

## Meme Kanserinin Etiyopatogenezinde Bazı Selenoproteinlerin Rolü

Selim ÖĞÜT\*, Sevgin DEĞİRMENCİOĞLU\*\*, Nurten BAHTİYAR\*\*\*, Fatma Behice CİNEMRE\*\*\*\*, Birsen AYDEMİR\*\*\*\*, Didem KARAÇETİN\*\*\*\*\*, Ebru HACIOSMANOĞLU\*\*\*\*\*,  
Alev KURAL\*\*\*\*\*, Mehmet Emin GÜNEŞ\*\*\*\*\*, Muhammet BEKTAŞ\*\*\*\*\*

### Öz

**Amaç:** Meme kanseri, kadınlarda kanser kaynaklı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Çeşitli çalışmalarda, selenoproteinlerin kanserogenezin bazı evrelerini baskıladığı ve kanser hücrelerinin çoğalma hızını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapiyle birlikte en çok tercih edilen tedavi yöntemlerindedir. Çalışmanın amacı, radyoterapi alan meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası selenoprotein düzeylerindeki değişiklikleri değerlendirerek hastalığın etiopatogenezine olası etkilerini incelemektir.

**Yöntem:** Çalışmamıza meme kanseri teşhisi konmuş, radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası örnekleri alınan 35 kadın hasta ile herhangi bir ilaç tedavisi almayan 25 sağlıklı kadın gönüllü dahil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarını oluşturan bireylerden kan örnekleri alındı. Serum örneklerinde selenoprotein K (Sel-K), selenoprotein W<sub>1</sub> (Sel-W<sub>1</sub>) ve selenoprotein P (Sel-P) düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. İstatistiksel analiz, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Hesaplamalar için Statistical Package for the Social Sciences – SPSS 21.0 for Windows

### Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

**Geliş / Received:** 01.08.2022 & **Kabul / Accepted:** 09.08.2022

**DOI:** <https://doi.org/10.38079/igusabder.1152514>

\* Doktora Öğrencisi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Enstitü ABD, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [selimogut@hotmail.com](mailto:selimogut@hotmail.com) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-9126-6477](https://orcid.org/0000-0001-9126-6477)

\*\* Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Kırklareli, Türkiye.

E-posta: [sevgindegirmencioglu@klu.edu.tr](mailto:sevgindegirmencioglu@klu.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-7243-3671](https://orcid.org/0000-0001-7243-3671)

\*\*\* Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD,

İstanbul, Türkiye. E-posta: [nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr](mailto:nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-2420-8415](https://orcid.org/0000-0003-2420-8415)

\*\*\*\* Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: [fcinemre@sakarya.edu.tr](mailto:fcinemre@sakarya.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-1972-1575](https://orcid.org/0000-0002-1972-1575)

\*\*\*\*\* Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: [baydemir@sakarya.edu.tr](mailto:baydemir@sakarya.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1406-864X](https://orcid.org/0000-0003-1406-864X)

\*\*\*\*\* Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi ABD,

İstanbul, Türkiye. E-posta: [didemkaracetin@gmail.com](mailto:didemkaracetin@gmail.com) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-5359-5958](https://orcid.org/0000-0001-5359-5958)

\*\*\*\*\* Dr. Öğr. Üyesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD,

İstanbul, Türkiye. E-posta: [ehaciosmanoglu@bezmialem.edu.tr](mailto:ehaciosmanoglu@bezmialem.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-9559-4515](https://orcid.org/0000-0001-9559-4515)

\*\*\*\*\* Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya ABD,

İstanbul, Türkiye. E-posta: [alev.kural@sbu.edu.tr](mailto:alev.kural@sbu.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1459-4316](https://orcid.org/0000-0003-1459-4316)

\*\*\*\*\* Doç. Dr., İstanbul Esenyurt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [mengunes@hotmail.com](mailto:mengunes@hotmail.com) [ORCID https://orcid.org/0000-0001-9416-8266](https://orcid.org/0000-0001-9416-8266)

\*\*\*\*\* Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, İstanbul, Türkiye.

E-posta: [muhammet@istanbul.edu.tr](mailto:muhammet@istanbul.edu.tr) [ORCID https://orcid.org/0000-0002-4438-1664](https://orcid.org/0000-0002-4438-1664)

**ETİK BİLDİRİM:** Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Onay numarası: E-54022451-050.05.04-38194 Tarih: 03.11.2021) ve Helsinki Deklarasyonu kapsamında gerçekleştirilmiştir.

(SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.  $p < 0.05$ , istatistiksel olarak anlamlı bir farkı belirtmek için kabul edildi.

**Bulgular:** Serum Sel-K düzeyleri tedavi öncesi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta anlamlı olarak düşük bulundu. Sel- P düzeyleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da kontrol grubuna göre düşük bulundu. Sel-W<sub>1</sub> düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlılık bulunmadı.

**Sonuç:** Meme kanserinde bazı selenoproteinlerin hastalığın etiopatogenezinde önemli bir rolü olmakla birlikte daha fazla örneklem grubu ve ileri çalışmalar ile hastalığın progresyonu ve selenoprotein düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Meme kanseri, selenoprotein, tedavi.

### The Role of Some Selenoproteins in the Etiopathogenesis of Breast Cancer

#### Abstract

**Aim:** Breast cancer is the second leading cause of cancer-related deaths in women, after lung cancer. In various studies, it has been shown that selenoproteins suppress some stages of carcinogenesis and decrease the proliferation rate of cancer cells. However, these mechanisms have not been fully elucidated. Radiotherapy is one of the most preferred treatment methods along with chemotherapy in cancer treatment. This study aims to evaluate the changes in the pre- and post-treatment selenoprotein levels of breast cancer patients who received radiotherapy and to examine the effects on the etiopathogenesis of the disease.

**Method:** A total of 35 woman breast cancer patients and 25 healthy subjects were included in the study. Blood samples were collected from the patient group on the day prior to treatment, and on the day treatment was completed. Selenoprotein K (Sel-K), selenoprotein W<sub>1</sub> (Sel-W<sub>1</sub>) and selenoprotein P (Sel-P) levels were measured in serum samples by ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) method. Statistical analysis was performed using Wilcoxon and Mann-Whitney U tests. Statistical Package for the Social Sciences – SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for calculations.  $P < 0.05$  was accepted to indicate a statistically significant difference.

**Results:** Serum Sel-K levels were significantly lower in the pre-treatment group compared to the control group. When Sel-P levels in both pre- and post-treatment were compared with the control group, it was found lower Sel-P levels in both treatment groups compared to the control group. There was no significant difference between groups in Sel-W<sub>1</sub> levels between studied groups.

**Conclusions:** Although some selenoproteins have an important role in the etiopathogenesis of breast cancer, more sample groups and further studies are needed to investigate the relationship between disease progression and selenoprotein levels.

**Keywords:** Breast cancer, selenoprotein, treatment.

## Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserler arasında ikinci sırada yer alır<sup>1</sup>. Kadınlarda invazif meme kanseri riskinin %12.6 olduğu ve her 8 kadında 1, yaşamın herhangi bir döneminde meme kanseri gelişebileceği bildirilmiştir<sup>2</sup>. Meme kanseri gelişiminde; yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi demografik verilerinde belirleyici olmasına karşın, meme kanser riskiyle ilişkili birçok faktör tanımlanmıştır. Meme kanseri tedavisi genel olarak, cerrahi ve radyasyon tedavisinin yanı sıra kemoterapi, anti-hormon tedavisi ve hedefe yönelik ilaç tedavilerinden oluşur<sup>3,4</sup>.

Moleküler biyolojideki son gelişmeler, meme kanserinin moleküler temelini anlamayı biraz daha kolaylaştırmış ve herediter meme kanserinde bazı genlerdeki (BRCA1, BRCA2, PIK3CA, p53, ATM ve PTEN) mutasyonların etkili rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, meme kanser vakalarının %5-10 kadarından sorumludurlar<sup>5</sup>. Özellikle, BRCA1 ve 2 genleri, ailesel meme kanser vakalarının %5-10'unda bu genlerden en az birinde mutasyon tespit edilmiştir. Birçoğu tümör baskılayıcı gen ailesi üyesi olan bu genler, DNA hasarı varlığında genomik stabiliteyi korumada farklı roller oynayan elemanlardır. Bu genlerdeki mutasyonların tamir edilememesinin hücre proliferasyonunu tetiklediği ve kanser gibi farklılaşmaların ortaya çıkmasına sebep oldukları bilinmektedir<sup>6</sup>.

Eser elementlerden biri olan selenyum (Se) hayati bir öneme sahiptir<sup>7,8</sup>. Se insanda çoğu metabolik yollarda rol oynar. İnsanlarda selenyumun rolüne ilişkin çalışmalar 1960'ların sonlarına doğru hız kazanmıştır<sup>7,9</sup>. Se bileşikleri özellikle selenot, selenite, selenosistein ve selenometionin olarak vücuda alınırlar. Besinlerle alınan selenosistein haricindeki bu Se bileşikleri öncelikle selenofosfata sonra da selenosisteine dönüştürülerek selenoproteinlere bağlanırlar<sup>10,11</sup>. Se'nin biyolojik etkilerinin çoğunu selenosistein olarak dâhil olduğu selenoproteinler aracılığıyla gösterir<sup>12</sup>. Bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için Se'ye gereksinimleri vardır. İnsan vücudunda yüz civarında selenoprotein bulunduğu düşünülmektedir. Bu proteinlerin yaklaşık otuzunun fizyolojik fonksiyonları tam olarak tanımlanmamıştır. Selenoproteinlerin antioksidan savunma ve Se transportunda görev alırlar<sup>13,14</sup>.

Bu veriler ışığında, literatürde selenoproteinlerin hem meme kanserindeki düzeylerinin değişimini inceleyen hem de tedavini etkinliğini değerlendiren çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir<sup>15</sup>. Çalışmamızda radyoterapi uygulanan meme kanseri olan hastalarda serum selenoprotein K (Sel-K), selenoprotein W1 (Sel-W1) ve selenoprotein P (Sel-P) düzeylerinin değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca radyoterapi öncesi ve sonrası meme kanseri olan hasta grupları ile sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunda Sel-K, Sel-W1 ve Sel-P düzeyleri ölçülerek meme kanserinin etiyopatogenezindeki rolü açıklanmaya çalışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran meme kanserli 35 hasta (30-68 yaş arası) hasta grubuna ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı 25 kadın gönüllü (29-64 yaş arası) kontrol grubuna dahil edildi. Diyabet, hipertansiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar ve uzak metastazlar veya diğer malign hastalıkları olanlar, son 6 aydır antioksidan ve mineral takviyesi alanlar hem meme kanserli hastalar hem de sağlıklı kontroller için dışlanma kriterleri olarak belirlendi Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay numarası: E-54022451-050.05.04-38194 Tarih: 03.11.2021) ve Helsinki Deklarasyonu kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Hastalardan tedaviye başlamadan önce ve tedavinin bittiği gün antikoagülansız tüplere 12 saatlik gece açlığından sonra beş mililitre venöz kan örneği alındı. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllülerden de aynı hacimde kan örneği alındı. Daha sonra kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri selenoprotein analizleri yapıncaya kadar -80°C'de saklandı.

## Selenoprotein Ölçümü

Serumdaki Sel-K, Sel-W<sub>1</sub> ve Sel-P seviyeleri üretici firmanın talimatlarına ve yönergelerine göre ticari bir ELISA kiti (Abbkine Scientific Co., Ltd, Wuhan, Hubei, Çin) kullanılarak ölçüldü. (Sel-K, Sel-W<sub>1</sub> ve Sel-P için ELISA kitlerinde intra-assay ve inter-assay değişkenlikleri Sel-K, Sel-W<sub>1</sub> ve Sel-P için sırasıyla % 7.5 ve % 7.9, % 5,9 ve % 6,7 ve % 7.1 ve % 7.7 şeklindedir.)

## İstatiksel Değerlendirme

Veriler, ortalama ± standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistiksel analiz, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Hesaplamalar için Statistical Package for the Social Sciences – SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı bir farkı belirtmek için kabul edildi.

## Bulgular

### Demografik Veriler

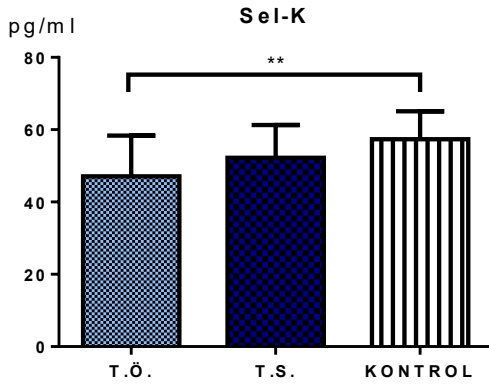
Meme kanser olan hasta grubunun yaş aralığı 30-68, sağlıklı kontrol grubunun da yaş aralığı 29-64 yaş arasındaydı. Östrojen reseptörüne duyarlı 33 hasta, progesteron reseptörüne duyarlı 32 hasta var iken, hastaların 4'ünde CerB2 (HER2) pozitif olarak tespit edildi. Tümör nodül metastaz (TNM) değerlendirmesine göre, 10 hasta T<sub>1</sub>'de (%28,58), 20 hasta T<sub>2</sub>'de (%57,14) ve 5 hasta T<sub>3</sub> evresinde (%14,28) idi. Hastalar, N evrelemesine göre değerlendirildiğinde, N<sub>0</sub>'da 20 hasta (%57,14), N<sub>1</sub>'de 11 hasta (%31,43), N<sub>2</sub>'de 2 hasta (%5,71) ve N<sub>3</sub>'te 2 hasta (%5,71) ve M<sub>0</sub>'da 35

hasta (%100) olduğu saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

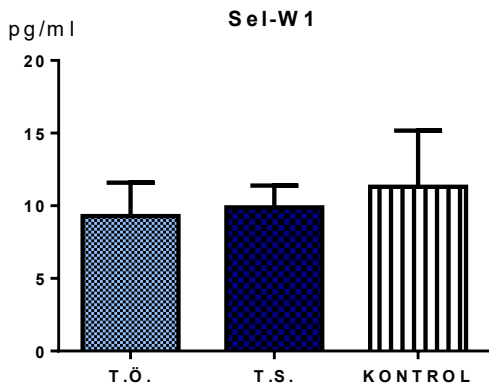
### Serum Selenoprotein Ölçümü

Serum Sel-K seviyeleri, her 3 grupta birbiriyle karşılaştırıldığında, tedavi öncesi grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak bir azalma olduğu görüldü ( $p<0,01$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası, tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sel-W1 seviyeleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında herhangi bir anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sel-P seviyeleri karşılaştırıldığında ise, hem tedavi öncesi ve hem de tedavi sonrası gruplar kontrol grubuna göre azalmış bulundu ( $p<0,001$ ). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası grupların karşılaştırılmasında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Sekil 1-3).

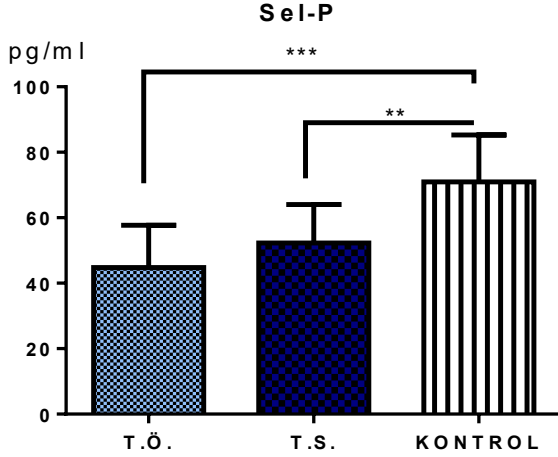
**Şekil 1.** Meme kanseri ve kontrol gruplarının serum Sel-K düzeyleri, Değerler “ortalama  $\pm$  standart sapma” şeklinde verildi. T.Ö.: Tedavi Öncesi, T.S.: Tedavi Sonrası, \*\*  $p<0,01$ .



**Şekil 2.** Meme kanseri ve kontrol gruplarının serum Sel-W1 düzeyleri, Değerler “ortalama  $\pm$  standart sapma” şeklinde verildi. T.Ö.: Tedavi Öncesi, T.S.: Tedavi Sonrası.



**Şekil 3.** Meme kanseri ve kontrol gruplarının serum Sel-P düzeyleri, Değerler “ortalama ± standart sapma” şeklinde verildi. T.Ö.: Tedavi Öncesi, T.S.: Tedavi Sonrası, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.



### Tartışma ve Sonuç

Oksidatif stres, çeşitli kanser hücrelerinde de var olan hücrel redoks dengesizliğini normal hücrelere kıyasla daha fazla indüklemektedir. Redoks dengesizliği bu nedenle onkojenik stimülasyon ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlarda, oksidatif hasar ile kanserojenez arasında ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Çeşitli kanser türlerinde oksidatif stres ve serbest radikal üretiminin arttığı bildirilmiştir<sup>1,16-20</sup>. Selenyum içeren bileşikler, prooksidatif stres indükleyici özellikleri nedeniyle kanser tedavisinde umut verici moleküllerdir<sup>21</sup>. Selenoproteinler, redoks reaksiyonlarında, kalsiyum homeostazında ve stresin azaltılmasında yer alarak anti-metastatik bir ilaç olarak çok önemli bir rol üstlenirler<sup>22,23</sup>. Bu çalışmada bazı selenoproteinlerin (Sel-K, Sel-W<sub>1</sub> ve Sel-P) meme kanserinin etiopatogenezindeki rollerini ve tedavi ile değişimlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmamızın literatür incelediğinde, radyoterapi uygulanan meme kanserli hastaların dolaşımdaki Sel-K, Sel-W<sub>1</sub> ve Sel-P düzeylerinin incelendiği ilk araştırma olduğu görülmektedir.

Sel-K'nın bağışıklık sisteminde ve kanser hücrelerinde oynadığı rolün anlaşılmasında ilerleme kaydedilmiştir. Sel-K eksikliğinde, T hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin yaklaşık olarak % 50 maksimum aktivasyonuna yol açan bağışıklık hücrelerinde kalsiyum akışının bozulmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte, Sel-K eksikliğinin kanser gelişimi ve metastazı için kalsiyuma bağımlı sinyallere dayanan kanser hücreleri üzerinde daha dramatik bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürdeki veriler çoğunlukla fare melanom modeli ve insan melanom hücre hatlarında yapılan çalışmalara dayanmaktadır<sup>23</sup>. Çalışmamızın bulguları dikkate alındığında serum Sel-K düzeylerinin tedavi

öncesi meme kanseri hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Radyoterapi sonrası grupta da radyoterapi öncesi gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yüksek olması tedavinin etkinliği açısından önemli bir bulgu olduğu düşünülmektedir. Sel-K düzeylerinin radyoterapi sonrası artışı kanser progresyonunda kalsiyum yolları tarafından etkili olduğu söylenebilir.

Sel-P, çoklu Sec kalıntıları içeren ve antioksidan özelliklere sahip olduğu düşünülen plazmada bulunan bir glikoproteindir. Se karaciğerde düzenlenir ve Se alım durumunun bir ölçüsü olarak işlev gören Sel-P kullanılarak organlara aktarılır<sup>11</sup>. Sel-P düzeyleri insan prostat tümörlerinde, fare tümörlerinde ve androjene bağımlı (LNCaP) ve androjenden bağımsız (PC-3) prostat kanseri hücre hatlarında azaldığı bulunmuştur<sup>24</sup>. Selenoproteinlerdeki polimorfizmler, protein seviyelerindeki değişikliklerle ilişkilidir. Yapılan çalışmalar kanser riski ile Sel-P seviyeleri arasında negatif korelasyonun olduğunu bildirmiştir<sup>25</sup>. Şekil 3'te de görüldüğü üzere, çalışmamızda, meme kanseri hastalarında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Sel-P serum düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu buldu. Radyoterapi sonrası grupta radyoterapi öncesi gruba göre yüksek olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tedavisi sonrası artması, tedavinin etkinliğine bağlı olabilir. Bu durum Sel-P'in antioksidan özelliğinden kaynaklanıyor olabilir<sup>11</sup>.

Sel-W1'in biyolojik fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de, antioksidan özellikleri olan ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>26</sup>. Sel-W1' in özellikle kaslarda, sinir sistemi ve farelerde kalp gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>. Çalışmamıza ait bulgular, serum Sel-W1 düzeylerinin meme kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Sel-W1'in meme kanserindeki progresyonu ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın sınırlayıcı faktörleri, aynı merkezden sınırlı sayıda hastanın olması ve histopatolojik bulgularına bağlı olarak alt gruplara ayrılarak verilerinin değerlendirilmesinin yapılamamasıdır.

Sonuç olarak bu veriler doğrultusunda, selenoproteinler karsinogenezin ve tümör progresyon mekanizmalarında rol oynadığı, özellikle inflamatuvar mediatörler tarafından yönlendirilen kanserlerde oksidatif stresi inhibe ederek tümör gelişimini engelleyerek etkili olabilir. Ancak, çeşitli epidemiyolojik, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı farklı selenoproteinlerin karsinogenezi inhibe ettiği veya aktive ettiği tespit edilmiştir. Tümör mikroçevresi ve selenoprotein ekspresyon seviyesi arasındaki ilişkinin tam olarak açıklanabilmesi için daha fazla örneklem grubunda ve histopatolojik bulgulara göre oluşturulan evrelerdeki meme kanserli hastalarda selenoproteinlerin meme kanserinin etiyopatogenezinde ve tedavi stratejilerindeki önemini açıklayacak moleküler düzeyde ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Teşekkürler

Bu çalışma kısmen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Projeler Birimi (Proje No: TDK-2022-38056) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W. Medical progress: Breast cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327(6):390-398. doi:10.1056/NEJM199208063270606.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. CA: A Cancer. *Journal for Clinicians*. 2001;51(1):15-36. doi:10.3322/canjclin.51.1.15.
3. Mahata J, Basu A, Ghoshal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal. India. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003;534(1-2):133-143. doi:10.1016/S1383-5718(02)00255-3.
4. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review. *Jama*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
5. Aung KL, Siu LL. Genomically personalized therapy in head and neck cancer. *Cancers of the Head & Neck*. 2016;1(1):1-10. doi:10.1186/s41199-016-0004-y.
6. Maxwell KN, Nathanson KL. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: A comprehensive review. *Breast Cancer Research*. 2013;15(6): 1-17. doi:10.1186/bcr3591.
7. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: A review. *Public health nutrition*. 2001;4(2b):593-599. doi:10.1079/PHN2001143.
8. Riaz M, Mehmood KT. Selenium in human health and disease: A review. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 2012;26(2):120-134.
9. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*. 2013;18(3):3292-3311. doi:10.3390/molecules18033292.
10. Rayman MP. Selenoproteins and human health: Insights from epidemiological data. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2009;1790(11):1533-1540. doi:10.1016/j.bbagen.2009.03.014.
11. Hill KE, Wu S, Motley AK, Stevenson TD, Winfrey VP, Capecchi MR, et al. Production of selenoprotein P (Sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(48):40414-40424. doi:10.1074/jbc.M112.421404.



12. Steinbrecher A, Méplan C, Hesketh J, Schomburg L, Endermann T, Jansen E, et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a Prospective Study of European Men Selenium, SNPs, and Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2010;19(11):2958-2968. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0364.
13. Strauss E, Tomczak J, Staniszewski R, Oszkinis G. Associations and interactions between variants in selenoprotein genes, selenoprotein levels and the development of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease, and heart failure. *PLoS One*. 2018;13(9). doi:10.1371/journal.pone.0203350.
14. Tan L, Mai D, Zhang B, et al. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):1-15. doi:10.1186/s12943-019-0940-3.
15. Ogut S, Bahtiyar N, Mordeniz C, et al. Effect of breast cancer and breast cancer treatment on the blood serum concentrations of trace elements and selenoproteins. *J Elem*. 2022; 27(2): 289 - 302. doi: 10.5601/jelem.2022.27.1.2216.
16. Feng JF, Lu L, Zeng P, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *International Journal of Clinical Oncology*. 2012;17(6):575-583. doi:10.1007/s10147-011-0327-y.
17. Gan X, Chen B, Shen Z, et al. High GPX1 expression promotes esophageal squamous cell carcinoma invasion, migration, proliferation and cisplatin-resistance but can be reduced by vitamin D. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(9):2530-2540.
18. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156(1-2):317-331. doi:10.1016/j.cell.2013.12.010.
19. Cox AG, Tsomides A, Kim AJ, et al. Selenoprotein H is an essential regulator of redox homeostasis that cooperates with p53 in development and tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(38):5562-5571. doi:10.1073/pnas.1600204113.
20. El-Deeb MMK, El-Sheredy HG, Mohammed AF. The role of serum trace elements and oxidative stress in Egyptian breast cancer patients. *Advances in Breast Cancer Research*. 2016;5(1):37-47. doi:10.4236/abcr.2016.51004.
21. Valdiglesias V, Pásaro E, Méndez J, Laffon B. In vitro evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective effects: A review. *Archives of Toxicology*. 2010;84(5):337-351. doi:10.1007/s00204-009-0505-0.
22. Reeves MA, Hoffmann PR. The human selenoproteome: Recent insights into functions and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(15):2457-2478. doi:10.1007/s00018-009-0032-4.

23. Marciel MP, Hoffmann PR. Molecular mechanisms by which selenoprotein K regulates immunity and cancer. *Biological Trace Element Research*. 2019;192(1):60-68. doi:10.1007 /s12011-019-01774-8.
24. Calvo A, Xiao N, Kang J, et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors. *Cancer Research*. 2002;62(18):5325-5335.
25. Cui C, Merritt R, Fu L, Pan Z. Targeting calcium signaling in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2017;7(1):3-17. doi:10.1016/j.apsb.2016.11.001.
26. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: An update. *British Journal of nutrition*. 2004;91(1):11-28. doi:10.1079/BJN20031015.
27. Kipp AP, Frombach J, Deubel S, Brigelius-Flohé R. Selenoprotein W as biomarker for the efficacy of selenium compounds to act as source for selenoprotein biosynthesis. *In Methods in Enzymology*. 2013; 527:87-112. doi:10.1016/B978-0-12-405882-8.00005-2.