

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

**METASTATİK GÖĞÜS KANSERİ HASTALARINDA SERUM IL-
17 VE LİPOKSİN A4 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Fatma Hasan Bashir ABAID

**Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Doç. Dr. Bayram KIRAN
Yrd. Doç. Dr. Kerim GÜNEY
Yrd. Doç. Dr. Aytaç GÜDER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**

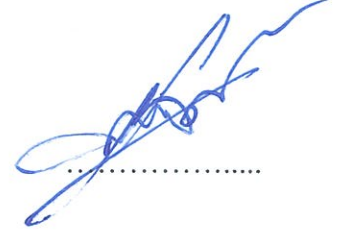
KASTAMONU – 2018

TEZ ONAY

Fatma Hasan Bashir ABAID tarafından hazırlanan “**Metastatik Göğüs Kanseri Hastalarında Serum IL-17 Ve Lipoksin A4 Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve **oy birliği** ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Doç. Dr. Bayram KIRAN
Kastamonu Üniversitesi



Üye

Yrd. Doç. Dr. Kerim GÜNEY
Kastamonu Üniversitesi



Üye

Yrd. Doç. Dr. Aytaç GÜDER
Giresun Üniversitesi



23/01/2018

Enstitü Müdür V. Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ



TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

İmza
Fatma Hasan Bashir ABAİD



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

METASTATİK GÖĞÜS KANSERİ HASTALARINDA SERUM IL-17 VE LİPOKSİN A4 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma Hasan Bashir ABAİD

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Genetik ve Biyomühendislik Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Bayram KIRAN

Metastatik form meme kanserinden ölümlerin yüzde doksanından fazlasını oluşturur. Metastaz ve tümör ilerlemesi için inflamasyonun gerekli olduğu bulunmuş olduğundan tümörögenез için proinflamatuvar ve anti-inflamatuvarimmün cevap arasında bir denge mevcut olmalıdır.

Bizim çalışmamızda metastatik meme kanseri hastalarında proinflamatuvar sitokin IL-17 ve anti-inflamatuvarlipidmediatörü LXA4 düzeylerinin ve aralarındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Evre 4 meme kanseri olan 35 Libyalı hastadan serum numuneleri toplanmış ve enzyme-linkedimmünsorban tayinle interlökin-17 ve lipoksin A4 düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçlar üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalar arasındaki farkın anlamlı olmadığını göstermiştir ($p=0.8$). Ek olarak, üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalar arasında LXA4 düzeylerinde de anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.5$). LXA4 ve IL-17 arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($p=0.006$). Sonuçlarımız metastatik aşamadaki göğüs kanserinde lipoksin A4 ve interlökin-17 arasında anlamlı bir doğrudan ilişki olduğunu göstermiştir. Lipoksin A4 ve interlökin-17'nin metastazdaki rolünün ve ER-negatif ve üçlü negatif olan hastalardaki rolünü değerlendirmek için büyük örneklemli grup çalışmalarının yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Interlökin-17, Lipoksin A4.

2018, 45 Sayfa
Bilim Kodu: 923

ABSTRACT

MSc. Thesis

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN IL-17 CYTOKINE AND LIPOXIN A4 LEVEL IN SERUM OF METASTATIC BREAST CANCER

Fatma Hasan Bashir ABAID

Kastamonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Genetic and Bioengineering

Supervisor: Assoc. Prof. Bayram KIRAN

Metastatic form represents more than ninety percent of breast cancer deaths. As inflammation found to be necessary for metastasis and tumor progression, and the balance between proinflammatory and anti-inflammatory immune response is important for tumorogenesis.

Our study aimed to investigate proinflammatory cytokine IL-17 and antiinflammatory lipid mediator LXA4 levels in patients with metastatic breast cancer and their relationship with one another. serum samples were collected from 35 Libyan patients with stage IV breast cancer, and the concentration of interleukin-17 and lipoxin A4 were measured using enzyme-linked immune sorbent assay. The results showed insignificant different in level of IL-17 between patients with triple negative and triple positive patients ($p=0.8$). in addition no significant different in LXA4 level between triple negative and positive patients ($p=0.5$). there was positive correlation between LXA4 and IL-17 ($p=0.006$). Our results have shown significant direct relationship between lipoxin A4 and interleukin-17 in metastatic stage of breast cancer. Further researches involving large sampled group study required to evaluate role of lipoxin A4 and interleukin-17 in metastasis and their role in patients who ER negative and triple negative.

Key Words: Breast cancer, Interleukin-17, Lipoxin A4.

2018, 45 Pages

Science Code: 923

TEŞEKKÜR

Öncelikle araştırma süresince ve tezin yazılması aşamasındaki bilimsel kılavuzluğu, nazik tavsiyeleri, sürekli takibi, cesaretlendirmesi ve yardımları için danışmanın Doç. Dr. Bayram KIRAN'ateşekkürlerimi ve minnetimi belirtmek isterim.

Ayrıca hasta seçiminde ve numune toplanmasında yaptığı büyük yardımlar için Dr.Nada Abdurrahman'a (Misurata Kanser Merkezi, Libya) teşekkür etmek isterim. MisurataBiyoteknoloji Araştırma Merkezi personeline ve özellikleDr. OmarAlqawi'yepratik tavsiyeleri ve sağladığı kolaylıklar için ve nazik işbirliği ve yardımları için Sn. KhawlaShaklawoon'ateşekkür ederim.

Son olarak, Son olarak babamın ruhuna ve çalışmaların süresince bana her zaman hiç bitmeyen bir destek sağladığı ve cesaret verdiği için anneme derin minnetimi ve onlarla gurur duyduğumu belirtmem gerekir. Bana her zaman destek verdikleri ve beni cesaretlendirdikleri için eşime, küçük çocuklarıma, kız ve erkek kardeşlerime de teşekkür ediyorum.

Fatma Hasan Bashir ABAİD
Kastamonu, Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Meme Kanseri	2
1.1.1. Meme Anatomisi	2
1.1.2. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi	2
1.1.3. Meme Kanserinin İnsidansı	3
1.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
1.1.5. Meme Kanserin Sınıflandırılması.....	4
1.1.6. Hormonal Reseptörler.....	4
1.1.7. Meme Kanserin Evrenmesi.....	5
1.1.8. Meme Kanseri Tedavisi.....	5
1.2. İnterlökin-17 (IL-17)	7
1.2.1. IL-17 Sitokin Ailesi	7
1.2.2. IL-17 Reseptör Ailesi	8
1.2.3. IL-17 Kaynakları ve Sinyal Yolağı.....	9
1.3. Lipoksin A4 (LXA4)	10
1.3.1. Lipoksin A4 Sentezi	11
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	15
2.1. Kanserde İnflamasyon ve Bağışıklık.....	15
2.2. IL-17 Kanserde ve Genelde Meme Kanseri	17
2.3. Kanserde LXA4.....	19
3. MATERYALLER VE YÖNTEMLER	21

3.1. Hastalar.....	21
3.2. Numunelerin Toplanması	21
3.3. IL-17 Ölçümü	21
3.4. LXA4 Ölçümü	24
3.5. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1. Hasta Karakteristikleri.....	28
4.2. IL-17 ve LXA4 Serum Düzeyleri.....	29
4.3. IL-17 Hastaların Farklı Hormonal Durumlarındaki Düzeyler	30
4.4. Hastaların Farklı Hormonal Durumlarındaki LXA4 Düzeyleri	31
4.5. LXA4 ve IL-17 Arasındaki İlişki	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	37
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik Asit
CCL20	KimokinC-C Motif Ligandı 20
COX2	Siklooksijenaz-2
CRC	Kolorektal Kanser
CTL	Sitotoksik T Lenfosit
CTLA8	Sitotoksik T Lenfositile İlişkili Protein 8
CXCL1	C.X.C MotifKimokin1
CXCL2	CX.C Motif Kimokin 2
DCIS	DuktalKarsinoma İn situ
DCs	Dendritik Hücreler
ER	Östrojen Reseptörleri
ERK	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz G.CSF
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HIF α	Hipoksiyleİndüklenenbilen Faktör Alfa
IL-17	İnterlökin-17
IL-1 β	İnterlökin-1 alfa
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
INF α	İnterferon alfa
LCIS	Lobulerkarsinoma in situ
LOX12	Lipooksijenaz-12
LOX15	Lipooksijenaz-15
LOX5	Lipooksijenaz-5
LTB2	Lökotrienler B4
LXA4	Lipoksin A4
MMPs	MatriksMetalloproteinleri
NFkB	Nükleer Faktör Kappa B
NK	Natural Killer Hücreler
NSAID	NonSteroidal Anti-İnflamatuarİlaçlar
NSCLC	Küçük Hücreli Olmayan Akciper Kanseri
PGE2	Prostaglandin E2
PGH2	Prostaglandin H2
PMN	Polimorfonükleerlökosit
PR	Progesteron reseptörleri
ROR α	İlişkili öksüz reseptör alfa
ROR γ	İlişkili öksüz reseptör gamma
ROS	Reaktif oksijen bileşikleri
STAT3	Sinyal trandüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü

TNBC	Üçlü negatif meme kanseri
TNF α	Tümör nekroz faktörü alfa
TRAF-6	TNF reseptörüyle ilişkili faktör 6
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Meme anatomisi.....	2
Şekil 1.2. IL-17 Sitokinve reseptör ailesi.....	9
Şekil 1.3. T.helper hücre ayrışması.....	10
Şekil 1.4. Lipoksin sentezinde 15-lipoksijenazla başlatılan yolak.....	12
Şekil 1.5. Hücre-hücre etkileşimiyle lipoksin oluşumu: lökosit trombosit.....	13
Şekil 1.6. Aspirinle tetiklenen 15- epi-lipoksinA4 biyosentezi	14
Şekil 2.1. Kanseri karakterize eden nitelikler	15
Şekil 2.2. Kansere özgü niteliklerin ortaya çıkışı ve bunları aktiveştiren karakteristikler	16
Şekil 2.3. Tümör progresyonundaIL-17'nin rolü.....	19

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 3.1. Standart IL-17 eğrisi	24
Grafik 3.2. Standart LXA4 eğrisi	26
Grafik 4.1. Hastaların hormonal duruma göre dağılımı	29
Grafik 4.2. Meme kanseri hastalarında serumda IL-17 ve LXA4 konsantrasyonlar	30
Grafik 4.3. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda IL-17 düzeyleri, fark anlamlı değil $p=0.8$	31
Grafik 4.4. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda LXA4 düzeyleri, fark anlamlı değil $p=0.5$	32
Grafik 4.5. LXA4 ve IL-17 düzeyleri arasındaki korelasyon; serum LXA4 düzeyi IL-17 ile pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0.466$, $p=0.006$); Sonuç Spearman testiyle analiz edilmiştir	33

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

	Sayfa
Fotoğraf 3.1.Yıkama prosedürü	23
Fotoğraf 3.2. Mikro-titre levha okuyucuyla mikro titre levhalarının okunması .	23
Fotoğraf 3.3. Durdurma çözeltisinin eklenmesi ve rengin maviden sarıya dönüşümü.....	26

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Meme kanserinde TNM evrelemesi.....	6
Tablo 1.2. İnterlökin-17 ailesi ve reseptörleri, hücrel kaynak ve fonksiyon ...	7
Tablo 1.3 Lipoksin A4'ün farklı insan lökositleri üzerinde etkisi	11
Tablo 4.1. Hasta karakteristikleri	28
Tablo 4.2. Serum IL-17 ve LXA4 düzeyleri	29
Tablo 4.3. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda IL-17 düzeyleri	30
Tablo 4.4. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda lipoksin A4 düzeyleri.....	31
Tablo 4.5. LXA4 ve IL-17 arasında korelasyon	32

1. GİRİŞ

Meme kanseri farklı histolojik paternleri olan karmaşık bir hastalıktır. Kanserli kadınlarda en sık morbidite ve mortalite nedenidir. meme tümörü oluşumunda rol oynayan birçok risk faktörü vardır. İnflamasyon fizyolojik bir fenomendir ve vücudun çeşitli hasar tipleriyle karşılaşmasına neden olabilir. İnflamasyonun up-regülasyonu kronikleşmeye yol açabilir; kanserle inflamasyon arasındaki bağ 19. yüzyılda ortaya konmuştur. Bugünlerde kronik inflamasyonun kanser riskini arttırdığı yaygın olarak kabul edilmektedir ve birçok çalışmada birçok tümör tipi altta yatan kronik inflamasyona bağlanmaktadır (Landskron vd., 2014 ve Grivennikov vd., 2010).

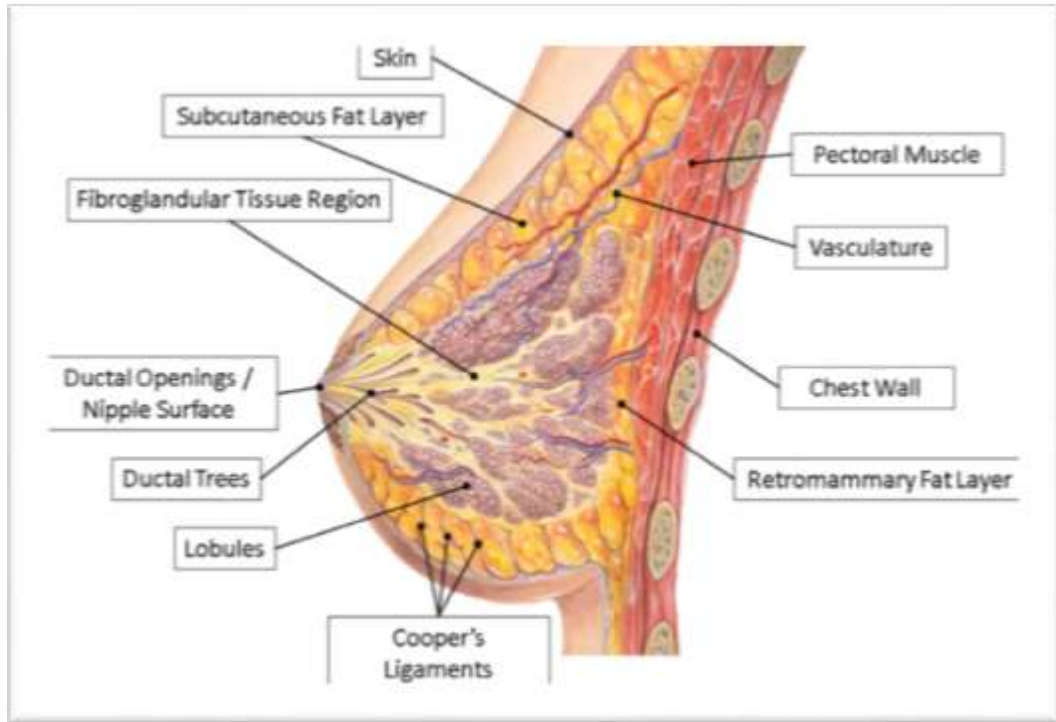
IL-17 temelde Th17 hücreleri tarafından oluşturulan proinflamatuvar bir sitokindir ve altı sitokinden oluşan bir sitokin ailesine aittir. IL-17A – IL-17F.IL-17 G-CSF yapımını ve CXCL, CXCL2 gibi kimokinlerin yapımını indüklerler ve inflamatuvar aracı olarak hareket ederler. IL-17'nin hücre dışındaki patojenlerin eliminasyonunda önemli bir rolü vardır ve aynı zamanda kronik inflamasyonda ve otoimmün hastalıklarda eksensel bir rol oynar (Kuwabara vd., 2017). IL-17'nin kanserde anti-tümör ve pro-tümör aktivite olmak üzere ikili bir rol oynadığı bulunmuştur. IL-17 tümör regresyonuna yol açan tümör için sitotoksik T hücrelerini aktive edebilir; diğer yandan birçok çalışmada IL-17'nin kan anjiyogenez, tümör progresyonu ve metastaz gibi pro-tümör aktivitesi olduğu da gösterilmiştir (Gopal ve Bhaskar, 2009).

LXA4 endojen bir anti-inflamatuvar moleküldür (Marginean vd, 2015). İlk olarak otuz yıl kadar önce tanımlanmış olan bu molekül hücre-hücre etkileşimi yoluyla araşidonik asitten türetilir (Parkinson, 1997). Oluşumu lipooksijenaz enzimi üzerinden çeşitli yollar izler (LOX) 5 LOX,12 LOX,15LOX (Blaithin ve Catherine, 2004). LXA4 inflamasyonun ortadan kalkmasında merkezi bir rol oynar ve anti-kanser etkileri de vardır. Birçok kanserin altında yatan kronik inflamasyonu inhibe ederek tümör oluşumunu ve progresyonunu önler, anti-anjiyogenik fonksiyonları da vardır (Zong vd., 2016).

1.1. Meme Kanseri

1.1.1. Meme Anatomisi

Meme glandüler, yağ ve fibröz dokulardan oluşan bir kitledir. Meme normalde binlerce lobülün bir araya gelmesinden ve epitel hücreleriyle desteklenmesinden oluşur ve yağ dokusuyla desteklenir. Ana görevi süt yapımı olan bu lobüller küçük duktuslara bağlanır, onlar da onlar da birleşerek meme başına açılan büyük duktusları oluşturur. Memenin kan akımı ve venöz drenajı zengindir. Kan internal mammarian arterlerden gelir. Memenin lenfatik drenajının kanser hücrelerinin metastazındaki rollerinden dolayı özel bir önemi vardır. Memenin lenfatik drenajı temelde lateral kadrandan olur ve aksiller lenf nodlarına boşalır (Allred, 2010).



Şekil 1.1. Meme anatomisi (Mahr vd., 2012)

1.1.2. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Kanser tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur ve Birleşik Devletlerde ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Meme kanseri ABD’de yeni kanser vakalarının %29’unu ve akciğer kanserinden sonra ölüm vakalarının %14’ünü temsil etmektedir (Siegle vd.,

2016). Meme kanseri tüm dünyada en sık teşhis edilen kanserdir ve tüm dünya kadınlarında önde gelen kanser ölüm nedenidir. Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında tüm kanser vakalarının %25'ini ve kanser ölümlerinin %15'ini oluşturur (Torre vd., 2012).

1.1.3. Meme Kanserinin İnsidansı

En yüksek meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde bildirilmektedir, teşhis edilen meme kanseri vakalarının yarısı gelişmiş ülkelerde olmaktadır (Torre vd., 2012 ve Key vd., 2001). Bu yüksek insidans oranı çocuk doğurma yaşının gecikmesi, düşük parite sayısı, postmenopozal dönemde hormon tedavisi kullanımı gibi birçok faktöre bağlıdır. Ek olarak, obezite ve hareketsiz yaşam tarzına da bağlıdır (Key vd., 2001). Erkeklerde meme kanseri insidansı kadınlara oranla düşüktür (tüm erkek kanserlerinin %0.7'si) (Cassidy vd., 2002).

1.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

1. Yaş: Meme kanserinin kadınlarda 20 yaşından önce çok nadir olduğu kabul edilir. 30 yaşından önce de nadirdir, bundan sonra insidans menopoza kadar her 10 yılda iki katına çıkar (Cassidy vd., 2002).
2. Anamnezde eski meme kanseri hikâyesi karşı tarafta tümör çıkması olasılığını artırır (Lynnvd., 2005).
3. Aile anamnezi: Herhangi bir tipte kanser hikâyesinin ailede pozitif olması meme kanseri riskini artırır.
4. Genetik faktörler: Kalıtımla BRACA1 ve BRACA2 gibi anormal genlerin alınmış olması. Bu genleri taşıyan kadınlarda meme kanseri gelişmesi riski daha yüksektir.
5. Hormonal nedenler: Erken menarş veya geç menopoz gibi hormon bozuklukları, erken yaşta gebe kalma veya 4 yıldan uzun süre oral kontraseptifler gibi hormon replasman tedavisi kullanma meme kanseri riskini artırır.
6. Diyetle yüksek yağ tüketimi ve obezite meme kanseri riskini artırır (Cassidy vd., 2002 ve Sharma vd., 2010).

1.1.5. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) on sekiz farklı meme kanseri alt tipi ortaya koymuştur (Tavassoli vd., 2003). Meme kanseri lobülleri veya duktusları örten epitelden kaynaklanıyorsa genelde duktal veya lobüler karsinoma olmak üzere kanser hücrelerinin kökenine göre sınıflandırılır (Charles vd., 2000). Meme kanseri genelde sol tarafta daha sıktır ve %50'si üst dış kadranı tutar (Cassidy vd., 2002). Non-invazif meme kanseri tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyon yapmamış olması ve duktusları veya lobüller içinde sınırlı kaldığı anlamına gelir.

Meme karsinomalarının yaklaşık %90'ı duktuslardan kaynaklanır. Yani, en sık görülen tip duktal karsinoma in situ'dur (DCIS) ve muayenede palpe edilemez, ama mamografide mikrokalsifiye bir alan şeklinde görülür; invazif kansere dönüşme şansı %30-50'dir ve lobüler karsinoma in situ'ya oranla daha seyrek (LCIS) (Cassidy vd., 2002 ve Sharma vd., 2010). İnvazif meme kanseri: Bu tipte tümör hücreleri lobül ve duktusların duvarını kırarak çevre dokuda invazyon yapar. İnvazif duktal karsinoma meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur (Cassidy vd., 2002 ve Sharma vd., 2010). Medüller karsinoma ve müsinöz karsinoma gibi daha az görülen tipler de vardır (Sharma vd., 2010).

1.1.6. Hormonal Reseptörler

Östrojen ve meme tümörleri arasındaki ilişki ilk olarak 1896'da George Beatson tarafından gösterilmiştir. Kendisi çalışmasında meme kanserli hastalarda bilateral ooforektominin tümörün gerilemesine neden olduğunu göstermiştir (Beaston, 1896). ER meme kanserlerinin %5 ila 70'inde gözlenir. ER'ler 17β östradiol tarafından aktive edilerek kompleks oluşturan nükleer reseptörlerdir, bu kompleks hücre büyümesini ve çoğalmasını stimüle eder. ER'nin iki alt tipi vardır (ER- α ve ER- β), bu alt tiplerin fonksiyonları farklıdır. ER- α proliferasyon, inflamasyon ve kanserin ilerlemesine neden olurken ER- β 'nın fonksiyonları buna zıttır, kanser hücrelerinin migrasyonunu ve invazifliğini inhibe eder, ER- α temel tiptir ve hormonal tedavinin hedefidir (Thomas ve Gustafsson, 2011).

Aynı şekilde, PR'nin de meme kanseri gelişiminde rolü vardır, o da nükleer reseptörler üst ailesine aittir ve progesteron tarafından aktive edilir. ER ve PR meme kanserinde prognostik faktörler olarak kabul edilir ve artık meme kanseri hastalarında rutin olarak değerlendirilmektedirler. ER ve PR pozitif hastalarda prognoza daha iyidir ve hormonal tedaviden fayda görme şansları daha yüksektir (Hammond vd., 2010).

HER2 tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve bu aile HER1, HER2, HER3 ve epidermal büyüme faktörü ailesini bağlayan ve aktivasyonu hücre büyümesine ve ayrımlaşmasına yol açan HER4 olmak üzere 4 tipten oluşur. HER2'nin aşırı ekspresyonu meme kanserinin klinik sonuçlarının kötü olmasıyla ilişkilidir ve pratikte ER ve PR ile birlikte rutin olarak değerlendirilir (Hynes ve Lane, 2005).

1.1.7. Meme Kanserinin Evrenlenmesi

Meme kanserinin evrenlenmesinde ve teşhisinde kullanılan "TNM" sınıflandırma sistemi tümör büyüklüğüne (T), lenf nodu metastazlarının sayısına ve yerine (N) ve uzak metastazlara (M) dayanır. Bunlar Uluslararası Kanser Merkezi Birliği (UICC) tarafından karsinoma in situ denen evre 0 ve dört ayrı evrenin de eklenmesiyle TNM sınıflandırması şeklinde kullanılmaktadır (UICC) (UICC, 2012) (tablo 1.1).

1.1.8. Meme Kanserinin Tedavisi

Cerrahi: Yalnızca tümörün ve çevre alanın çıkarılmasıyla (lampektomi, parsiyel mastektomi veya kadranektomi) konservatif bir prosedür şeklinde yapılabilir veya total mastektomiyle memenin tamamı çıkarılabilir.

Radyasyon tedavisi: Yüksek enerjili X veya gamma ışınlarıyla yapılır, ilk seçenek olarak veya cerrahiden sonra geri kalan tümör hücrelerini öldürmek ve lokal rekürrensi azaltmak için kullanılır.

Kemoterapi: Tümör hücrelerini hedef alan ve fonksiyonlarını kesintiye uğratan belli ilaçlarla yapılan kemoterapi cerrahiden önce tümör hücrelerinin büzülmesini sağlamak ve meme dokusunu koruyarak mastektomiden kaçınmak için yapılabilir

veya cerrahiden sonra kullanılabilir. Kemoterapi genellikle ardından iyileşme dönemleri gelen kürler şeklinde verilir (Sharma vd., 2010).

Hormonal tedavi: Meme kanserlerinin %6'ında östrojen reseptörü pozitif olduğundan hastalıksız sağkalım süresini uzatmak için tamoksifen gibi bu reseptörleri hedef alan ilaçlarla uygulanır (Grivennikov vd., 2010).

Tablo 1.1. Meme kanserinde TNM evrelemesi (UICC, 2012).

UICC evresi	TNM			Açıklama
Evre 0	Tis	N0	M0	İn situ kanser- kanser lobüllerde veya meme başında sınırlıdır ve yakındaki meme dokusuna yayılmamıştır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır Kanser lenf nodlarına yayılmamıştır
Evre I	T1	N0	M0	Tümör çapı 2cm veya daha küçüktür Kanser uzak yerlere yayılmamıştır Kanser lenf nodlarına yayılmamıştır
Evre IIA	T0	N1	M0	Memede tümör bulunamamıştır Kanser 1-3 aksiller lenf nodunda bulunmaktadır. Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
	T1	N1	M0	Tümör çapı 2cm veya daha küçüktür Kanser 2-3 aksiller lenf noduna, internal mammarian lenf nodlarına veya her ikisine yayılmıştır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
	T2	N0	M0	Tümör çapı 2cm'den büyük, ama 5cm'den küçüktür Kanser lenf nodlarına yayılmamıştır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
Evre IIB	T2	N1	M0	Tümör çapı 2cm'den büyük, ama 5cm'den küçüktür Kanser lenf nodlarına yayılmamıştır
				Kanser 2-3 aksiller lenf noduna, internal mammarian lenf nodlarına veya her ikisine yayılmıştır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
	T3	N0	M0	Tümör çapı 5cm'den büyüktür Kanser lenf nodları Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
Evre IIIA	T0	N2	M0	Memede tümör bulunamamıştır Kanser 4-9 aksiller lenf nodunda veya internal mammarian lenf nodlarında bulunmaktadır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
	T1	N2	M0	Tümör çapı 2cm veya daha küçüktür Kanser 4-9 aksiller lenf nodunda veya internal mammarian lenf nodlarında bulunmaktadır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
	T2	N2	M0	Tümör çapı 2cm'den büyük, ama 5cm'den küçüktür Kanser 4-9 aksiller lenf nodunda veya internal mammarian lenf nodlarında bulunmaktadır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır

Tablo 1.1. 'in devamı

Evre IIIB	T4	N0 N1 N2	M0	Tümör göğüs duvarı veya cilde yayılmıştır. Aşağıdakilerden biri geçerlidir: Kanser lenf nodlarına yayılmamıştır, Kanser 1-9 aksiller lenf noduna yayılmıştır, Kanser internal mammarian lenf nodlarına yayılmış veya yayılmamış olabilir Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
Evre IIIC	T0-4	N3	M0	Tümör herhangi bir büyüklüktedir. Kanser 10 veya daha fazla aksiller lenf noduna yayılmamıştır. Kanser 1 veya daha fazla intraklaviküler veya supraklaviküler lenf noduna yayılmıştır Kanser 3'ten fazla aksiller lenf noduna ve internal mammarian lenf nodlarına yayılmıştır Kanser uzak yerlere yayılmamıştır
Evre IV	T0-4	N0-3	M1	Tümör herhangi bir büyüklüktedir. Herhangi bir düzeyde lenf nodu tutulumu vardır Kanser kemik, karaciğer, akciğerler, beyin veya memeden uzaktaki lenf nodları gibi uzak yerlere yayılmıştır.

1.2. İnterlökin-17 (IL-17)

IL-17 ilk olarak 25 yıl önce kemirgenlerde klonlanmıştır. Eski adı Sitotoksik Lenfositlerle İlişkili antijen 8'dir 8 (CTLA8) (Jess vd., 2006). IL-17 bugün 155 aminoasit içeren ve molekül ağırlığı 35 KDA civarında olan IL-17 A ile eşanlamlıdır. IL-17 A geni 6P12'de bulunur (Kolls vd., 2004).

1.2.1. IL-17 Sitokin Ailesi

IL-17 beş üyesi olan ve IL-17B,IL-17C,IL-17D ve IL-17F'yi kapsayan bir aileye aittir (Kolls vd., 2004).

Tablo 1.2. İnterlökin-17 ailesi ve reseptörler, hücre kaynağı ve fonksiyon (Gaffen, 2009).

	Sık Kullanılan Diğer Adları	Reseptör/ reseptörler	Ana Fonksiyonları	Ekspresyon

Tablo 1.2. 'in devamı

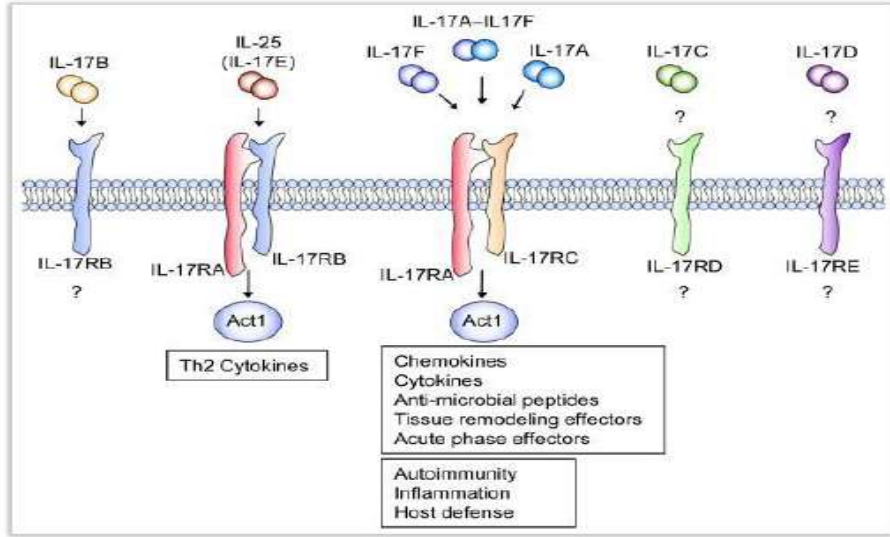
IL-17	IL-17A CTLA-8	IL-17RA IL-17RC	Otoimmün patoloji, Nötrofillerin toplanması, Hücre dışı patojenlere karşı bağışıklık	Th17,CD8 hücreleri, NK
IL-17B		IL-17RB	Proinflamatuvar aktiviteler?	GİS traktus, pankreas, nöronlar
IL-17C		IL-17RE	Proinflamatuvar aktiviteler?	Prostat, fetus böbreği
IL-17D		?	Proinflamatuvar aktiviteler?	Kas, beyin, kalp, akciğerler, pankreas
IL-17E	IL-25	IL-17RB IL-17RA	Th2'nin indüklenmesi, Th17'nin baskılanması	İntraepitelyal lenfositler, akciğerler, epitel hücreleri, alveolar makrofajlar, Th2 hücreleri, mast hücreleri
IL-17F		IL-17RA IL-17RC	Nötrofil toplanması, Hücre dışı patojenlere karşı bağışıklık	Th17,CD8 hücreleri, NK
IL-17A/F		IL-17RA IL-17RC	Nötrofil toplanması, Hücre dışı patojenlere karşı bağışıklık	Th17, CD8 hücreleri, NK

1.2.2. IL-17 Reseptör Ailesi

IL-17 reseptörleri şunları içeren bir aileyi oluştururlar: IL-17 reseptör R. A-E. IL-17 RA ligand (IL-17). IL-17A bir transmembran proteindir ve epitel hücreleri, fibroblastlar, B ve T lenfositler ve nötrofiller de dâhil olmak üzere birçok hücrede bulunur (Ivanov vd., 2008).

IL-17 RA sinyalleşmesi tümör nekroz faktör reseptörüyle ilişkili faktör -6 (TRAF-6) ve nükleer faktör kB (NF-kB) aktivatör proteinin 1(Act 1) aktivasyonuna yol açar, bu da daha sonra NFkB ve mitojenle aktive olan kinazın aktivasyonuna yol açarak

çoğunluğu epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar olan hedef hücrelerde birçok proinflatuar sitokinlerin ve Gs-CSF,GM-CSF,IL-1 β ,IL-6,IL-8, PGE2, TNF α ,CCL20,and MMP'ler gibi kimokinlerin salgılanmasını artırır (Rouvier vd., 1993).



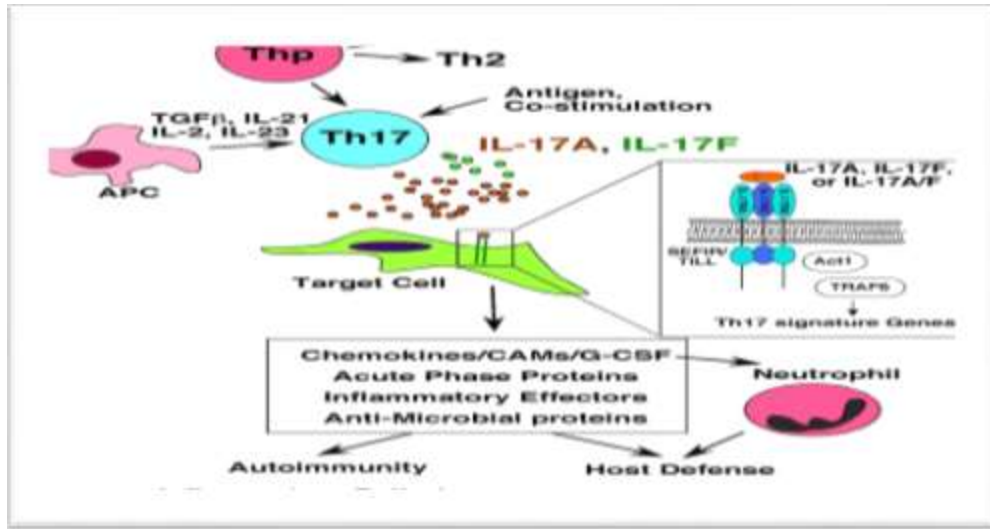
Şekil 1.2. IL-17 Sitokin ve reseptör ailesi (Gaffen, 2009).

1.2.3. IL-17 Kaynakları ve Sinyalleşme Yolu

IL-17 kaynağı olarak tanımlanmış pek çok immün hücre tipi vardır, ancak IL-17 baskın olarak Th17 hücreleri denen ayrı bir T-helper hücrelerde üretilir (Ivanov vd., 2008). Bu hücreler naif CD4 T hücrelerinden ayrımlaşır. Naif CD4 hücreleri dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) ile karşılaştıklarında sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT-3) üzerinden IL-6, IL-1 β ve IL-21 salgınır.

Th17 fenotipi ana transkripsiyon faktörleri olan retinoid reseptörlerle ilişkili öksüz reseptörler (ROR) γ t, ROR α ve IFN düzenleyici faktör 4 (IRF4) tarafından kontrol edilir (Ivanov vd., 2006 ve Ye vd., 2013). Th17 hücrelerinin lenfoma, miyeloma, meme kanseri, kolon kanseri, mide kanseri, melanoma, pankreas kanseri ve prostat kanseri gibi birçok farklı tiplerde insan tümörlerinde tümör mikro ortamında mevcut olduğu bulunmuştur(Ye vd., 2013). Tümör bölgelerinde Th17 hücrelerinin toplanmasını sağlayan birkaç mekanizma vardır. Tümör hücreleri ve tümör kökenli

fibroblastlar MCP-1 (CCR2 veya diğer adıyla CCR4 veya CCL2 ligandı) ve RANTES (CCR1 veya CCR3 veya CCR5. Diğer adıyla CCL5) salgılar, bunların ikisi de Th17 hücrelerinin migrasyonunu kuvvetle çeker. Ek olarak, tümör hücrelerinde ve tümör ortamındaki stroma hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6, IL23 ve TGF- β üretilir, bunlar insan Th17 hücrelerinin ayrımlaşması ve çoğalması için optimal bir ortam yaratırlar (Ye vd., 2013 ve Su vd., 2010).



Şekil 1.3. T helper hücrelerinin ayrımlaşması (Gaffen, 2008).

IL-17 belli şartlar altında natural killer hücreler veya CD8 hücreleri gibi başka hücreler tarafından da üretilebilir, IL-17'nin meme kanserinde tümör mikro ortamında tümörle ilişkili makrofajlar tarafından da üretildiği bulunmuştur (Yan vd., 2006).

1.3. Lipoksin A4 (LXA4)

Lipoksin A4 endojen anti-inflamatuar aracıdır, inflamasyonun durdurma sinyali olarak kabul edilir (Hao vd., 2011). Lipoksinler ilk olarak Serhan ve arkadaşları tarafından 1984'te tanımlanmıştır (Parkinson, 1997 ve Blathin vd., 2004). Bunlar araşidonik asit türevleridir ve asıl etkileri inflamasyonun temizlenmesi şeklinde bir anti-inflamatuar etkidir.

Lipoksin A4 hem invitro, hem de in vivo olarak inflamasyondan çözülmeye geçişi sağlar. LXA4 güçlü bir vazodilatör olarak kabul edilir, nötrofiller ve eozinofiller

için kemotaksis inhibitörü olarak hareket eder ve endotel hücrelerinden polimorfonükleer hücrelerin inflamasyon yerine migrasyonunu (diapedez) önler, bu etkilere G-proteiniyle kuple olmuş reseptörler (GPCR) aracılık eder. Bu tip reseptörler PMN yüzeyinde de keşfedilmiştir (lipoksin nötrofillerin kemotaksisini ve migrasyonunu önler ve PMN'lerin epitel ve endotel hücreleriyle etkileşimini inhibe eder. Ek olarak monositlerin kemotaksisini ve yapılmasını indükler)(Charles, 1997).

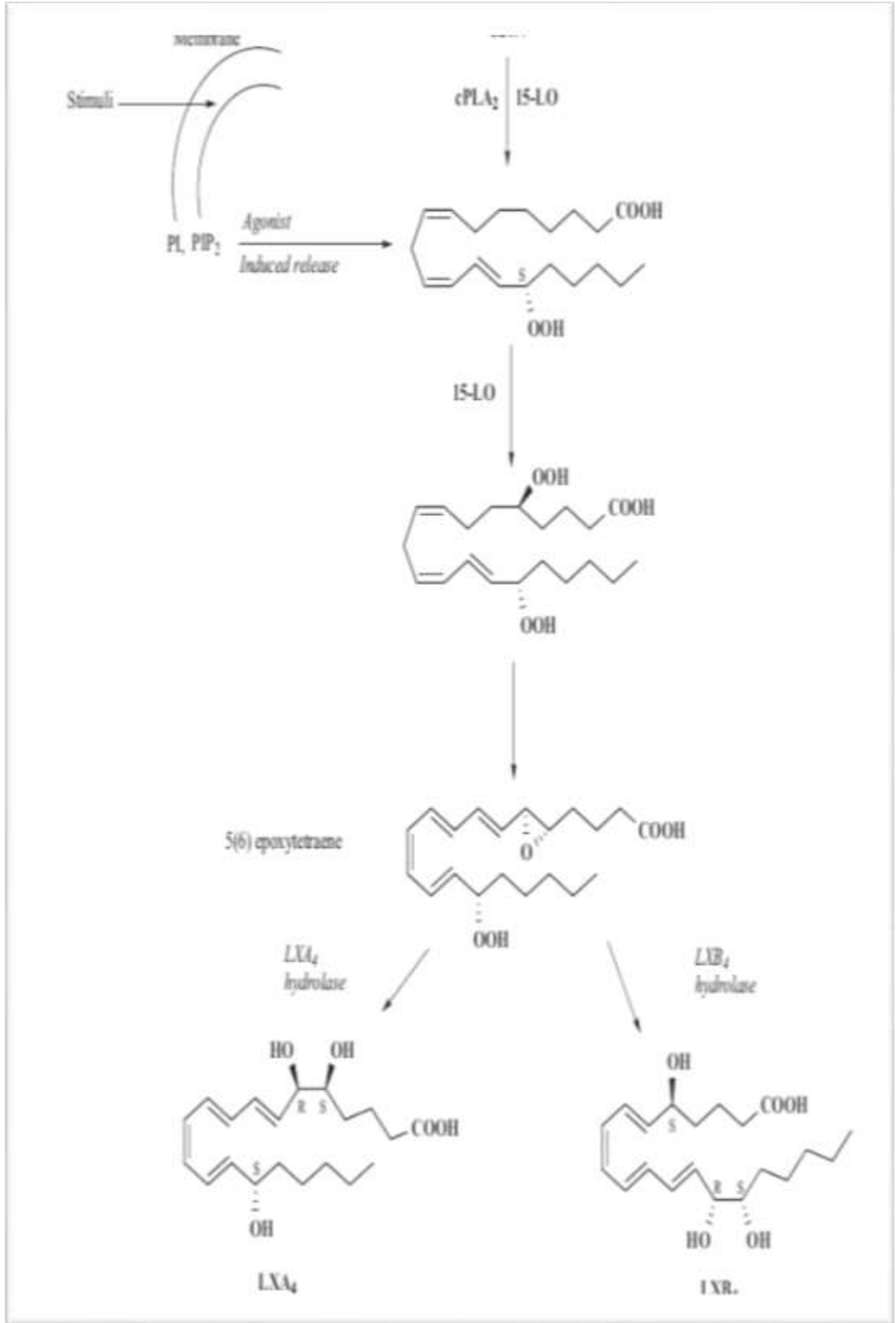
1.3.1. LXA4 Sentezi

Lipoksinler araşidonik asitten (AA) türetilir, bu işlem sitosolik fosfolipaz A2'nin (cPLA2) plazma membranı üzerinde AA salınmasına neden olan etkisiyle başlar. Lipoksinler sentezlenirken serbest AA lipooksijenaz (LXO) tipine bağlı olarak farklı yollar izler. Lipoksin sentezinde yer alan en önemli enzimler 15 LO, 5LO ve 12LO'dur (Charles, 1997).

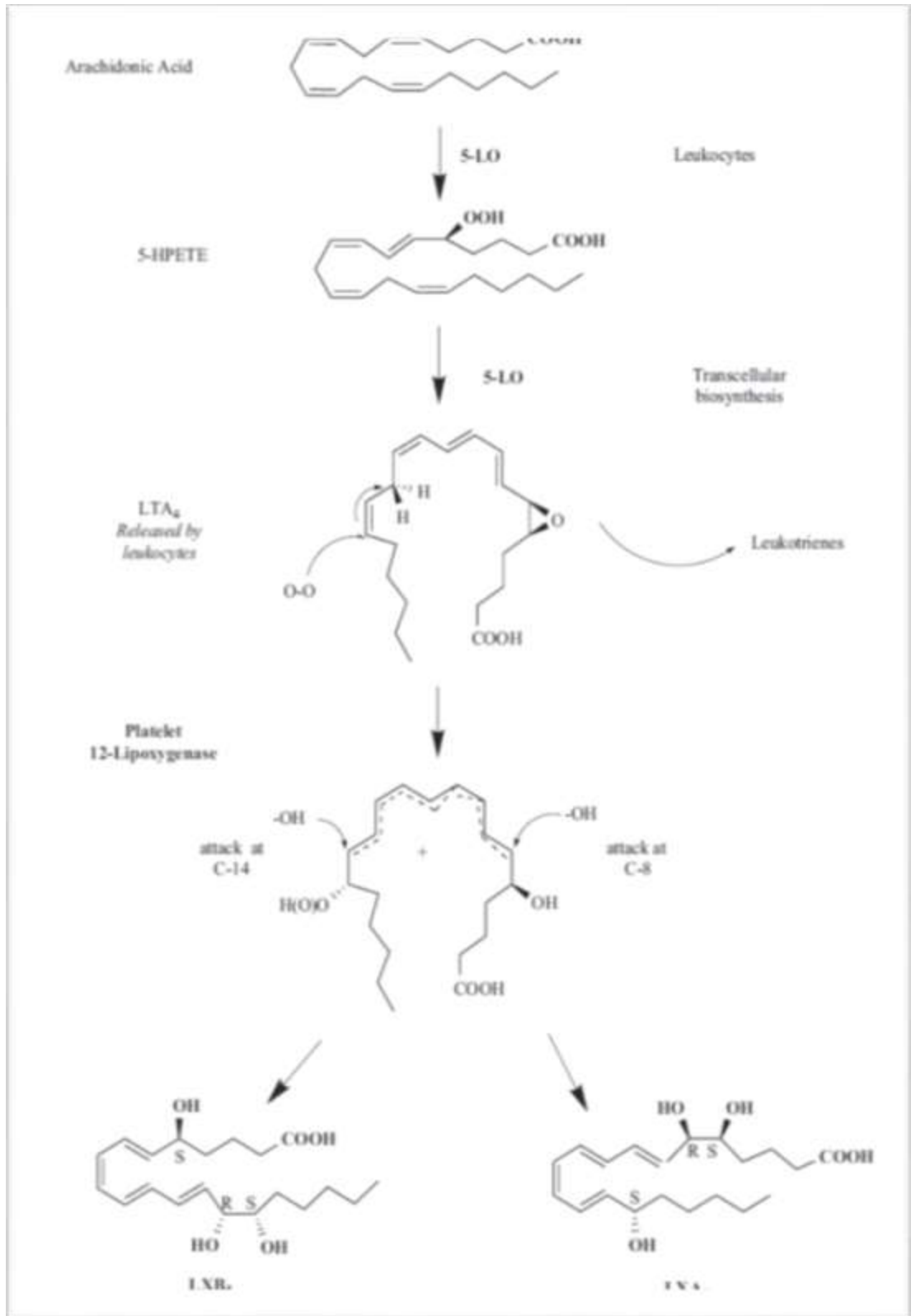
Lipoksinlerin sentezinde birinci yol 5 LO ve 12 LO için damar içinde trombositlerle polimorfonükleer nötrofiller (PMN) arasındaki etkileşime dayanır. İkinci yol epitel hücreleri ve monositler içinde mevcut 15 LO'ya dayanır [7]. Üçüncü yol aspirin uygulamasına bağlıdır, burada asetilasyon ve siklooksijenaz 2 (COX2) aktivasyonu olur ve PGH2 oluşumu imkânsız hale gelerek onun yerine 15 R hidroksil-eikosatetraenoik asit oluşturulur, bu da 5LO tarafından LX'lerle kıyaslandığında stabilitesi ve uzun süreli biyo-yararlanımıyla karakterize olan 15-epi-LX'lere dönüşür (Marginean vd., 2015 ve Blaithin vd., 2004).

Tablo 1.3. *Lipoksin A4'ün farklı insan lökositleri üzerindeki etkisi (Charles, 1997).*

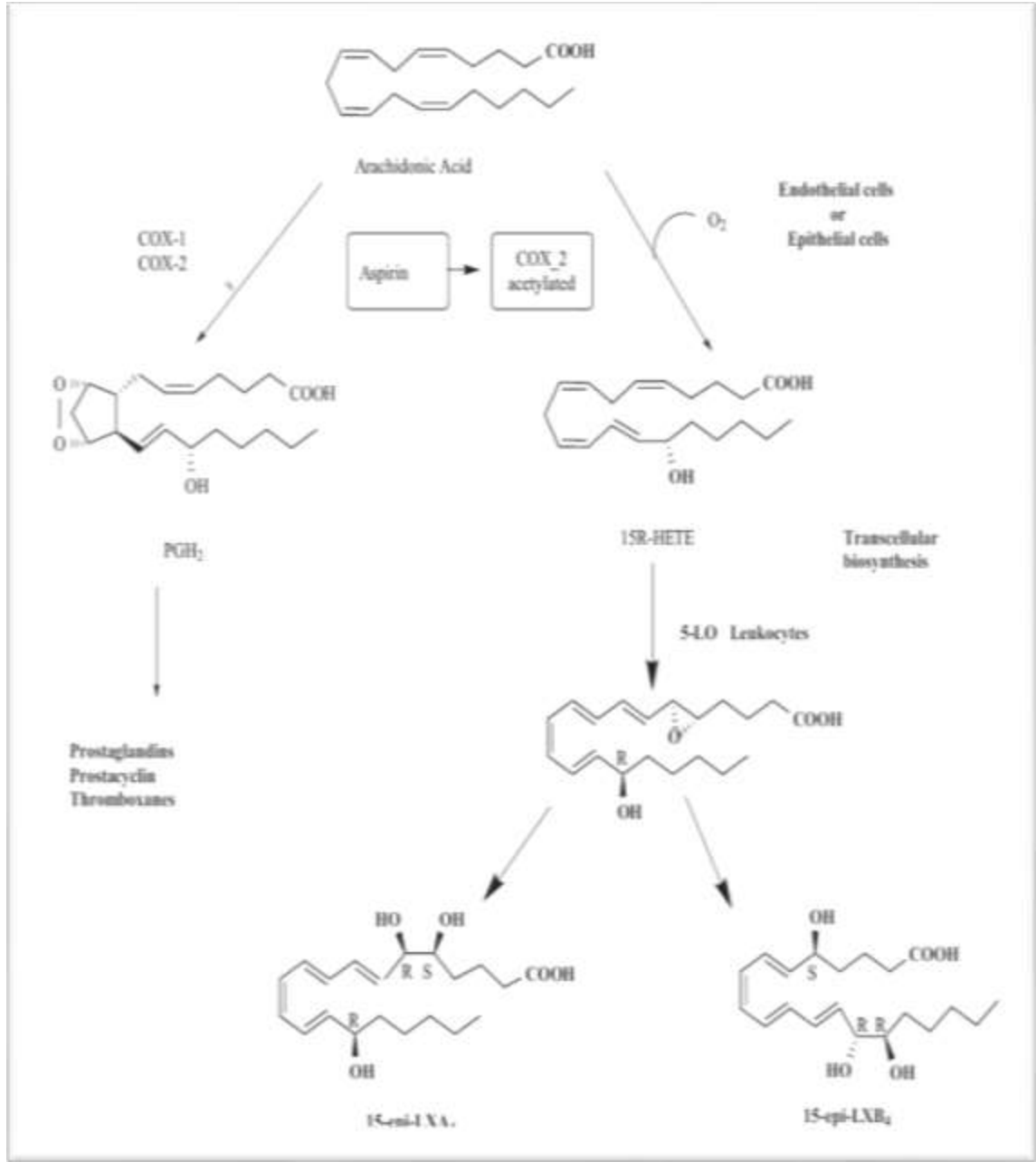
PMN	LXA4 lökosit bağımlı inflamasyonu inhibe eder
	Migrasyonu, aktarımı ve kemotaksisi inhibe eder
Eozinofiller	LXA4 kemotaksisi inhibe eder
NK hücreler	LXA4 sitotoksitesiyi inhibe eder
Monositler	LXA4 kemotaksisi ve yapışmayı stimüle eder
Myeloid progenitor hücreleri	stimüle eder



Şekil 1.4. Lipoksin biyosentezinde 15-Lipooksijenbaz tarafından başlatılan yolak (Charles, 1997).



Şekil 1.5. Hücre-Hücre Etkileşimiyle Lipoksin Oluşumu: Lökosit-Trombosit (Charles, 1997).



Şekil 1.6. Aspirinle Tetiklenen 15-epi-Lipoksin A4 Biyosentezi (Hao vd., 2011).

AMAÇLAR

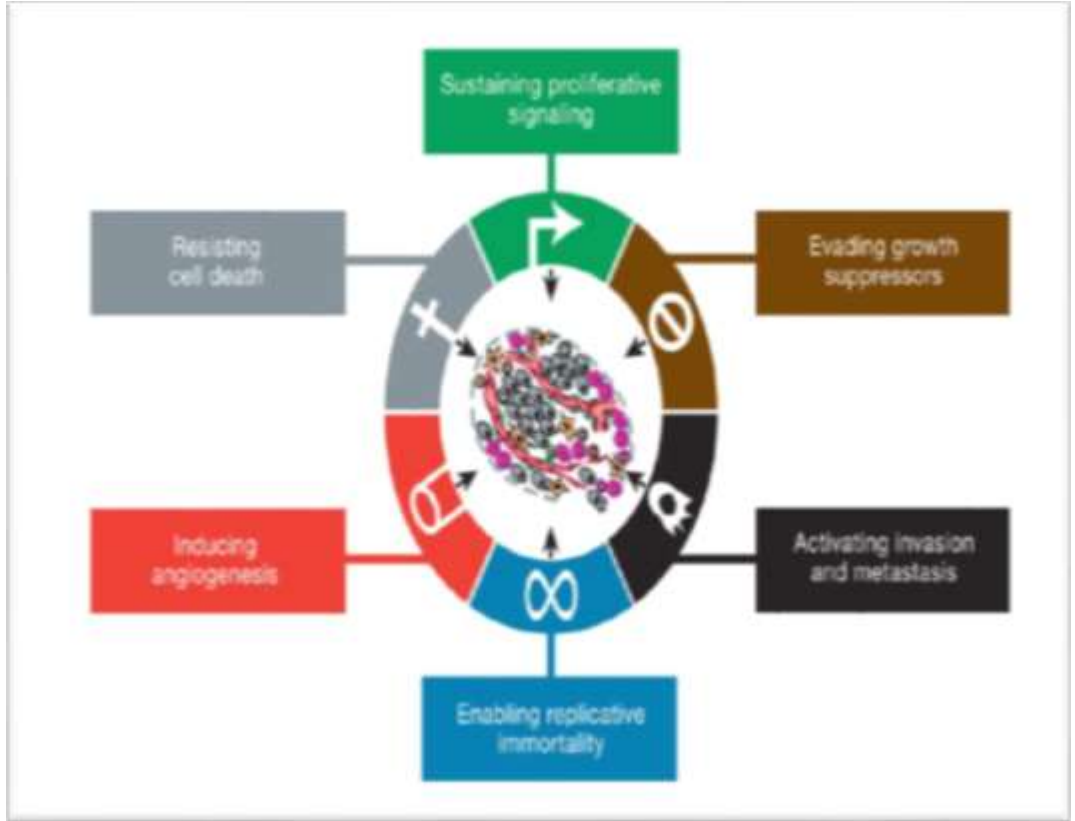
Giriş bölümünde sunulmuş olduğu gibi, bu çalışma, evre IV meme kanseri olan Libyalı hastaların serum numunelerinde "IL-17 ve LXA4" olmak üzere iki inflamatuvar parametrenin araştırılması üzerinden metastatik meme kanseri ve bunun inflamasyonla ilişkisine ılık tutulmasıdır. Çalışmada hastalığın bu evresinde "IL-17" ve "LXA4" düzeyleri ve birbirleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1. Kanserde İnflamasyon ve İmmünite

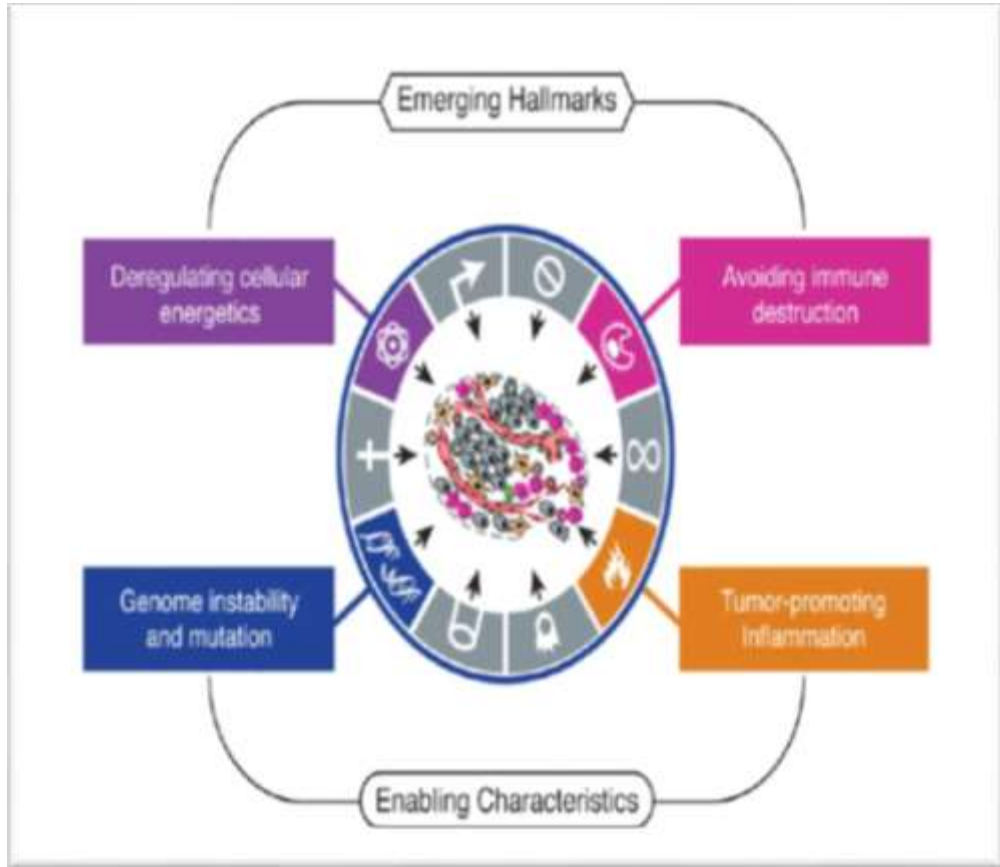
İnflamasyon kimyasal maddeler, iritasyon veya enfeksiyon gibi her türlü yaralanmaya karşı vücudun verdiği normal bir reaksiyondur ve çeşitli hücreleri inflamasyon yerine toplayan pek çok sitokine ve kemokine bağlı olarak akut olabilir ve genellikle kendi kendini sınırlar. Kronik tip inflamasyon mononükleer hücreler, makrofajlar ve lenfositlerin varlığıyla karakterlidir (Marry vd., 2004).

İnflamatuar cevap farklı aşamalarından tümör gelişiminde kritik bir rol oynar ve aynı zamanda immün sürveyansı düzenler. İnflamasyonla kanser arasındaki ilişki ilk kez 183'te Rudolf Virchow tarafından inflamatuvar hücrelerin tümörü filtre etmesi şeklinde bildirilmiş ve kanserle inflamasyon arasındaki ilişki doğrulanmıştır (Balkwill vd., 2001 ve Perwez Hussain vd., 2007).



Şekil 2.1. Kanserin belirleyici özellikleri (Douglas ve Robert, 2011).

Virchow'un hipotezinden onlarca yıl sonra inflamasyonun tümöre özgü özelliklerden biri olduğu yakın zamanda öne sürülmüştür (Douglas ve Robert, 2011). Kronik inflamasyonun kolorektal kanser gibi birçok kanser tipiyle ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (Jess vd., 2006), kolanjiyokarsinoma ve primer sklerozan kolanjit (Abigail vd., 2013) H. Pylori enfeksiyonuyla ilişkili kronik gastrit ve mide kanseri (Jess vd., 2006). kolanjiyokarsinoma ve primer sklerozan kolanjit, asbest gibi bazı kirleticilerle karşılaşma, ağır sigara içiciliği ve akciğer kanseri [43], Barrette özofajiti ve kanser özofagusu ile [44] ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Kanserde bir tedavi opsiyonu olarak non steroidal anti-inflamatuvar "NSAID" ilaçların kullanımının birçok kanserde mortalite hızını düşürdüğü gösterilmiştir (Yan vd., 2006 ve Perwez Hussain vd., 2007).



Şekil 2.2. Yeni ortaya çıkan Özellikler ve Kolaylaştırıcı Karakteristikler (Douglas ve Robert, 2011).

2.2. Genelde Kanserlerde ve Meme Kanserinde IL-17

İnflamasyon tümör progresyonuna neden olduğundan ve metastaz şansını arttırdığından, proinflamatuvar bir sitokin olan IL17'nin de tümörögenез ve tümör progresyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Th17 hücrelerinin ve IL-17 sitokinin prostat, meme, over, kolon ve akciğer kanseri gibi birçok tümör tipinde infiltrasyon yaptığı bulunmuştur (Gopal ve Bhaskar, 2009). Protümör etkisi anjiyogenez ve nötrofil toplama yetenekleriyle temsil edilir. Ancak diğer taraftan Th17 ve IL-17 tümör baskılanması üzerinde de rol oynar, çünkü IL-17 otoimmün cevaba aracılık etmek üzere NK hücreler ve CTL toplayan CXCL9 ve CXCL10 üreterek immün efektör hücrelerin toplanmasını da başlatabilir (Ye vd., 2013). Th17, tümör mikro ortamı içinde DC toplanmasını ve daha sonra DC'leri içeren tümör materyalinin bölgesel lenf nodlarına göç ederek CD8 T hücrelerinin potansiyel aktivasyonuna yol açan CCL20 üretimini de indükleyebilir (Llosa vd., 2014 ve Martin-Orozco vd., 2009).

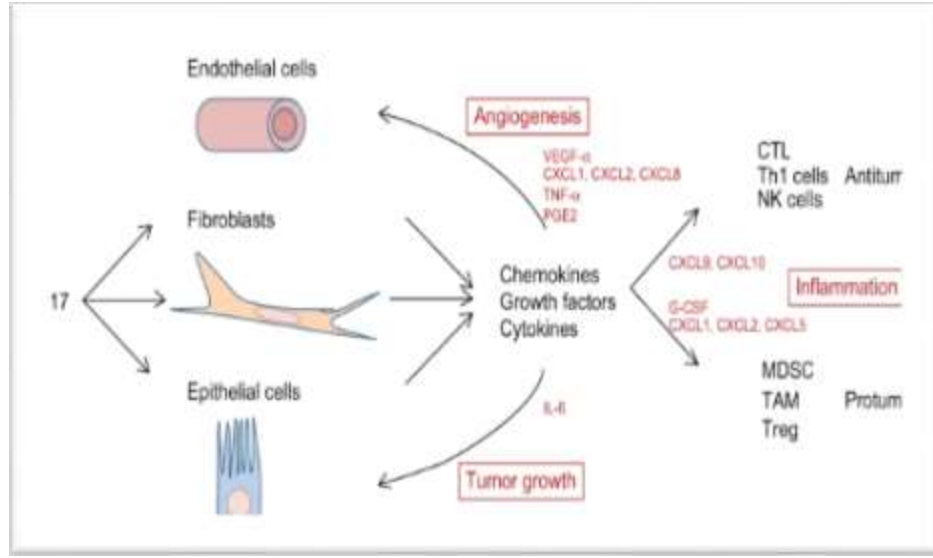
IL-17'nin kanserde geneldeki rolü hâlâ tam anlaşılmış değildir. Fibrosarkom ve kolon adenokarsinomunda IL-17'nin tümörün vaskülaritesini arttıracak şekilde anjiyogenezin indüklenmesi üzerinden protümör etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Numasaki vd., 2013). Kolorektal kanserde IL-17'nin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerinde up-regülasyon etkisi olduğu ve daha sonra anjiyogeneze neden olduğu bulunmuştur (Liu vd., 2011). IL-17 CRC'de NF-Kb sinyalleşme yolağı üzerinden MMP2 ve MMP9 up-regülasyonu yaparak invazifliği azaltır (Ren vd., 2016). IL-17 aynı zamanda mide kanserinde STAT-3 sinyalleşme yolağı üzerinden aşırı VEGF ekspresyonunu indükleyerek neovaskülarizasyona ve tümör metastazlarında artışa neden olur (Wu vd., 2015).

Serum IL-17 düzeylerinin küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Chunhua vd., 2015). NSCLC metastazları üzerine bir başka çalışmada yaban tipi farelere oranla IL-17 eksikliği olan farelerde bunun bozulmuş olduğu, serum IL-17 düzeyinin aynı modelde olduğu ve konsantrasyonunun TNM evresiyle korelasyon gösterdiği ve rolünün temelde IL-3 STAT-3 yolağı üzerinden düzenlendiği bulunmuştur (Qinchuan vd.,

2012). IL-17 NSCLC metastazını lenfanjiyogenezin teşviki yoluyla da indükler (Chen vd., 2010).

Meme kanserinde IL-17 kötü prognozla ilişkilidir, artan IL-17 düzeyleri IDC'nin agresifliği ile doğrudan ilişkilidir (Bian vd., 2014) ve meme kanseri hücre soyunda tümör hücrelerinin invazyonunu teşvik eder. IDC'de artan IL-17 düzeyleri IDC'nin agresifliği ile de ilişkilidir, çünkü primer tümörü infiltre eden T lenfositler yüksek düzeylerde IL-17 üretimiyle karakterlidir. Diğer taraftan, IL-17'nin nötralize edilme çabaları tümör hücrelerinin progresyonunun inhibisyonuna yol açmakta ve nötrofillerin ve kanser hücrelerinin uzak yerlere migrasyonunu baskılamaktadır, çünkü tümör bölgesindeki nötrofiller MMP-9, VEGF, TNF ve CXCL-1 gibi bazı araçlar salgılayarak invazyonu ve metastazı indüklemektedirler. IL-17 ayrıca IL-6 ve CCL-20 üretimini indükleyerek inflamatuvar ortamı teşvik eder; bunlar daha sonra Th17 hücrelerinin toplanmasını ve ayrışmasını stimüle eder. Aynı çalışmada IDC hastalarında yüksek düzeylerde IL-17 bulunması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur, çünkü IL-17 kanser hücrelerinin adhezyonu, proliferasyonu ve migrasyonundan sorumlu genlerde up-regülasyon yaparak gen ekspresyonunu değiştirmektedir (Luciana vd., 2015).

Bir başka çalışmada IL-17 düzeyleri farelerdeki metastatik meme tümöründe yüksek bulunmuştur (Ivan vd., 2010). Fare modelinde IL-17A'nın nötralizasyonu metastazlarda anlamlı azalmayla sonuçlanmıştır, çünkü IL-17A antikorlarının kullanılması kemik ve akciğerlerde meme kanseri metastazında kritik bir rol oynayan CXCL12 ekspresyonunun azalmasına yol açmaktadır (CXCL 12, CXCR4'ün ligandıdır) (Roy vd., 2014). Tümör mikro ortamında Th17 hücrelerinin varlığı meme kanserinde kötü prognozla korelasyon göstermektedir (Chen vd., 2015). Aynı zamanda, meme kanseri mikro ortamındaki tümörle ilişkili makrofajlar da IL-17 sitokin salgılamakta ve tümör invazyonunu kolaylaştırmaktadır (Zhu vd., 2008).



Şekil 2.3. Tümör progresyonunda IL-17'nin rolü (Llosa vd., 2014)

2.3. Kanserde LXA4

İnflamasyonla kanser arasındaki doğrudan ilişki nedeniyle son yıllarda birçok çalışmada kanserde tümörögenезin negatif bir düzenleyicisi olarak lipoksin A4'ün rolü vurgulanmıştır. Fare hepatosellüler karsinoması hücre soyu H22'ye LXA4 uygulandığında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimi inhibe olmakta ve hipoksiyle indüklenebilen faktör 1 α (HIF α) düzeyleri azalarak anjiyogeneз inhibe olmaktadır (Ying vd., 2010). LXA4 hipoksik insan endotel hücrelerinde çekirdekte HIF α translokasyonunu azaltmakta ve böylece anjiyogeneз inhibe olmaktadır (Liu vd., 2009). Aynı bağlamda, lipoksin A4'ün MMP-9 aktivitesini baskılayarak ve VEGF düzeylerini azaltarak endometriozis progresyonunu inhibe ettiği ve böylece endometrium hücrelerinin metastazını bloke ettiği bulunmuştur (Xu vd., 2012).

Lipoksin A4 ve onun reseptör agonisti olan BML-11 uygulanması Hep G2 hücrelerinin invazyonundan ve migrasyonundan sorumlu olan HGF (hepatosit büyüme faktörü) üzerinde inhibitör etki yapar, buna göre LXA4 ve ALX, NF-KB / Cox2 sinyalleşme yolağı üzerinden tümör invazyonunu inhibe etmektedir (Zhou vd., 2009). LXA4 pankreas kanserinde de ROS/ERK yolağını baskılayarak hücre invazyonunu inhibe etmektedir, sonuç olarak MMP-9/MMP-2 transkripsiyonu inhibe olmaktadır (Zong vd., 2016). LXA4 kanser hastalarında prostaglandin E2 etkilerini antagonize ederek radyosensitiviteyi artırır ve tümör hücrelerinin üremesini,

invazifliğini ve metastazı baskılar (Undurti, 2012). LXA4 ve 15-epi-LX'in Kaposi sarkomu hücre soyuna uygulandığında cox2, 5LO proteinlerinin düzeylerini azaltarak, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve PGE2 ve LTB4 sekresyonunu azaltarak ve ayrıca anti-inflamatuvar sitokin IL-10 sekresyonunu uyarak Kaposi sarkomunda proinflamatuvar aktiviteyi ve injiyogenezi inhibe ettiği bulunmuştur(Marginean vd., 2015).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya yaşları 28 ile 75 yıl arasında değişen (ortalama $\pm$ SS 42.34 ± 1.6) 35 hasta (34 kadın ve bir erkek) alındı. Tüm hastalarda metastatik meme kanseri vardı ve Mayıs 2016 ile Ocak 2017 arasında Misurata Kanser Merkezinde tedavi edilmekteydiler. Histopatolojik tümör tipi invazif duktal karsinomaydı, yirmi hasta (%57.1) ER, PR ve HER2 üçlü pozitif iken on beş hasta (%42.9) üçlü negatifti. Çalışmadan önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş yazılı onay alındı, Çalışma Misurata Kanser Merkezinin Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.2. Numunelerin Toplanması

Hastalardan 4ml venöz kan alındı ve 15 dakika pıhtılaşması beklendi. Sonra serumu ve diğer kısımları ayırmak için 3000rpm’de santrifüj edildi ve kullanılıncaya kadar -80°C’de tutuldu.

3.3. IL-17 Ölçümü

IL-17 düzeyi ticari olarak temin edilen bir kitle serum içinde değerlendirildi (Anogen, Mississauga, Kanada). Tayin nicel sandviç mikro tayin prensibine göre yapıldı, mikro titre plakası önceden IL-17A’ya spesifik monoklonal antikorlarla kaplandı.

Kit İçeriği

- a. Antihuman IL-17A monoklonal antikorlarla önceden kaplanmış IL-17 A mikrotitre plakası,
- b. Antihuman IL-17A monoklonal antikorların Biotin ile konjuge edildiği Biotin konjugat,
- c. Avidin konjugat: Yabanturpu peroksidazıyla konjuge edilmiş Avidin,
- d. IL-17 A standardı: Protein baz içinde rekombinant human IL-17 A,

- e. Kalibratör seyrelticiler,
- f. Yıkama tamponu,
- g. Substrat A, substrat B,
- h. Durdurma çözeltisi.

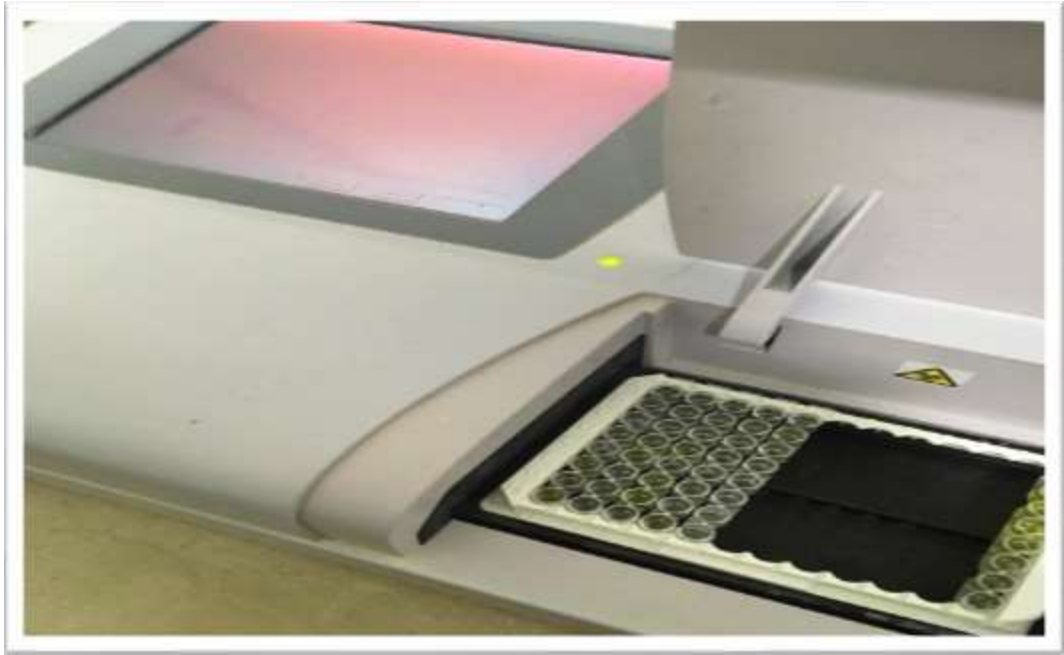
Tayin Prosedürü

İmalatçının aşağıda adımlar halinde özetlenmiş olan talimatları izlendi:

- a. Tayine başlamadan önce tüm reaktifler ve serumlar oda ısısına getirildi.
- b. Yıkama tamponu, 60 ml yıkama tamponunu ($\times 20$) 1200 ml son hacim olacak şekilde distile suyla seyrelterek hazırlandı.
- c. Substrat A ve substrat B eşit hacimlerde karıştırıldı.
- d. IL-17A standardının hazırlanması için 0.2 ml kalibratör seyreltici 1000pg/ml stok çözelti oluşacak şekilde yapılandırıldı, sonra stok çözelti 31.12 ile 1000 pg/ml aralığında seri dilüsyonlar hazırlamak için kullanıldı.
- e. 100 mcg standart ve numuneler antikorla önceden kaplanmış mikro titre plakasının kuyucuklarına eklendi ve oda ısısında bir saat inkübe edildikten sonra 50 mcg Biotin konjugat her bir kuyucuğa eklenerek oda ısısında bir saat daha inkübe edildi. Kuyucuklar aspire edildi, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı, son olarak yıkama plakası ters çevrildi ve absorban kâğıt üzerine vurarak kurutuldu (Fotoğraf 3.1.).
- f. 100mcg avidin konjugat her bir kuyucuğa eklendi üstü kapatıldı ve oda ısısında bir saat inkübe edildi. Bundan sonra yıkama prosedürü yıkama tamponu kullanılarak beş kez tekrarlandı.
- g. 100 mcg substrat çözeltisi her bir kuyucuğa eklendi ve oda ısısında 15 dakika inkübe edildi.
- h. 100 mcg durdurma çözeltisi eklendi ve nazikçe karıştırıldı.
- i. Son olarak, her bir kuyucuktaki absorbans mikro titre plakası okuyucu kullanarak 450nm dalga boyunda okundu (fotoğraf 3.2).



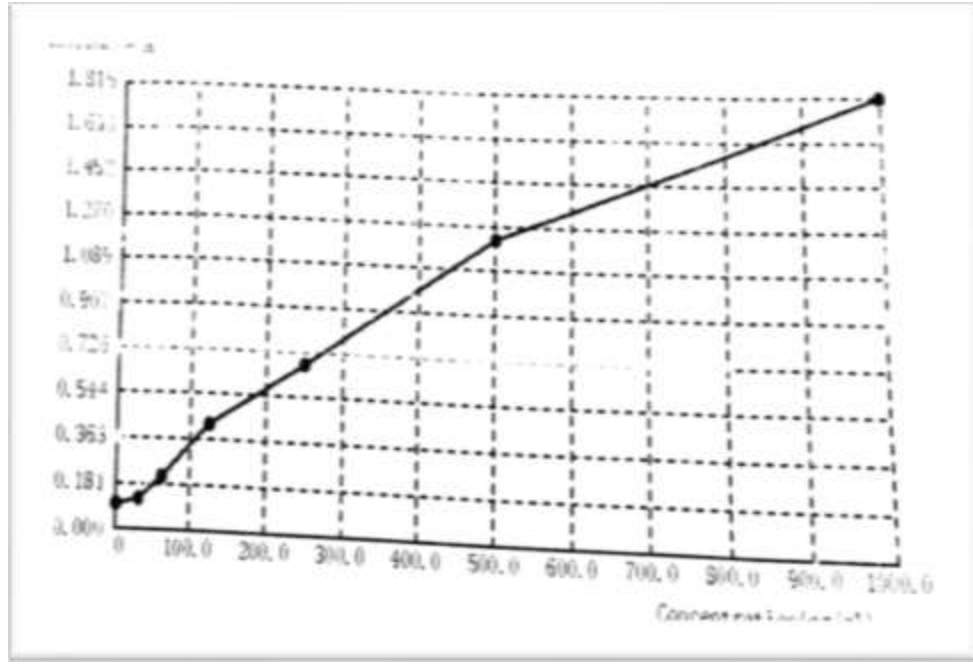
Fotoğraf 3.1. Yıkama prosedürü



Fotoğraf 3.2. Mikro titre plakası okuyucuyla mikro titre plakasının okunması

Sonuçların Hesaplanması

Numunelerin sonuçları aynı tayin içinde çıkarılan standart eğri kullanılarak hesaplandı (Şekil 3.1).



Grafik 3.1. Standart IL-17 eğrisi

3.4. LXA4 Ölçümü

LXA4 düzeyi serumda ticari bir kitin kullanılmasıyla değerlendirildi (Mybiosource, San Diego, CA, ABD). Tayin kompetitif enzim immün tayin prensiplerine dayanıyordu ve bu kitle temin edilen mikro titre plakası LXA4 ile önceden kaplanmıştı. Bu yüzden numunelerimizdeki ve standartlarımızdaki LXA4 her bir kuyucuktaki sabit miktardaki LXA4 ile yarışmaktaydı.

Kit İçeriği

- Liyofilize standart,
- Numune/standart seyreltme tamponu,
- Biotin tespit antikor,
- Antikor seyreltme tamponu,
- HRP- streptavidin konjugat (SABC).
- SABC seyreltme tamponu,
- TMB substratı,
- Durdurma çözeltisi,
- Yıkama tamponu.

Tayin Prosedürü

İmalatçının aşağıda adımlar halinde özetlenmiş olan talimatları izlendi:

Reaktiflerin hazırlanması (tayine başlamadan önce): 30 ml konsantre yıkama tamponuna 750ml distile su ekleyerek yıkama tamponunun hazırlanması

Standart tüpüne 1ml numune/standart ekleyip iyice karıştırarak 50 ng/ml standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra bir seri seyreltme yapıldı (25ng/ml ile 0.78 ng/ml arasında). Bunun için 6 tüpe 0.3 ml numune/standart çözeltisi eklendi, daha sonra birinci tüpe 0.3 ml 50ng/ml standart çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı. Sonra 0.3 ml'lik bir miktar 1. tüpten 2. tüpe karıştırılarak aktarıldı ve böylece devam edildi.

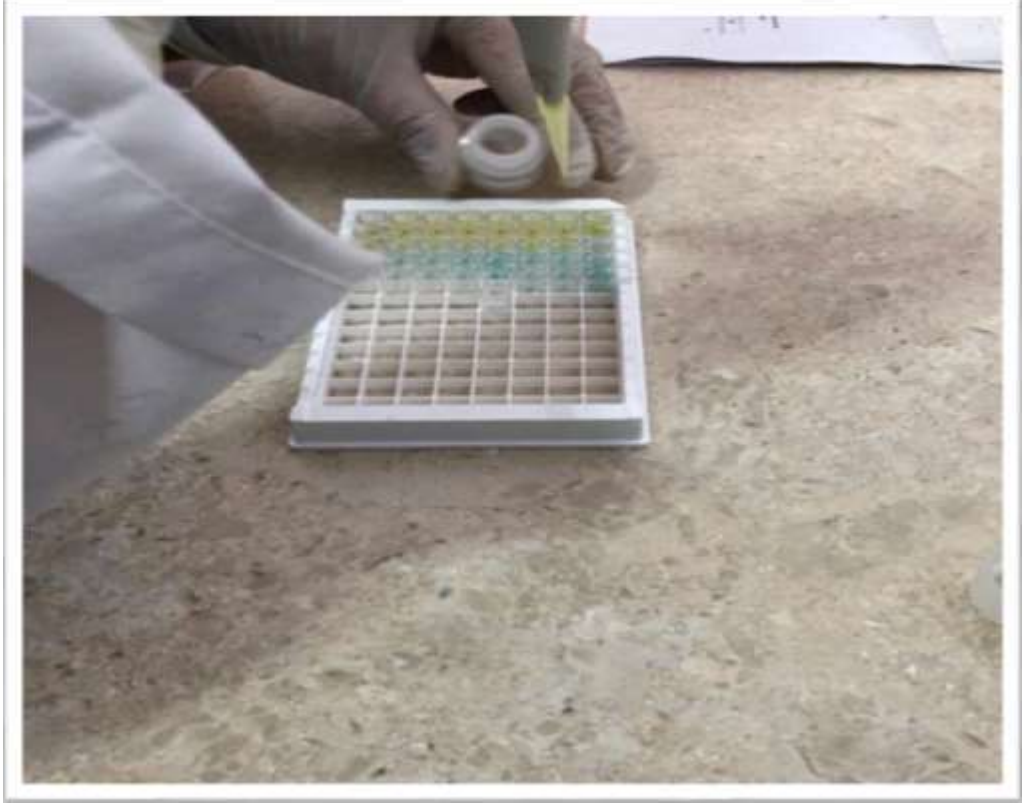
Biotin tespit antikoruna çalışma çözeltisinin hazırlanması, biotin tespit antikorunu antikor seyreltme tamponuna 25µl/2500µl oranında eklenmesi ve iyice karıştırılmasıyla yapıldı.

HRP-streptavidin konjugatının (SABC çalışma çözeltisi) hazırlanması SABC'nin SABC seyreltme çözeltisine 45µl/4500µl oranında eklenmesi ve karıştırılmasıyla yapıldı.

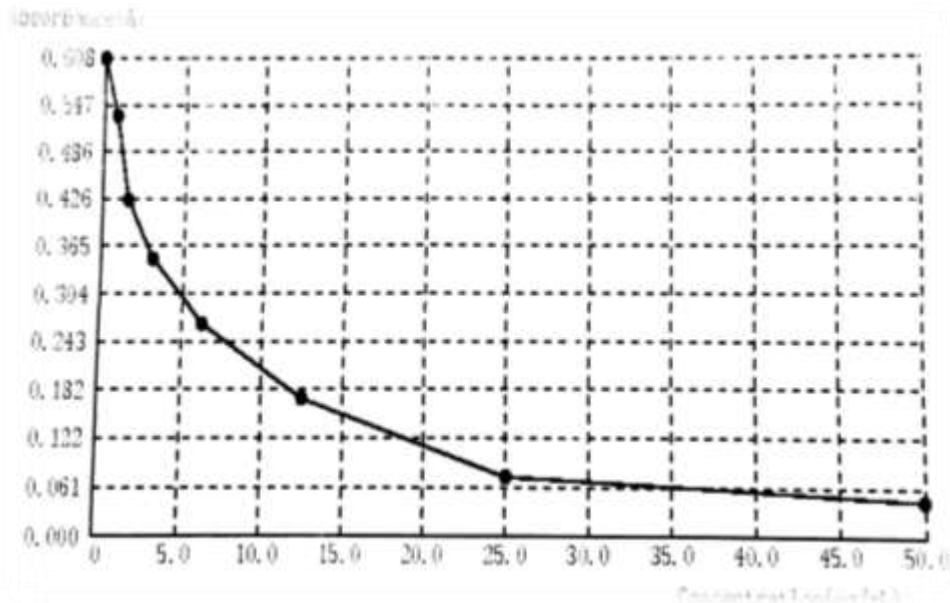
Tayin Adımları

- a. Plaka standart ve numunelerin eklenmesinden önce iki kez yıkandı.
- b. Her bir kuyucuğa 50 µl standart veya numune eklendi
- c. Plakanın 37°C'de 45 dakika inkübe edilmesinden hemen önce her bir kuyucuğa 50 µl Biotin tespit antikoruna eklendi.
- d. Üç kez aspirasyon ve yıkama yapıldı.
- e. Her bir kuyucuğa 100 µl SABC çalışma çözeltisi eklendi ve 37° C'de 45 dakika inkübe edildi.
- f. Beş aspirasyon ve yıkama yapıldı.
- g. 90µl TMB substrat eklendi ve 37°C'de 20 dakika inkübe edildi.
- h. 50 µl durdurma çözeltisi eklendi (fotoğraf 3.2).

- i. Son olarak, mikro plaka okuyucuyla her bir kuyucuğun absorbansı 450 nm’de derhal ölçüldü ve standart eğrisi kullanılarak sonuç hesaplandı (şekil 3.2).



Fotoğraf 3.3. Durdurma çözeltisinin eklenmesi ve rengin maviden sarıya değişimi



Grafic 3.2. Standart LXA4 eğrisi

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz GraphPad Prism (versiyon 5.1) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalamalar ve standart sapmalar ve yüzdeler kullanıldı. Ortalama değerler arasındaki fark eşleştirilmemiş Student t testi, korelasyon ise Spearman testi kullanarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz sonuçlarının $p < 0.05$ değeri için istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

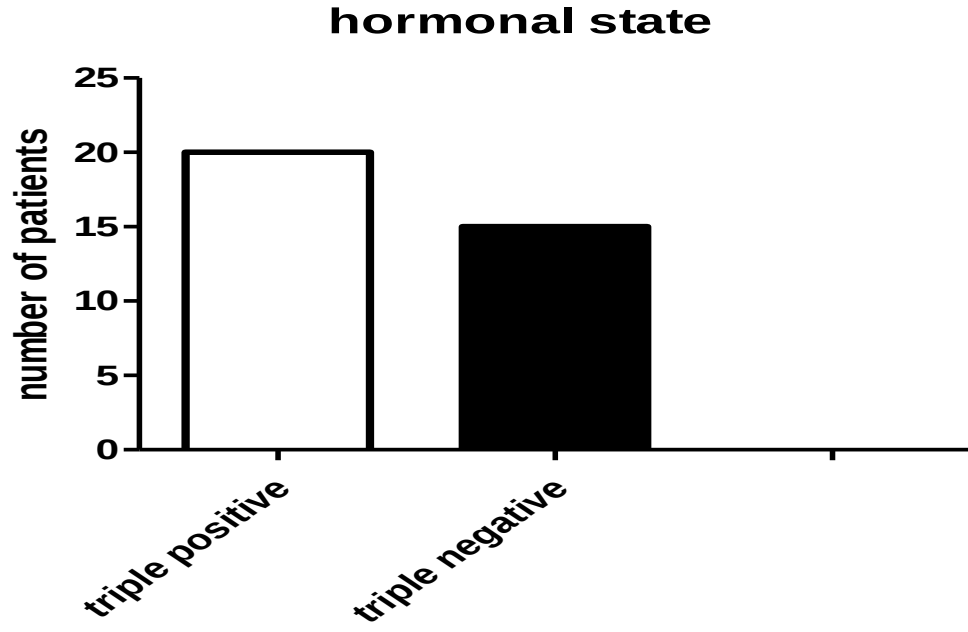
4. BULGULAR

4.1. Hata Karakteristikleri

Çalışma grubu 35 hastadan oluşmaktaydı (34 kadın (%97.2) ve bir erkek (%2.8), yaşları 28 ila 75 arasında değişmekteydi. Tüm hastalarda histopatolojik tip invazif duktal karsinoma idi (IDC) ve bunların yarısı evre IV'tü.

Tablo 4.1. Hata karakteristikleri

Tanımlayıcı İstatistik						
	N	Minimum	Maximum	Ortalama		Std. Sapma
	İstatistik	İstatistik	İstatistik	İstatistik	Std. Hata	İstatistik
Yaş	35	28.00	75.00	42.3429	1.66725	9.86361
Cinsiyet	Kadın	34(97.2%)				
	Erkek	1(2.8%)				
Hormonal durum	Üçlü negatif	15(42.9%)				
	Üçlü pozitif	20 (57.1%)				



Grafik 4.1. Hastaların hormonal duruma göre dağılımı

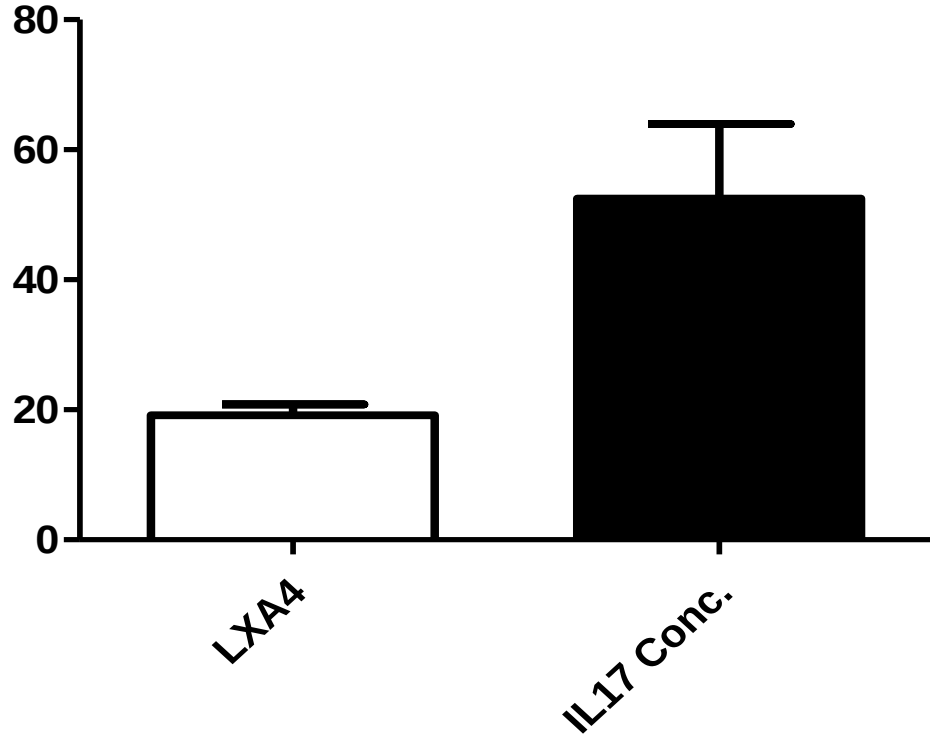
4.2. Serumda IL-17 ve LXA4 Düzeyleri

IL-17 serum düzeyi 1.03 pg/ml ile 212.1 pg/ml arasında değişmekteydi ve ortalama değer 52.49 ± 65.85 idi.

Serum LXA4 düzeyi 2.39 ng/ml ile 45.1 ng/ml arasında değişmekteydi ve ortalama değer Tablo 4.2'de gösterildiği gibi 19.19 ± 9.48 idi.

Tablo 4.2. Serumda IL-17 ve LXA4 değerleri

	Minimum	maksimum	Ortalama	Std
IL-17	1.03	212.1	52.49	65.85
LXA4	2.39	45.1	19.19	9.48



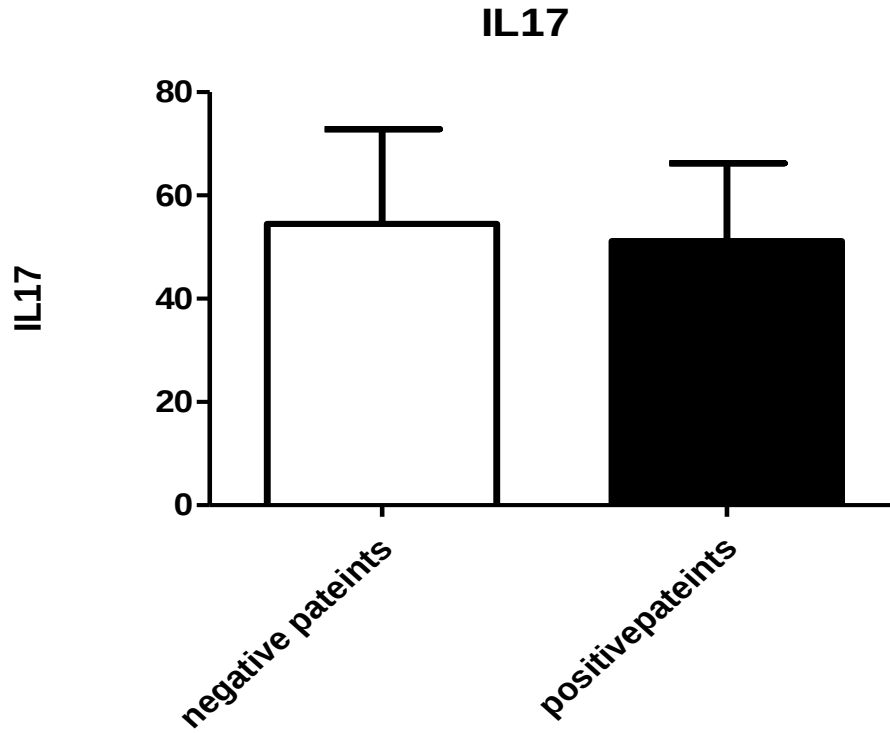
Grafik 4.2. Meme kanseri hastalarında serumda IL-17 ve LXA4 konsantrasyonları

4.3. Hastaların Farklı Hormonal Durumlarında IL-17 Düzeyi

Üçlü negatif tümörü olan hastalarda IL-17 düzeyi 54.53 ± 18.33 iken üçlü pozitif hastalarda 51.17 ± 15.07 idi, bu fark $p = 0.88$ değeri ile istatistik olarak anlamlı değildi (Tablo 4.3 ve Grafik 4.3).

Tablo 4.3. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda IL-17 düzeyi

	IL-17 [pg/ml]	P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	
Üçlü negatif	54.53 ± 18.33	0.88(ns)
Üçlü pozitif	51.17 ± 15.07	



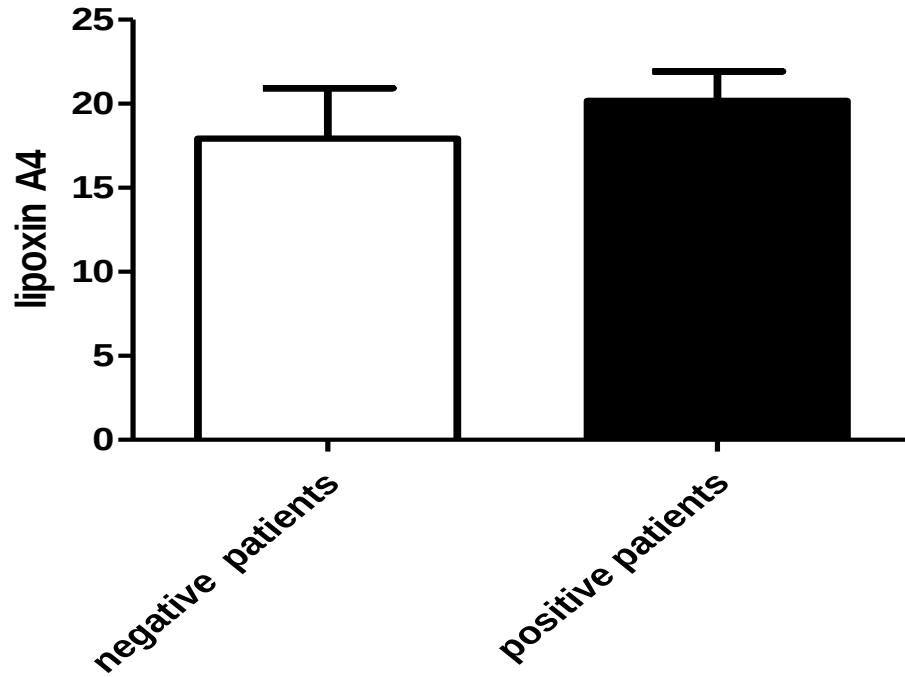
Grafik 4.3. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda IL-17 düzeyi; fark anlamlı değildir ($p=0.88$)

4.4. Hastaların Farklı Hormonal Durumlarında LXA4 Düzeyi

Üçlü negatif tümörü olan hastalarda LXA4 düzeyi 17.93 ± 2.99 iken üçlü pozitif hastalarda 20.18 ± 1.7 idi, bu fark $p = 0.55$ değeri ile istatistik olarak anlamlı değildi (Tablo 4.4 ve Grafik 4.3).

Tablo 4.4. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda LXA4 düzeyi

	LXA4 [ng/ml]	P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	0.55(ns)
Üçlü negatif	17.93 ± 2.99	
Üçlü pozitif	20.18 ± 1.7	



Grafik 4.4. Üçlü negatif ve üçlü pozitif hastalarda LXA4 düzeyi; fark anlamlı değildir ($p=0.55$)

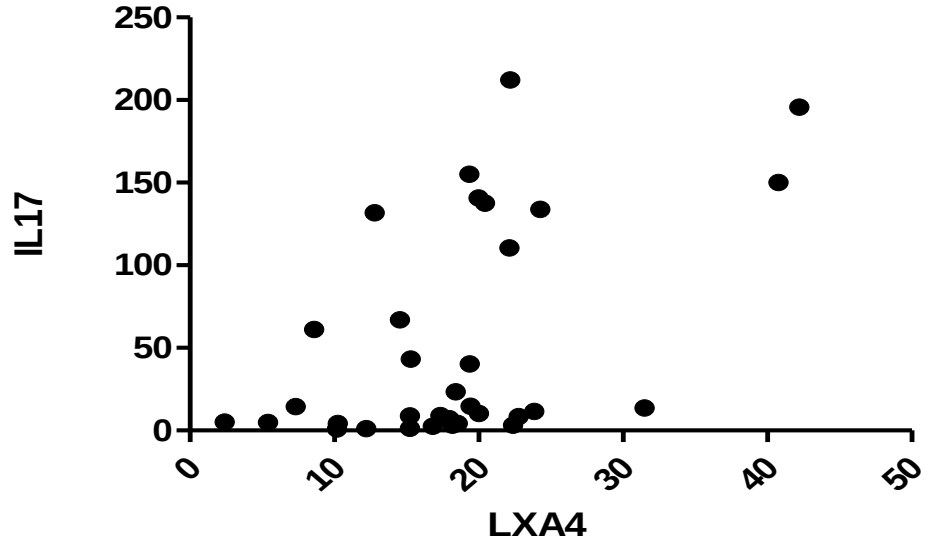
4.5. LXA4 ile IL-17 Arasındaki İlişki

Lipoksin A4 ile interlökin-17 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizi Tablo 4-5'te gösterilmektedir. LXA4 ve IL-17 arasındaki korelasyonla ilgili Spearman r değeri 0.4669 idi ($r = 0.04669$, $p = 0.006$). Grafik 4.5'te verilen saçılma grafiğinde görüldüğü gibi LXA4 ve IL-17 arasında doğrudan (pozitif) anlamlı bir ilişki vardı 5.

Tablo 4.5. LXA4 ve IL-17 arasındaki korelasyon

	IL-17 [pg/ml]	
	r	P
LXA4[ng/ml]	0.4669	0.006 (s)

Correlation of LXA4 & IL-17



Grafik 4.5. LXA4 ve IL-17 arasındaki korelasyon. Serum LXA4 düzeyi IL-17 düzeyi ile pozitif korelasyon halindedir ($r = 0.4669$, $p = 0.006$). Sonuç Spearman testiyle analiz edilmiştir

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada metastatik meme kanseri hastalarında proinflamatuvar sitokin IL-17 ile inflamasyonun endojen kırılma sinyali olan LXA4 düzeylerini inceledik ve aralarındaki ilişkiyi araştırdık. Kronik inflamasyon günümüzde tümörögenезin önemli bir faktörü olarak kabul edilmektedir ve tümör hücrelerinin metastaz yapması proinflamatuvar sitokinlerle karşılaşma yoluyla eliminasyonu için gereklidir.

Bu çalışmada serum IL-17 tüm hastalarda pozitif (ortalama 52.49 ± 65.85). Kanserde IL-17 hakkında pek çok çalışma yapılmıştır. Baharlou ve ark.ın çalışmasında meme kanserinde serumda IL-17 düzeylerinin kontrollere oranla düşük olduğu gösterilmiştir; bu çalışmada hastaların çoğunluğu erken evrelerdeydi ve araştırmacı erken evrelerde serum IL-17 düzeyindeki düşüklüğü kemoterapi ve radyoterapinin IL-17 üreten hücreler üzerindeki etkisine bağlamış ve tümörün progresyonuyla birlikte IL-17 düzeylerinde yükselme beklediklerini ifade etmişlerdir (Baharlou vd., 2016). Mesane kanserinde IL-17 üzerindeki bir çalışma IL-17 düzeyinin kontrollere oranla hastalarda daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaya katılan hastaların çoğunluğu birinci evre ve İkinci evre (Baharlou vd., 2014). Aynı şekilde, NSCLC'nin geç metastatik evrelerinde ve metastatik vakalarda serum IL-17 yüksekti (Chunhua vd., 2014). Buna göre, serum IL-17 düzeyi kanser gelişiminin bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Bizim çalışmamız üçlü pozitif (ER, PR ve HER2 için pozitif olan hastalar) ve üçlü negatif hastalarda IL-17 düzeyleri incelenecek şekilde genişletilmiştir. Sonuçlar üçlü pozitif ve üçlü negatif olan hastalar için alınmıştır. Sonuçlar üçlü pozitif hastalarda IL-17 düzeyinin (54.53 ± 18.33) olduğunu ve üçlü negatif olan hastalarda (51.17 ± 15.07) olduğunu göstermektedir, ancak vaka sayısı istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamayacak kadar düşüktür ($p= 0.8$). Bu sonuç hormonal reseptörleri pozitif ve negatif olan hastalar arasında IL-17 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığını gösteren Baharlou ve ark.ın çalışmasıyla tutarlıdır Cochaud ve ark. IL-17 üreten hücrelerdeki artışın temelde ER negatif olan hastalar veya üçlü negatif hastalarla ilişkili olduğunu gösterdiler (Cochaud vd., 2013). Chen ve ark tarafından yapılan bir

başka çalışmada da IL-17 üreten hücrelerin üçlü negatif hastalarda daha fazla olduğunu gösterdiler (Chen vd., 2013). Üçlü negatif meme kanseri (TNBC) genç hastaları tutan agresif bir hastalıktır. TNBC’de Östrojen ve Progesteron reseptörleri ve HER2 mevcut değildir ve bu hasta grubunda hormonal tedaviden fayda görülmez. Kullanılabilecek tek sistemik tedavi seçeneği sistemik kemoterapidir. Buna karşın TNBC hızla ilerler ve hastalar kötüleşir (Fabre vd., 2016). Buna göre, IL-17 meme tümörü ortamında inflamatuvar süreç kesintiye uğratmayı ve böylece tümörün ilerlemesini ve metastazı baskılamayı hedefleyen bir tedavi kullanılması fırsatını sunar.

Lipoksin A4 endojen bir anti inflamatuvar moleküledir ve inflamasyonun çözülmesi için önemlidir. Aynı zamanda, kanserin inhibisyonu için eksensel bir önem taşır. Bu rol birçok tümör tipi için birçok çalışmada vurgulanmıştır. Lipoksin A4’ün VEGF üretimini baskıladığı ve anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (Ying vd., 2010), ayrıca kanser hücrelerinin radyosensitivitesini arttırdığı ve PEG2’ye antagonist etki yaparak tümör invazyonunu ve metastazı inhibe ettiği de bulunmuştur (Margeian vd., 2015 ve Undurti, 2012). İlginç bir husus olarak, bir çalışmada konakçıda yüksek düzeylerde LXA4 üretilmesine neden olmasıyla karakterli *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunun tümörün büyümesini ve metastazları azalttığı bulunmuştur (Kim vd., 2007).

Çalışmamızda Lipoksin A4 serum seviyesi tüm hastalarda pozitif idi (ortalama 19.19 ± 9.48 ng/ml), üçlü pozitif ve üçlü negatif hastalardaki bunun seviyesi arasındaki fark anlamlı değildi ($P=0.55$). Yakın zamanlarda lipoksin A4’ün östrojen reseptörünün modülatörü olduğu gösterilmiştir, bu gözlemlerin meme kanseri açısından önemli içermeleri vardır ve hormon bağımlı olan bu reseptör tümör hücrelerinin üremesini ve yayılmasını etkileyebilir. LXA4’ün östrojenik aktivitesi vardır ve temelde ER α üzerinde olan etkisi E2’ye (17β östradiol) benzer, bunlar ER’ye bağlanmak için birbirleriyle yarışır. Aynı çalışmada LXA4’ün in vivo olarak uterus dokusunda da E2 ,le aynı etkiyi yaparak uterus ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir (Russell vd., 2011). Aynı bağlamda Xiong ve ark. bir fare modelinde Lipoksin A4 ile muamele edilen farelerde uterus dokusunun aktive olduğunu gösterdiler (Xiong vd., 2013). Lipoksin A4’ün bir fare modelinde ER sinyalleşmesini

etkileyerek endometriozisin büyümesini engellediği ve meme kanserinde östrojene bağımlı büyüme düzenlemesini etkilediği gösterilmiştir (Kumar vd., 2014).

Bizim çalışmamız bilgimiz dâhilinde meme kanserinde interlökin-17 ve lipoksin A4 arasındaki korelasyonu araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada IL-17 ve LXA4 arasında istatistiksel açıdan orta derecede bir doğrudan korelasyon mevcut ($r = 0.4669$, $p = 0.006$). Kanser inflamatuvar bir durum olarak kabul edildiğinden proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar araçlar arasındaki denge tümörögenез için önemlidir; bu araçlar inflamatuvar süreçlerden tümör mikro ortamını infiltre eden hücreler yoluyla gelir ve tümör hücrelerinin çoğalmasını ve invazyonu etkileyebilirler. Çözülmemiş kronik inflamasyon pek çok kanser tipinin altında yatar ve IL-17 gibi bir çok proinflamatuvar sitokin tümör hücrelerinin çoğalmasında ve metastazda yer aldığını ve anjiyogeneze rol oynadığını düşündürecek bulgular mevcuttur (Landskron vd., 2014). Eikosanoid türevi olan lipoksin A4'ün anti-inflamatuvar ve anti-anjiyogenik aktiviteleri üzerinden tümörögenезin negatif düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (Schneider ve Pozzi, 2011). Bizim çalışmamızda lipoksin A4 ve interlökin-17 arasında bulunan pozitif ilişki kanserin bu aşamasında metastazı kolaylaştırabilecek ve anjiyogenezin ve tümör hücrelerinin sağkalımlarının sürdürülmesine yardımcı olabilecek bir aktif inflamasyonu yansıtır olabilir.

6. SONUÇ

Özetleyecek olursak, bizim çalışmamızda evre IV meme kanseri olan Libyalı hastalarda serum IL-17 ve LXA4 düzeyleri araştırılmış, ayrıca her iki aracı pozitif ve negatif hormonal durumlardaki hastalarda düzeyleri değerlendirilmiştir. Aynı zamanda IL-17 ve LXA4 arasındaki ilişkiyi de inceledik. Sonuçlarımız üçlü pozitif ve üçlü negatif hastalarda IL-17 düzeyleri arasında anlamlı farklar olduğunu ve farklı hormonal durumlarda anlamlı LXA4 farkları bulunduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız LXA4 ve IL-17 arasında anlamlı bir doğrudan korelasyon bulunduğunu göstermiştir.

Bizim bu çalışmamızda, örneklemin küçük olmasından ayrı olarak, LXA4 ve IL-17'nin metastatik durumdaki rollerinin ve daha agresif bir hastalık gidişi olan ve kemoterapi dışında alternatif tedaviler gerektiren östrojen reseptörü eksikliği olan veya üçlü negatif hastalarda daha büyük örneklemeleri olan grup çalışmalarının yapılması gerektiği konusunda bazı değerli bilgiler vermiştir. Buna göre, anti-inflamatuar LXA4 ve proinflamatuar IL-17 potansiyel terapötik hedefler olabilir.

KAYNAKLAR

- Abigail Zabron, Robert J. Edwards, Shahid A. Khan.(2013).The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Disease Models & Mechanisms* 2013 6: 281-292; doi: 10.1242 /dmm.010561.
- Allred, D. C. (2010). Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs.* (41),134–138.
- Baharlou, R., Ahmadi Vasmehjani, A., Dehghani, A., Ghobadifar, M. A., & Khoubyari, M. (2014). Reduced Interleukin-17 and Transforming Growth Factor Beta Levels in Peripheral Blood as Indicators for Following the Course of Bladder Cancer. *Immune Network*, 14(3), 156–163. [http:// doi.org/10.4110/in.2014.14.3.156](http://doi.org/10.4110/in.2014.14.3.156)
- Baharlou, R., Atashzar, M. R., Vasmehjani, A. A., Rahimi, E., Khoshmirsafa, M., Seif, F., &Mahdiyar, M. (2016).Reduced levels of T-helper 17-associated cytokines in the serum of patients with breast cancer: indicators for following the course of disease. *Central-European Journal of Immunology*, 41(1), 78–85. <http://doi.org/10.5114/ceji.2016.58819>
- Balkwill, Fran et al.(2001). Inflammation and cancer : back to Virchow?. *The Lancet*, 357 (9255) 539 – 545.
- Beaston GT. (1896). On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment ,with illustrative cases. *the Lancet*,148(3803), 162-165.
- Bian, G. and Zhao, W.-Y. (2014), To the Editor IL-17, an important prognostic factor and potential therapeutic target for breast cancer?.*European Journal of Immunology*, 44: 604–605. doi:10.1002/eji.201343875
- Blaithin McMahon, Catherine Godson.(2004). Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*. 286 (2), F189-F201 DOI: 10.1152/ajprenal.00224.2003.
- Cameron, Alan J.; Carpenter, Herschel A.(1997). Barrett's Esophagus, High-Grade Dysplasia, and Early Adenocarcinoma: A Pathological Study. *American journal of gastroenterology*. 92 (4) 586-591.
- Cassidy, J, Bissett .D Obe .R.(2002). Oxford handbook of oncology .New York: oxford university press Inc.
- Charles M. Perou, Therese Sorlie, Michael B. Eisen,et al.(2000). Molecular portraits of human breast tumours .*Nature* 406: 747-752.

- Charles N Serhan.(1997). Lipxins and novel Aspirin-Triggered 15-epi-lipoxins (ATL): A jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity. *prostaglandins* 53:107-137.
- Chen W-C, Lai Y-H, Chen H-Y, Guo H-R, Su I-J, Chen H H W .(2013) . Interleukin-17-producing cell infiltration in the breast cancer tumour microenvironment is a poor prognostic factor. *Histopathology* 63, 225–233.
- Chen, Xi et al.(2010). Increased IL-17-producing cells correlate with poor survival and lymphangiogenesis in NSCLC patients. *Lung Cancer*, 69 (3) 348 – 354. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.11.013.
- Chunhua Xu, KekeHao, Like Yu, and Xiuwei Zhang.(2014).serum il-17 as diagnostic and prognostic marker for non – small lung cancer. *Biomarkers* 19(4):287-290.
- Cochaud, S., Giustiniani, J., Thomas, C., Laprevotte, E., Garbar, C., Savoye, A.-M., ...Bastid, J. (2013). IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Scientific Reports*, 3, 3456.<http://doi.org/10.1038/srep03456>
- Das, Undurti N.(2012).Radiation resistance, invasiveness and metastasis are inflammatory events that could be suppressed by lipoxin A4 .*Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* , 86 (1) , 3 – 11. doi: 10.1016/j.plefa.2011.09.008. Epub 2011 Oct 19.
- Douglas Hanahan, Robert A .Weinberg.(2011).Hallmarks of cancer :the next Generation. *Cell*. 144:646-674.
- E Rouvier, M F Luciani, M G Mattéi, F Denizot and P Golstein.(1993). CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirussaimiri gene. *The jurnal of Immunology*.150 (12) 5445-5456.
- Early breast cancertrialists collaborative group.(1998).Tamoxifen for early breast cancer:an overview of the randomized trials. *the lancet*, 315(9114), 1451-1467
- Fabre J, Giustiniani J, Antoniccelli F, Merrouche Y, Bensussan A. (2016).IL-17 and triple negative breast cancer. *Medcrave online journal of immunology*. 3(6):Dio10.15406/moji.2016.03.00110
- Gaffen, S. L. (2008). An Overview of IL-17 Function and Signaling. *Cytokine*, 43(3),402–407.
- Gaffen, S. L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nature Reviews Immunology*, 9(8), 556.<http://doi.org/10.1038/nri2586>
- Gopal Murugaiyan, Bhaskar Saha. (2009). Protumorvs Antitumor Functions of IL-17. *The Journal of Immunology*, 183 (7) 4169 4175; DOI: 10.4049/jimmunol.0901017.

- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6), 883–899. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M et al. (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *official journal of the American society of clinical oncology*, 28 (16):2784-2795.
- Hao, Hua et al. (2011). Lipoxin A4 and its analog suppress hepatocellular carcinoma via remodeling tumor microenvironment. *Cancer Letters*, 309(1), 85 – 94.
- Hynes NE, Lane HA. (2005). ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nature reviews cancer*, 5(5):341-354.
- Ivan jovanovic, gordana radosavljevic, sladjana pavlovic, nemanja et al., (2010). Th-17 cells as novel participants in immunity to breast cancer. *serbian journal of experimental and clinical research* 11(1):7-17.
- Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L., Tadokoro C.E., Lepelley A., Lafaille J.J., Cua D.J., Littman D.R. (2006). The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 T helper cells. *cell* 126:1121-1133.
- Ivanov, Stefan et al. (2008). Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30 (2), 95 – 103.
- Jess, Tine et al. (2006). Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 130(4), 1039 – 1046
- Key, T.J., P.K. Verkasalo, and E. Banks. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2.(3):133-40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00254-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00254-0)
- Kim, J.-O., Jung, S.-S., Kim, S.-Y., Kim, T. Y., Shin, D.-W., Lee, J.-H., & Lee, Y.-H. (2007). Inhibition of Lewis Lung Carcinoma Growth by Toxoplasma gondii through Induction of Th1 Immune Responses and Inhibition of Angiogenesis. *Journal of Korean Medical Science*, 22(Suppl), S38–S46. <http://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.S.S38>
- Kolls, Jay K. et al. (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 21(4), 467 – 476.
- Kumar, R., Clerc, A.-C., Gori, I., Russell, R., Pellegrini, C., Govender, L., ... Canny, G. O. (2014). Lipoxin A4 Prevents the Progression of De Novo and Established Endometriosis in a Mouse Model by Attenuating Prostaglandin E2 Production and Estrogen Signaling. *PLoS ONE*, 9(2), e89742. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0089742>

- Kuwabara, T., Ishikawa, F., Kondo, M., & Kakiuchi, T. (2017). The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2017, 3908061. <http://doi.org/10.1155/2017/3908061>.
- Landskron, G., De la Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C., & Hermoso, M. A. (2014). Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*, 2014, 149185. <http://doi.org/10.1155/2014/149185>
- Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, Lin Z, Zhu B. (2011). IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Community*. 407(2):348-354. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021.
- Liu S, Wu P, Ye D, Huang Y, Zhou X, Li Y, Cai L. (2009). Effects of lipoxin A4 on cocl2-induced angiogenesis and its possible mechanisms in human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacology* 84:17–23.
- Llosa, N. J., Geis, A. L., Thiele Orberg, E., & Housseau, F. (2014). Interleukin-17 and type 17 helper T cells in cancer management and research. *Immunotargets and Therapy*, (3): 39–54.
- Luciana Benevides, Denise Morais da Fonseca, Paula Barbim Donato, Daniel Guimarães Tiezzi, Daniel D. De Carvalho, Jurandyr M. de Andrade, Gislaine A. Martins and João S. Silva. (2015). IL17 Promotes Mammary Tumor Progression by Changing the Behavior of Tumor Cells and Eliciting Tumorigenic Neutrophils Recruitment. *Cancer Research* .75(18) 3788-3799; DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0054.
- Lynn C. Hartmann, M.D., Thomas A. Sellers, et al. (2005). Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *the New England Journal of Medicine* ; 353:229-237 DOI: 10.1056/NEJMoa044383.
- Mahr, D. M., Bhargava, R., & Insana, M. F. (2012). Three-Dimensional In Silico Breast Phantoms for Multimodal Image Simulations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(3), 10.1109/TMI.2011.2175401. <http://doi.org/10.1109/TMI.2011.2175401>
- Marginean, Alexandru et al. (2015). Lipoxins exert antiangiogenic and anti-inflammatory effects on Kaposi's sarcoma cells. *Translational Research* , Volume 166 , Issue 2 , 111 – 133.
- Martin-Orozco, N., Muranski, P., Chung, Y., Yang, X. O., Yamazaki, T., Lu, S., Dong, C. (2009). Th17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 31(5), 787–798.
- Mary Philip, Donald A. Rowley, Hans Shreiber. (2004). Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Seminars in Cancer Biology* 14:433-439.

- Numasaki, M., Fukushi, J., Ono, M., Narula, S.K., Zarodny, P. D., Tahara, H., Lotze, M.T. (2003). Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*. 101(7):2620-2627.
- Parkinson JF.(1997). Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of anti-inflammatory functions and new concepts in immunomodulation. *inflammation & Allergy- Drug Targets*. ;5(2):91-106.
- Perwez Hussain, S. and Harris, C. C. (2007), Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *International Journal of Cancer*, 121: 2373–2380. doi:10.1002/ijc.23173.
- Qinchuan Li, Yang Han, Guangru Fei, Zhongliang Guo, Tao Ren, Zhongmin Liu.(2012). IL-17 promoted metastasis of non-small-cell lung cancer cells. *Immunology Letters*. 148(2) 144-150. doi: 10.1016/j.imlet.2012.10.011. Epub 2012 Oct 23.
- Ren H1, Wang Z, Zhang S, Ma H, Wang Y, Jia L, Li Y.(2016). IL-17A Promotes the Migration and Invasiveness of Colorectal Cancer Cells Through NF- κ B-Mediated MMP Expression. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 23(5) 249-256.
- Roy, L. D., Sahraei, M., Schettini, J. L., Gruber, H. E., Besmer, D. M., & Mukherjee, P. (2014). Systemic neutralization of IL-17A significantly reduces breast cancer associated metastasis in arthritic mice by reducing CXCL12/SDF-1 expression in the metastatic niches. *BMC Cancer*, 14:225. [http:// doi.org/ 10.1186/1471-2407-14-225](http://doi.org/10.1186/1471-2407-14-225)
- Russell R, Gori I, Pellegrini C, Kumar R, Achari C, Canny GO. (2011). Lipoxin A4 is a novel estrogen receptor modulator. *FASEB journal* 25(12) : 4326-4337. doi: 10.1096/fj.11-187658. Epub 2011 Sep 1
- Schneider, C., & Pozzi, A. (2011). Cyclooxygenases and lipoxygenases in cancer. *Cancer Metastasis Reviews*, 30(0), 277–294.
- Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(2), 109–126.
- Siegle. R. L, Miller, K.D and Jemal. A. (2016). cancer statistics 2016 .*CA:A cancer journal for clinicians*, 66:7-30. doi:10.3322/caac.21332
- Su X., Ye J., Hsueh E.C., Zhang Y., Hoft D.F., Peng G.(2010). Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells. *the journal of immunology*. 184:1630–1641.
- Tavassoli F.A, Devilee P.(2003). World health organization classification of tumors pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. IARCpress :lyon

- Thomas C, Gustafsson JA.(2011). The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nature reviews cancer* 11(8) 597-608.
- Torre,L.A,Siegle,R.L ,ferlay,J ,ortet. Tieulent .j.andJemal .A..(2015).Global cancer statistics 2012.CA:A cancer journal for clinicians ,65:87-108.
- UICC (2012).stages of breast cancer .[wep page]. [www.uicc.org/ resources/ tnm/ publications-resources](http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources)
- Vainio, H., &Boffetta, P. (1994).Mechanisms of the combined effect of asbestos and smoking in the etiology of lung cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 20(4), 235-242.
- Wu, X., Yang, T., Liu, X. et al.(2015). Il-17 promotes tumor angiogenesis through STAT3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer . *Tumor Biology*. (37): 5493-5501. doi:10.1007/s13277-015-4372-4.
- Xiong J, Zeng P, Cheng X, Miao S, Wu L, Zhou S, Wu P, Ye D.(2013).Lipoxin A4 blocks embryo implantation by controlling estrogen receptor activity. *Reproduction* 145(4):411-420. doi: 10.1530/REP-12-0469
- Xu Z, Zhao F, Lin F, Chen J, Huang Y.(2012). Lipoxin A4 inhibits the development of endometriosis in mice: the role of anti-inflammation and anti-angiogenesis. *American Journal of Reproductive Immunology* 67: 491–497.
- Yan, Li et al.(2006). Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy.*European journal of cancer* , 42(6) :793 – 802
- Ye, J., Livergood, R. S., &Peng, G. (2013).The Role and Regulation of Human Th17 Cells in Tumor Immunity. *The American Journal of Pathology*,182(1), 10–22 <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.041>
- Ying Chen, HuaHao, Songqing He, He, Lei Cai, Yongsheng Li, Shunze Hu, DuyunYe,JohnHoidal, Ping Wu and Xiaoping Chen. (2010). Lipoxin A4 ND Its Analogue Suppress the Tumor Growth of Translated H22 in Mice: The Role of Antiangiogenesis. *Molecular cancer*.9(8) 2164-2174.; DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0173.
- Yoshida, T., Kato, J., Inoue, I., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Oka, M., Watanabe, M., Enomoto, S., Niwa, T., Maekita, T., Iguchi, M., Tamai, H., Utsunomiya, H., Yamamichi, N., Fujishiro, M., Iwane, M., Takeshita, T., Ushijima, T. and Ichinose, M. (2014), Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *International Journal of Cancer*, 134: 1445–1457. doi:10.1002/ijc.28470.
- Zhou, X.-Y., Li, Y.-S., Wu, P., Wang, H.-M., Cai, Z.-Y., Xu, F.-Y. and Ye, D.-Y. (2009), Lipoxin A4 inhibited hepatocyte growth factor-induced invasion of human hepatomacells.*Hepatology Research*, 39: 921–930. doi:10.1111/j.1872-034X.2009.00520.x.

- Zhu, X., Mulcahy, L. A., Mohammed, R. A., Lee, A. H., Franks, H. A., Kilpatrick, L., ... Jackson, A. M. (2008). IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Research : BCR*, 10(6), R95.
- Zong, L., Li, J., Chen, X., Chen, K., Li, W., Li, X., ... Sun, H. (2016). Lipoxin A4 Attenuates Cell Invasion by Inhibiting ROS/ERK/MMP Pathway in Pancreatic Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 6815727. <http://doi.org/10.1155/2016/6815727>.

ÖZGEÇMİŞ

Adı, Soyadı : Fatma Hasan Bashir ABAİD
Doğum Tarihi/Yeri : 08.12.1983 Tripoli-Libya
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : fatma.obied@gmail.com



Eğitim Geçmişi

Lise : Misurata Lisesi (2002)
Lisans : Tıp ve Cerrahi Mezuniyet Derecesi, 2007-2008
Misurata Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Misurata, Libya

Öğretim Deneyimi

2013-2014 Misurata Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Misurata, Libya
Aşağıdaki derslerde öğretim asistanı:
Patoloji.

İş Deneyimi

İntrönlük 2010-2011. YBÜ dâhil tüm tıp bölümleri
Genel hastanede tıp doktoru, Misurata, Libya
Özel sektörde çalışma: Mawadda Kliniği, Kızılay