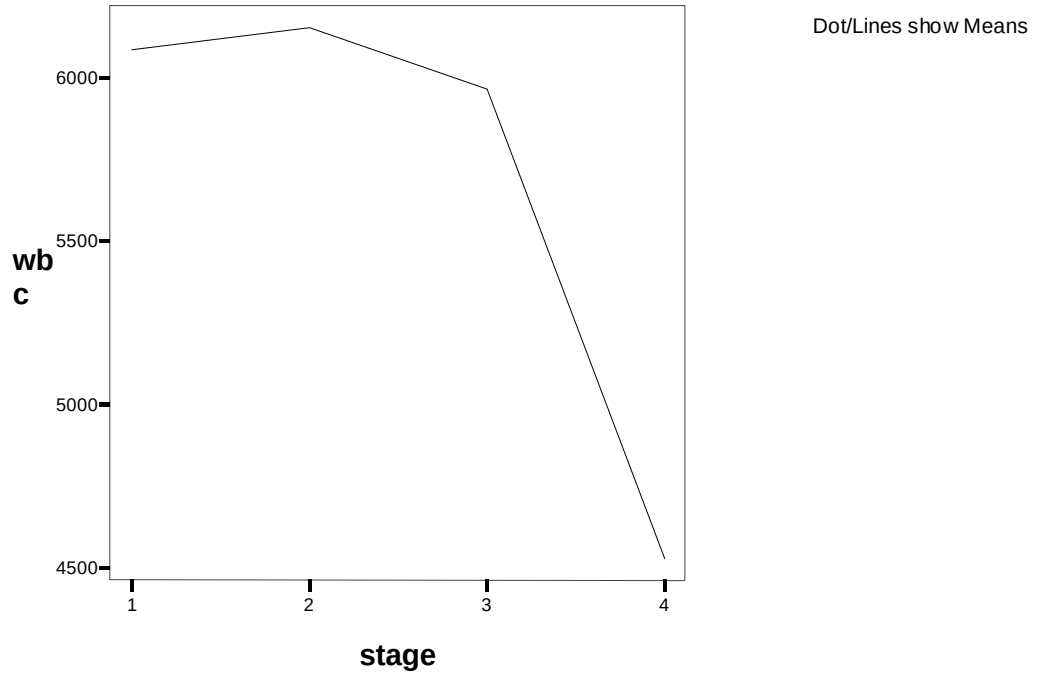
** . Correlation is significant at the 0.01 level



Grafik 4.5. Hemoglobin seviyesinin meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği

Tablo 4.6. Lökosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya).

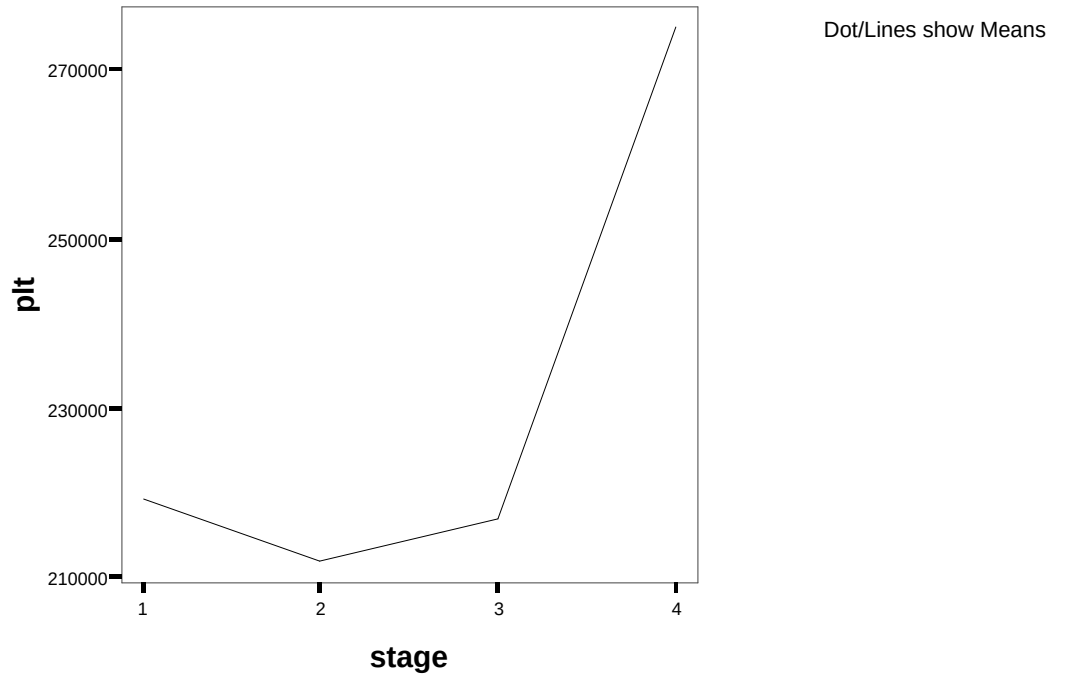
Correlations			
		STAGE	WBC
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,123
	Sig. (2-tailed)	,	,245
	N	91	91
WBC	Pearson Correlation	-,123	1,000
	Sig. (2-tailed)	,245	,
	N	91	91



Grafik 4.6. Lökosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Rusya).

Tablo 4.7. Trombosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya).

Correlations			
		STAGE	PLT
STAGE	Pearson Correlation	1,000	,166
	Sig. (2-tailed)	,	,340
	N	91	35
PLT	Pearson Correlation	,166	1,000
	Sig. (2-tailed)	,340	,
	N	35	35

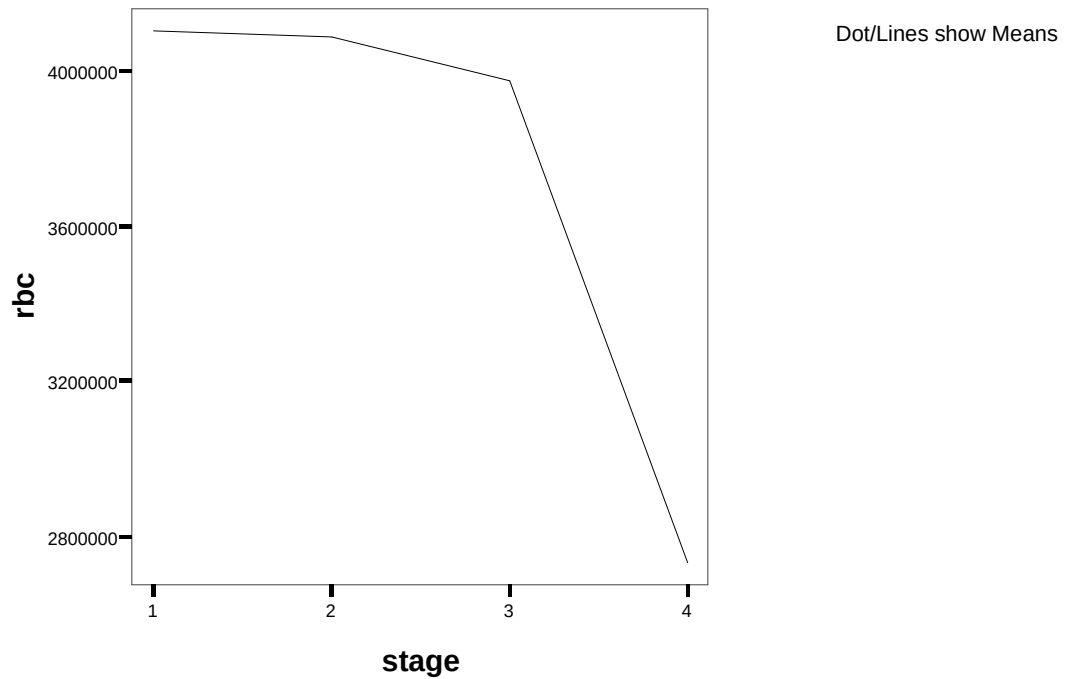


Grafik 4.7. Trombosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Rusya).

Tablo 4.8. Eritrosit sayımı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon (Rusya).

Correlations			
		STAGE	RBC
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,385*
	Sig. (2-tailed)	,	,017
	N	91	38
RBC	Pearson Correlation	-,385*	1,000
	Sig. (2-tailed)	,017	,
	N	38	38

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Grafik 4.8. Eritrosit sayımının meme kanseri aşamalarına bağımlılık grafiği (Rusya).

4.3. Türkiye ve Rusya’da Alınan Kan Analizleri Sonuçlarının Karşılaştırması

4.3.1. Hemoglobin

Rusya ve Türkiye’deki meme kanserli hastaların kan analizi sonuçlarını incelediğimizde; iki ülke hastalarının ortalama hemoglobin seviyelerinin arasında onaylı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. İki ülke hastalarından alınan verilere göre, kanserin birinci aşamasındaki ortalama hemoglobin seviyesinin ikinci aşamasına oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.9). Hemoglobin seviyesinin, hastalığın ikinci aşamasında ortalama olarak yüksek seviyeye ulaşırken hastalığın üçüncü ve dördüncü aşamalarında da düşük seviyelere indiği gözlemlenmiştir.

Tablo 4.9. Türkiye ve Rusya’daki hastaların kan analizlerinin sonuçlarındaki hemoglobin ortalama seviyesi

Stage	Hemoglobin ortalama seviyesi (Türkiye) (gm/100ml)	Hemoglobin ortalama seviyesi (Rusya) (gm/100ml)
I	12.10	12.61
II	12.31	13.47
III	11.45	12.38
IV	10.44	10.44

Türkiye ve Rusya’daki hastaların kanındaki hemoglobin seviyesi verileri ayrı ayrı incelendiğinde meme kanseri aşamaları ile hemoglobin seviyeleri arasında bulunan korelasyon sonuçlarında olduğu gibi iki ülke verilerini aynı tabloda incelediğinde de oldukça benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hemogloblin seviyesi ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon

Correlations			
		STAGE	HGB
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,320**
	Sig. (2-tailed)	,	,000
	N	157	157
HGB	Pearson Correlation	-,320**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,
	N	157	157

**. Correlation is significant at the 0.01 level

4.3.2. Lökosit

Yapılan incelemelerde Türkiye’deki hastaların lökosit oranı, Rusya’daki hastalara oranla daha yüksek çıkmıştır. Özellikle üçüncü aşamada fark yüksektir (Tablo 4.11). İki ülkeden alınan sonuçları ayrı ayrı ve birlikte incelediğimizde lökosit sayısı ve meme kanseri aşamaları arasında korelasyon gözlemlenmemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Türkiye ve Rusya’daki meme kanserli hastaların kan analiz sonuçlarındaki lökosit sayımı

Stage	Lökosit ortalama sayısı (Türkiye) (tane/ mm ³)	Lökosit ortalama sayısı (Rusya) (tane/ mm ³)
I	6 607. 50	6 087. 50
II	6 458. 92	6 152. 73
III	6 927. 50	5 960. 87
IV	6 268. 00	4 530. 00

Tablo 4.12. Lökosit sayısı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon

Correlations			
		STAGE	WBC
STAGE	Pearson Correlation	1,000	-,045
	Sig. (2-tailed)	,	,580
	N	157	157
WBC	Pearson Correlation	-,045	1,000
	Sig. (2-tailed)	,580	,
	N	157	157

4.3.3. Trombosit

Trombosit sayısı, Türkiye'deki hastalarda Rusya'daki hastalara oranla daha yüksek çıkmıştır. Ortalama trombosit miktarı Tablo 4.13'de gösterilmektedir. Trombosit sayısı ve meme kanseri aşamaları arasında istatistik olarak herhangi bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 4.14). Fakat hastalığın ilk iki aşamasında kandaki trombosit miktarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.13. Türkiye ve Rusya'da alınan meme kanserli hastaların kan analiz sonuçlarındaki trombosit sayımı

Stage	Türkiye'deki hastalarda (tane/ mm ³)	Rusya'daki hastalarda (tane/ mm ³)
I	288 250.00	219 250.00
II	311 861.11	211 954.55
III	309 500.00	216 857.14
IV	283 200.00	275 000.00

Tablo 4.14. Trombosit sayısı ile meme kanseri aşamaları arasındaki korelasyon

Correlations

		STAGE	PLT
STAGE	Pearson Correlation	1,000	,074
	Sig. (2-tailed)	,	,461
	N	157	100
PLT	Pearson Correlation	,074	1,000
	Sig. (2-tailed)	,461	,
	N	100	100

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada meme kanser hastalarının kanlarındaki eritrosit, hematokrit, lökosit ve trombosit oranlarındaki değişimler ile kanserin aşamaları arasındaki bağlantı bulunup bulunmadığı ve iki farklı coğrafik koşullardaki hastaların bahsi geçen değerleri arasındaki karşılaştırmalar yapıldı. Tüm verileri SPSS 10.0 programında değerlendirildi.

Kanser hastalıklarında aneminin varlığı Saba (1998) çalışmalarında incelenmiştir. Araştırmacılar olaya sebep olan faktörleri iki gruba ayırmıştır; tümörün hematopoiesis'e direk etkileri ve kanserin organizmadaki proseslere yan etkileri. Tümörün hematopoiesis'e direk etkileri arasında; kemik iliğinde metastaz oluşması ve tümör hücrelerinin özel proteinler üretmesi sayılabilir. Kanser organizmadaki proseslere yan etkileri hakkında 1966 yılındaki Cartwright tarafından yapılan çalışmada üç mekanizma gerçekleşebileceği belirtilmiştir. Eritrositlerin yaşam süresinin kısalması, kemik iliğinin eritrositleri gerekli oranda üretmemesi (hipoproliferatif durumu) ve eski eritrositlerdeki Fe-iyonlarının kullanılmaması. Bu konudaki yeni araştırmalarda eritropoietin üretiminde aksaklıkların var olduğu belirtilmiş ve bu aksaklığın nedeninin tümörün sitokinler üretmesine bağlı olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (Saba, 1998). Araştırmamızda, meme kanseri aşamaları ile eritrosit miktarı (yani hemoglobin seviyesi) arasında istatistik olarak ters korelasyon gözlemledik. Bu bulgular bize hemoglobin seviyesinin düşüşünün meme kanserinin aşamalarına bağımlı olarak ortaya çıktığını işaret edebilir (Tablo 4.10). Fakat numerik olarak meme kanserinin ikinci aşamasında hemoglobinin ortalama seviyesi birinci aşamasından biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuç farklı sebeplerden kaynaklanabilir. Kanser ilk aşamalarında tümörün organizmaya olan etkisi azdır. Bu yüzden hemoglobin seviyesi birinci aşamada norm sınırları arasında bulunmaktadır. Fakat tümör büyümesiyle angiogenesis (tümör içinde kan damarlarının oluşması) adlı süreç başlamaktadır. Ve tümörün oksijene ihtiyacı yükselmektedir. Bundan dolayı organizmada eritrositler daha çok üretilir ve hemoglobin seviyesi ikinci aşamada yükselmiş olabilir.

Daha önce konuyla ilgili yapılan çalışmalar kısmında bahsedildiği gibi trombosit üzerine yapılan çalışmada trombosit sayısında artışın olduğu Ulbrih et al. tarafından işaret edilmiştir. Bizim analizlerimizde aynı sonuçları desteklemektedir (Tablo.4.12). Meme kanserinin birinci aşamasından üçüncü aşamasına kadar trombosit sayısının yükseldiği gözlenmiştir. Fakat, trombositlerin sayımı ile meme kanseri aşamaları arasında korelasyon iki ülkede de gözlemlenmiştir.

Buna ilaveten kandaki beyaz kan hücrelerinin miktarındaki değişimlerin kanser aşamalarına bağlı olup olmadığını araştırıldı, ve istatistik olarak bir korelasyon tespit edilmemiştir. Tüm bunlara ilaveten Türkiye ve Rusya'daki yukarıda analiz edilen değerler karşılaştırıldığında, benzer sonuçlar alınmıştır.

Anemi, bütün kanser aşamalarında bulunduğundan dolayı kanserin teşhis edilmesinde birincil bir işaret olabilir (Moliterno and Spivak, 1996). Yapılan bu çalışmanın kanserin erken teşhisinde kan değerlerindeki değişimleri işaret olarak alınabileceği fikrini desteklemektedir. Ayrıca meme kanserli hastalarda, hastalığın evresine göre kan sayımı parametreleri ile oluşan anemi, eritrositoz, lökositöz, lökopeni, trombositöz ve trombopeni arasındaki ilişki ortaya konularak sonuçta kullanılacak ilaçların dozunun ayarlamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilmesi önerilebilir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmanın istatistiklerinin ışığı altında, iki farklı ülke kanser hastalarının verileri ortaya koyulmuştur ki, meme kanseri nitelendirmelerinde kan değerleri analizlerinin dikkate alınabileceğini gösterebilir. Ayrıca, iki ülke hastaları sonuçlarının benzerliliği coğrafik, etnik ve sosyolojik faktörlerin değil, meme kanserinin aşamalarının kan parametreleri üzerinde etkili olduğunu destekler.

KAYNAKLAR

- 1- Bichan O.A., Онкология: проблемы, задачи, перспективы, Здоровье Украины, мед. газета, июль, 2003
- 2- Komarova L.E., Возникновение рака молочной железы, Совр. Онкология, том.4, №2, 2002
- 3- Gotko E., Рак молочной залози, Здоровье Украины, мед. газета, май, 2002
- 4- Evseev N.G., Злокачественная опухоль молочной железы, Мед. агентство «Главный врач», 2002
- 5- Trapeznikov N.N., Aksel E.M., Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2001
- 6- Cancer Cases According to Regions and Sex in Turkey, T.C. Sağlık Bakanlığı, 1999
- 7- The Most Frequent Ten Cancers In Females, T.C. Sağlık Bakanlığı, 1999
- 8- Harris J., Morrow M., Norton L., "Malignant Tumors of the Breast Cancer Principles. Practice of Oncology, Ed: Devita J., Vircent t., at all, Phidelphia, 1997, s: 1557
- 9- Ham AW, Cormack DH. The breast Histology, 8th edition Philadelphia: JB Lippincott 1979; 866–874
- 10- Topper YJ, Freeman CS. Multiple hormone interactions in the developmental biologi of the mammary gland. Physiol Rev 1980; 60: 1049-1106
- 11- Lemone P., Burke K.M., Carpenter L.C., Medical Surgical Nursing -Criitical Thinking in Client Care, California, 1996, s 2039-2057
- 12- Huston SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age-related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary canser. J Clin Pathol 1985; 38:281
- 13- Kornelia Polyak, On the birth of breast cancer, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, Volume 1552, Issue 1, 30 November2001,1–13
- 14- Franks, L.M., Teich, N.; Introductin to the Cellular and Molecular Biology of Cancer, 1996
- 15- Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE Jr: Breast Carcinoma: Risk and Detection, pp 238-291. Philadelphia, WB Saunders, 1981

- 16- K. Li, "Молочная железа от А до Я" под общей ред. В. Ф. Семиглазова.- СПб.: "Норинт", 2000
- 17- Zaridze D.G., Канцерогенез (Под редакцией Д.Г. Заридзе). М., 2000; 21–56
- 18- Семиглазов В.Ф. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы, НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, 2000
- 19- A. Gucol and M. Sotnikova, Breast cancer: biology and clinic, 2001
- 20- S.A. Tulandin, Рекомендации седьмой конференции по адъювантной терапии рака молочной железы, Ст.-Галлен, Швейцария, февраль 2001
- 21- Carpenter L.C., Nursing Care of Clientas with Breast Disorders, Clinical Management for Continuity of Care, 5.Edition: Black J.M., Jacobs E.M., W.B. Saunders Comopany, London, 1998
- 22- Doizer K.J., Mahon S.M., Canser Prevention, Detection and Control, A Nursing Perspektive, Oncolojy Nursing Society Pittsburg, PA, 2002, s:389-444
- 23- Eskelinen, T. Nordén, A. Lindgren, L. Wide, H. O. Adami and L. Holmberg, Preoperative serum levels of follicle stimulating hormone (FSH) and prognosis in invasive breast cancer, European Journal of Surgical Oncology, Volume 30, Issue 5, June 2004, 495-500
- 24- R.A.Kerimov, Диагностика рака молочной железы, V Российская онкологическая конференция, 27–29 ноября 2001 года, Москва
- 25- Shmatkov N.P., Новый подход к лечению первично-неоперабельного и прогрессирующего рака молочной железы, ИнфоВест, Медицинский вестник, Март 1996г., 3
- 26- Composed by A. Gucol, 2001 School of Fundamental Medicine, Karazin Kharkiv National University, Ukraine
- 27- Kudravcev DV, Gumeneckaya U.V., Лучевая терапия больных раком молочной железы, MRNC RAMN, Obninsk, 2001
- 28- Dr. Süalp Tansan, Tansan Tıp Merkezi, Meme kanseri - 2000'de Standartlar ve Eğilimler - Bölüm 3, 14.12.2000
- 29- John W. Hole. Human anatomy physiology. 8 nd edition England: Wn. C. Brown Publishers 1978, 620
- 30- Bayık M, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bilim ve teknik yeni ufuklara, ekim 2003

- 31- Пля Veksler, Новое в лечении анемии (Бостон), "Вестник", 3 (236), 1 февраля 2000
- 32- Krzysztof Mrozek, Nyla A. Heerema and Clara D. Bloomfield, Cytogenetics in acute leukemia , Blood Reviews, Volume 18, Issue 2, June 2004, 115-136
- 33- Blanche H. Mavromatis and Bruce D. Cheson, Novel therapies for chronic lymphocytic leukemia, Blood Reviews, Volume 18, Issue 2, June 2004, 137–148
- 34- U. Berger, G. Engelich, O. Maywald, M. Pfirrmann, A. Hochhaus, A. Reiter et al., Chronic myeloid leukemia in the elderly: long-term results from randomized trials with interferon-alpha. Leukemia 17 (2003), p.1820
- 35- Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, Bersiga A, Generali D, Allevi G, Aguggini S, Bolsi G, Bonardi S, Bertoli G, Alquati P, Dogliotti L., Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer, Br J Cancer, 2003 Sep 15;89(6):977-82.
- 36- Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D., Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer, Breast J. 2004 May-Jun;10(3):195-9.
- 37- Grosenick D, Wabnitz H, Moesta KT, Mucke J, Moller M, Stroszczyński C, Stossel J, Wassermann B, Schlag PM, Rinneberg H., Concentration and oxygen saturation of haemoglobin of 50 breast tumours determined by time-domain optical mammography, Phys Med Biol. 2004 Apr 7;49(7):1165-81.
- 38- Kenneth S.Zuckerman, M.D. Hematopoietic Abnormalities in Patients With Cancer, Journal of the Moffitt Cancer Center, March / April 1998, Volume 5, Number 2
- 39- Eva J.Ulbrih, M.D., Lukas Hefler, M.D., Heinz Koelbl, M.D., Dieter Lampe, M.D. Elevated Platelet Counts in Patients with Breast Cancer, British Journal of Cancer, 80, 892 – 897, May 1999
- 40- Hussain I. Saba, MD, PhD, Anemia in Cancer Patients: Introduction and Overview, Journal of the Moffitt Cancer Center, March / April 1998, Volume 5, Number 2
- 41- Moliterno AR, Spivak JL. Anemia of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10:345-363

ÖZGEÇMİŞ

1975 Yılında Rusya Federasyon'unun Hakasya Cumhuriyeti'nde Rayisa Shupterekova ve Gennadiy Shupterekov çiftinin kızı olarak dünyaya geldi. 1991 yılında Troşkino İlkokulu'ndan mezun oldu. Ortaokul eğitimini 1991 yılında tamamladı. 1996 yılında Hakas Devlet Üniversitesi Biyoloji ve Kimya Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü'nde Türkçe hazırlık derslerini, 2001 yüksek lisans eğitimine, 2002 yılında yüksek lisans tez çalışmasına başladı. Yabancı dili Türkçe, İngilizcedir.