

38/23

T.C.

GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

***MEME KANSERİ ETYOPATOGENEZİNDE
SELENYUMUN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI***

UZMANLIK TEZİ

Orhan TÜRKEN

TBP. YÜZBAŐI

İstanbul - 1994

ÖNSÖZ

"Meme kanseri etyopatogenezinde selenyumun rolünün araştırılması" konulu İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Tezi Eylül 1993 tarihinde sözlü olarak bildirilmiş olup çalışmaya başlanmıştır.

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık gözlenen ve kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alan önemli bir malignitedir. Diğer pekçok kanser türünde olduğu gibi hastalığın nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte bazı faktörler insidens artışına yol açarlar. Diyetle fazla yağ, yetersiz A, E ve C vitaminlerinin alınımının yanısıra selenyum bileşiklerinden fakir gıdalarla beslenmenin meme kanseri için bir risk faktörü olabileceği ve vitamin analogları ile birlikte selenyumun da kemoprevantif amaçla kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle nutrisyonel faktörler arasında son yıllarda güncel olan selenyumun meme kanseri patogenezindeki rolünün araştırılması tez olarak seçilmiştir.

Hastanemize sağladığı olanaklarla uzmanlık eğitimimize büyük katkıları olan Sayın Prof.Hv.Tbp.Tuğg.Sedat YÜRÜTKEN'e, eğitimim süresince hem bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hem de araştırma konularında teşvik ve desteğini aldığım Sayın Prof.Hv.Tbp. Kd.Alb.Necdet ÜSKENT'e, birlikte çalıştığım süre içinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Sabahattin GÜL ve Yrd .Doç. Tbp. Kd.Yzb.Mustafa YAYLACI'ya, çalışmanın yürütülmesinde büyük emeği olan Sayın patolog Tbp.Yzb.Hüseyin BALOĞLU ile beraber çalıştığım diğer hekim arkadaşlar ve personele teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
SONUÇLAR	12
TARTIŞMA	22
ÖZET	30
İNGİLİZCE ÖZET	31
KAYNAKLAR	32

GİRİŞ

Meme kanseri etyolojisinde bazı faktörler insidens artışı ile birlikte bulunmakta ve risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bunlardan biri yaştır ve yaşla birlikte hastalığın görülme sıklığı da artar. Yine erken menarş, geç menapoz, bir memede kanser bulunuşu, anne ya da kız kardeşte de hastalığın var oluşu ve iyonizan radyasyona maruz kalma insidensi arttıran diğer faktörlerdir. Nulliparite ve 30 yaş sonrası ilk çocuğa hamile kalan gebelerde de meme kanseri riski artar. Belli yaş gruplarında ve yüksek östrojen içerikli oral kontraseptif kullanan kadınlarda da görülme oranı daha fazladır. Kolon, tiroid, endometriyum ve over kanseri gibi diğer bazı malignitelerin varoluşu da meme kanserinin oluşma şansını artırır. Bütün bunlara rağmen hastaların %70' inde belirli bir etyolojik faktör bulunamaz.

Beslenme alışkanlığı meme kanseri etyolojisinde üzerinde en çok durulan ve araştırmaların en fazla yönlendirildiği faktörlerden biridir. Hastalığın diyet ile ilişkisini tespit etmek için yapılan çalışmalarda günlük gıdalarla az miktarda yağ ve poliansatüre yağ asitleri alımı ile fazla miktarda fermente süt ürünleri, fibriler gıdalar, beta-karoten, A ve E vitamin analogları ile selenyum gibi eser elementlerin alımının meme kanserine karşı koruyucu bir etki sağlayabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Son prospektif kontrollü epidemiyolojik çalışmalar tanı öncesi düşük serum selenyum konsantrasyonu ile meme kanseri riski arasında doğru bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Ancak selenyumun meme kanserinde kısa ya da uzun vadeli bir marker olarak kullanılabileceği konusu hala tartışmalıdır. Serumda olduğu gibi bazı araştırmalarda selenyumun kanserli meme dokularında sağlıklı ve benign hastalıklı meme dokularına göre daha az miktarda bulunduğu da gösterilmiş ve meme kanseri için kemoprevantif olarak kullanılabileceği görüşü ortaya atılmıştır.

Çalışmamızda meme kanserli hastaların kanserli ve çevresindeki normal meme dokularında, ayrıca kanserli ve normal doku sınırı ile metastatik lenf nodüllerinde selenyum miktarı tayin edilmiş, bulunan değerler hem diğer risk faktörleri (ilk

doğum yaşı, menarş yaşı, menapozal durum, sigara kullanımı, total vücut kitle indeksi ve benign meme hastalıklarının varlığı) ve hem de histopatolojik tanı, hastalığın evresi, histolojik grade ve östrojen reseptör (ER) içeriğine göre karşılaştırılarak meme kanseri ile selenyum ilişkisi araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, kadınlar arasında hem en sık rastlanan hem de en korkulan malignitedir. Kadınlarda gözlenen kanserlerin yaklaşık % 29' unu oluşturur. Son yıllarda erken tanı ve tedavi olanaklarının artışı nedeniyle insidensinin artmasına karşılık mortalitesi stabil kalmıştır. Meme kanserinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte bazı faktörler insidens artışına yol açar. Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın başlangıcı ya da ileri dönemlerinde genetik, çevresel veya endokrin birçok faktörün etkili olabileceğini göstermiştir. Genel olarak yaşla birlikte hastalığın insidensi artar. Bilinen bir risk faktörüne sahip olmayan 20-30 yaş arası bir kadında meme kanseri gelişme oranı % 0.04 ve meme kanserinden ölüm oranı % 0 iken, risk faktörü içermeyen 65-85 yaş arası bir kadında aynı oranlar sırasıyla % 5.48 ve 1.01 olarak hesaplanmıştır (12). Anne ve kız kardeş gibi birinci derece aile yakınlarında meme kanserinin varoluşu da hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştıran bir diğer risk faktörüdür (13,33).

Yapılan çalışmalar anne ve kızkardeşinde tanımlanmış meme kanseri bulunan kadınlarda hayatın ileri dönemlerinde % 14 oranında meme kanseri geliştiğini ve bu kişiler arasında hastalıktan ölüm oranının da % 3.1 olduğunu göstermiştir (12). Erken yaşta ilk adetini görme ve geç menapoza girme de meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir. İlk gebelik yaşı, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı ve iyonizan radyasyona maruz kalma meme kanseri gelişimine katkıda bulunabilecek diğer risk faktörleridir.

Yapılan çalışmalar ilk gebelik yaşının gebelik sayısına göre daha önemli bir etken olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre 18 yaşından önce ilk kez hamile kalanlara göre meme kanseri gelişme şansı 24 yaşından sonra ilk kez hamile kalanlarda iki, 30 yaşından sonra ilk kez hamile kalanlarda ise dört kat daha fazladır. Yine 30 yaşından sonra ilk kez hamile kalanlarda meme kanseri riski hiç

hamile kalmayanlara göre daha fazladır ki bu erken gebeliğin meme kanseri için koruyucu, geç gebeliğin ise riski artırıcı olduğunu gösterir. Oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riski üzerine etkisi hakkında yapılan çalışmalar henüz yetersiz olmasına karşın birçok araştırmada ilk gebelik öncesi dört yıl ya da daha uzun süre oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini önemli oranda arttırdığı rapor edilmiştir (4). Östrojen kullanımının kümülatif etki ile riski arttırdığı, konjuge östrojen preparatlarını kullananların östradiol kullananlara göre daha az risk altında olduğu tespit edilmiştir. Yine östrojen replasman tedavisi yapılan postmenapozal kadınlarda meme kanseri riskinin endometriyum kanserine göre daha düşük olduğu da ortaya konmuştur.

İyonizan radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini arttıran bir diğer faktördür. Hiroshima ve Nagasaki' de atom bombası patlamasına maruz kalanlarda 15-20 yıllık bir latent periyod sonrası meme kanseri insidensinin arttığı ve patlama sırasında 10-14 yaşları arasında bulunanlarda bu insidensin en yüksek olduğu tespit edilmiştir (7).

Birlikte bulunan diğer maligniteler de meme kanseri riskini artırır. Yapılan çalışmalarda kolon, tiroid, endometriyum ve over kanserli kadınlarda meme kanseri insidensinin de fazla olduğu saptanmıştır. Kuzey Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidensinin fazla olmasına karşın Meksika, Asya ve eski doğu bloku ülkeleri gibi gelişmekte olan memleketlerde düşük oluşu diyet alışkanlıklarına bağlanmıştır (46).

Diyetin meme kanseri etyopatogenezi üzerine etkisi araştırmacıların yoğun ilgisini çekmiş ve bu konuda pekçok çalışma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde bütün kanserlerin yaklaşık % 35' inin diyetsel faktörler nedeni ile oluştuğu özellikle yağ ve kaloriden zengin gıdalarla beslenmenin kolorektal, pankreas, prostat, uterus ve meme kanseri insidensini arttırdığı tespit edilmiştir (29). Hollanda' da yapılan bir çalışmada diyet ve diyetdeki yağlar ile meme kanserinin ilişkisi araştırılmış, sonuçta yağ ve poliansatüre yağ asidlerinden fakir, fibriler gıdalar, fermente süt ürünleri ve beta-karotenden zengin gıdalarla beslenmenin

meme kanseri insidensini azalttığı ortaya konmuştur (14). Torniolo, erişkin insanlarda diyetle yağ ve hayvansal orjinli proteinleri kısıtlamanın, hayvansal ürünlerden zengin gıdalarla beslenen insan topluluklarında meme kanseri insidensinde azalmaya yol açtığını (36), Willett ise yağdan zengin diyet ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki kurulmasının olası olmadığını savunmuşlardır (23).

Deneyssel çalışmalar kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiştir. Postmenapozal meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada dolanımında lipid peroksidlerinin arttığı, antioksidan sistemde fonksiyon gören E ve C vitaminleri ile selenyum düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir (20,22).

Antioksidan sistemde rol alan selenyumun insan için önemi glutathione peroxidase (**GSH-Px**) enzimi içine inkorpore olmasıdır. Organizmada diğer fonksiyonlardaki rolü hakkında henüz bilgi yoktur ancak kas sitokromu gibi diğer bazı enzimlerin aktivasyonunda da rol oynayabilir. 1957 yılında keşfedilen **GSH-Px** enzimi vücut doku ve sıvılarında hidrojen peroksidlerin ve lipid hidroperoksidlerinin yıkımını katalize eder ve vücut dokularını oksidatif hasara karşı korur. Uzun süren selenyum yetmezliğinde vücut dokularında **GSH-Px** aktivitesinde azalma meydana gelir. Eritrositlerde bulunan **GSH-Px** bir molekülünde dört selenyum atomu içeren bir selenoproteindir, hemoglobinin (**Heinz Body oluşumu**) ve eritrosit hücre membranlarının presipitasyonunun (**hemolitik anemi**) önlenmesinde rol alır. Diyetssel, fizyolojik ve patolojik birçok faktörler **GSH-Px** aktivitesini etkileyebilir. Sülfür içeren aminoasidler glutathione' un etkinliğini artırır. E vitamini de selenyum ile birlikte sinerjistik etki ile peroksidlerin yaptığı hasarı azaltır. Selenyum, E vitamini, glutathione ve sülfür içeren aminoasidlerin hepsi oksidatif stres nedeniyle oluşabilecek hepatik hasara karşı korunma sağlarlar. Lökosit ve makrofaj gibi fagositik hücrelerde yüksek **GSH-Px** aktivitesi bu hücrelerin peroksidlerden korunmasına yardım eder. Plateletlerde azalmış **GSH-Px** aktivitesi kanama bozukluklarına, plazmada azalmış **GSH-Px** aktivitesi de kapiller membranların peroksidasyonu nedeniyle ödeme yol açar.

Eldeki veriler selenyum ve **GSH-Px** aktivitesinin lens dokularında oksidatif hasarın önlenmesinde ve dolayısı ile katarakt oluşumunun inhibisyonunda önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (1,40,43). İnsanlarda doğumdan itibaren 85 yaşına kadar normal lenslerde selenyum konsantrasyonu dört kat artar, kataraktlı lenslerde aynı yaş grubunda selenyum konsantrasyonu normalin altıda biri kadardır (16).

Literatür bilgileri selenyum ve **GSH-Px** aktivitesinin glomeruler hasara karşı organizmanın korunmasında da etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda PAN (puromycin amino-nucleoside) verilerek nefrotik sendrom ve anti-Fx1A immunoglobulin G verilerek kompleman bağımlı nefrit oluşturulmuş farelerde selenyumdan fakir diyetin proteinüriyi önemli oranda arttırdığı tespit edilmiştir (51).

Ağızdan alınan selenyumun yaklaşık % 40'ı gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Ancak absorpsiyon yeri ve mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. İdrarla selenyum atılımı oral alınımla ile korelasyon gösterir ve selenyum homeostazisinde ana rol oynar. Vücutta başta eritrositlerde olmak üzere **GSH-Px** aktivitesi için kullanılan selenyum gıdalarda değişik formlarda bulunabilir; proteinle bağlı selenomethionine, selenoaminoasitler, selenothiosulfide ve civa ile bağlı selenyum gibi. Gıdaların selenyum içeriği direkt olarak protein içeriği ve gıdaların üretildiği toprağın selenyum içeriği ile ilişkilidir. Bazı gıdaların selenyum içerikleri yaklaşık olarak; ette 0.2 microgr./gr., balık ürünlerinde 1.0 microgr./gr. veya daha fazla, tahıl ürünlerinde 1.0 microgr./gr. veya daha az olarak hesaplanmıştır (16). Gıdalarla günlük selenyum alımı tahminen 50-200 microgr. civarındadır ve bu diyet alışkanlığı ile bölgenin coğrafik konumuna bağlı olarak değişebilir.

Çin dışında selenyum eksikliğine bağlı bir insan hastalığı tanımlanmamıştır. Çin'de özel bir kardiyomyopati tipi olan '**Keshan hastalığı**' ile birlikte selenyum eksikliği de bulunduğu gösterilmiştir (16,32). **GSH-Px** yetmezliği birçok klinik hastalığa eşlik edebilir. Bazı tip hemolitik anemiler, Glanzmann trombastenisi, bir

kronik granüloamatöz hastalık olan Hermansky-Pudlak sendromu ve bazı kanserlerde **GSH-Px** aktivitesinin yetersiz olduğu saptanmıştır. Aşırı selenyum alımına bağlı zehirlenme olguları daha çok hayvanlarda gösterilmiştir. Toprağında selenyum konsantrasyonunun fazla olduğu bölgelerde (**ABD'de Güney Dakota ve Nebraska, Venezuela**) yaşayan insanlarda vücut dokularında selenyum fazlalığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir, ancak bunlarda hayati tehlike söz konusu değildir (16).

Selenyumun kanser patogenezindeki rolünü aydınlatmak için pekçok çalışma yapılmıştır. Hem kanserojen hem de antikanserojenik olduğu iddia edilmesine karşın selenyumun kanser patogenezi üzerine etkisini ortaya koyan somut çalışmalar yeterli değildir. Selenosülfidler gibi selenyum içeren glutathione türevlerinin, belirli kanserojenlerin aktif metabolitlerinin detoksifiye edilmesinde fonksiyon görerek antikanserojenik bir etki yapabildikleri düşünülmektedir. Son prospektif çalışmalar tamı öncesi düşük serum selenyum konsantrasyonu ile kanser riski arasında doğru bir ilişki kurulabileceğini göstermektedir (50).

Tam kan ve plazma selenyum konsantrasyonları ile eritrosit ve plazma **GSH-Px** aktivitelerinin ölçüldüğü bir çalışmada meme, mide ve kolorektal kanserli hastalarda, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında selenyum düzeyi ile **GSH-Px** aktivitelerinin düşük olduğu ve bunun da artmış kanser riskinin bir habercisi olabileceği rapor edilmiştir (27). Meme kanserinin diyet ve selenyum ile ilişkisini araştırmaya yönelik olarak İsveç'te 50-65 yaşları arası 82 meme kanserli hastada mastektomi numunelerinde kanserli hücrelerin DNA paterni incelenmiş ve sonuçta euploid DNA paternli tümörü olan hastaların diyetinde aneuploid paternlilere göre daha az satüre yağ asidi ve total yağ, daha fazla protein, D vitamini ve selenyum bulunduğu, total yağ ve satüre yağ asidi alınımının artışı ile aneuploid DNA paternli tümöre sahip olma olasılığının da arttığı belirtilmiştir (8). Diyet ve selenyum ile kanser ilişkisi hayvan deneyleriyle de araştırılmıştır. Bir çalışmada et ve yağdan zengin, selenyumdan fakir (**selenyum içeriği 0.15 ppm**) Amerikan diyeti ile beslenen dişi farelerde meme tümörü insidensi % 84, Amerikan diyetine göre daha az et, yağ ve şeker, daha fazla karbonhidrat ve selenyum (**selenyum içeriği 0.25**

ppm) içeren Bulgar diyeti ile beslenen farelerde % 27, balık ve balık ürünleri ağırlıklı Japon diyeti ile beslenen farelerde ise % 47 bulunmuştur (31). Tam kan ve serum analizlerinin yanı sıra birçok çalışmada eritrositler, saç ve ayak tırnakları gibi selenyum konsantrasyonunun fazla olduğu dokularda da selenyum tayinleri yapılmış ve sağlıklı kontrollere göre meme kanserlilerde incelenen dokuların daha az selenyum içerdiği rapor edilmiştir (2,3,11,18,24,26,32,41,42).

Ancak bazı araştırmacılar meme kanserli ve normal sağlıklı bireyler arasında, plazma ve ayak tırnağı gibi dokularda selenyum içeriği yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığını ve selenyumun meme kanseri için bir risk faktörü olarak kullanılamayacağı görüşünü ortaya atmışlardır (6,9,17,21,25).

Nutrisyonel faktörlerle meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi gösteren verilere dayanarak diyetle yağ miktarının düşük oluşu, beta-karoten, A, C ve E vitamini analogları ile selenyum miktarının fazlalığı, alkol ve obeziteden kaçınma gibi önlemlerle meme kanseri insidensinin azaltılabileceği (5,15,24,37,39,45,47,49), bu amaçla retinoidler ve selenyumun kemoprevantif olarak kullanılabileceği araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (34,44).

İnsanda selenyum statusunun değerlendirilmesinde kan ve idrar ölçümleri faydalı yöntemlerdir. Plazma veya serum tayinleri tam kana göre daha hassas ölçüm sağlarlar. Son yıllarda eritrosit, saç ve ayak tırnağı gibi dokularda selenyum analizini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (2,17,25,26).

Meme dokusunda selenyum tayinine yönelik çalışmalar yeterli sayıda olmayıp daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (19,25). Eritrosit GSH-Px aktivitelerinin ölçümü de serum selenyum düzeyleri ile uyumlu olarak bulunmuştur ve selenyum düzeyinin tayininde kullanılabilir.

Sağlıklı bireylerde selenyum konsantrasyonları; tam kanda 57-340 ngr./mL, eritrositlerde 71-340 gr/mL, serum veya plazmada 78-320 ngr/mL, idrarda 5-100 microgr/L, saç dokusunda ise 0.6-2.6 microgr./gr. olarak bulunmuştur (16). Başta meme ve gastrointestinal kanserler olmak üzere malign hastalıklar dışında gebeler ve protein-kalori malnutrisyonlularda da serum selenyum düzeyinin düşük olduğu,

retiküloendotelyal neoplazmlılarda ise yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (16). Coğrafik bölgenin toprak selenyum içeriğine bağlı olarak da plazma ve doku selenyum seviyelerinin değişebildiği tespit edilmiştir.

Organizmada selenyum miktarının tayininde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Nötron aktivasyon analizi, spektrof orometri ve atomik absorbsiyon metodu biyolojik dokularda selenyum tayini için en çok kullanılan yöntemlerdir (9). Radyokimyasal nötron aktivasyon analizi kanserli meme dokusu ve süt numunelerinde demir (Fe), kobalt (Co),  inko (Zn) ve selenyum (Se) tayini için geliştirilmiş bir yöntemdir. Örnekler standartlarla birlikte 1-2 hafta süreyle termal nötron ile radyasyona tabi tutulur ve daha sonra dissolüsyon ve füzyon işlemleri sonrası selenyum o - phenylendiamine ile bir kompleks oluşturur ve benzen içinde ayrıştırılır. Selenyumun arsenik gibi organik kovalent bileşikler oluşturabilme özelliği ve bu bileşiklerin yüksek ısıda yakma gibi bazı numune hazırlama basamaklarında yok olma ihtimalinin fazla oluşu nedeniyle selenyum tayini için daha çok spektrof orometri ve AAS (atomic absorption spectrophotometry) metodları önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi genel cerrahi kliniğinde opere edilmek üzere yatmakta olan 15 hasta çalışmaya alındı. Bütün hastalara daha önce ince iğne aspirasyon biopsisi ile (İİAB) meme kanseri tanısı konulmuş ve operasyon kararı alınarak kliniğe yatırılmışlardı.

Preop. dönemde hastalar sorgulanarak yaş, boy ve vücut ağırlığı, evlilik hali, menapozal durum, sigara tüketimi, evvelce mevcut benign meme hastalıkları ve tümörün nüks ya da primer oluşu hakkında bilgi edinildi. Yaşlarına göre hastalar birer dekadlık gruplara ayrıldı (30-40,40-50, 50-60,60-70 yaş arası). Boy ve kilolarına göre bütün hastaların total vücut kitle indeksleri (Body Mass Index=BMI) hesaplandı. BMI % 30'un üzerinde bulunanlar fazla kilolu (obez), % 25'in altında olanlar düşük kilolu (nonobez) kabul edilerek hastalar obez ve nonobez diye iki gruba ayrıldı ($BMI = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m.)}^2}$). Menapozal durumlarına göre pre ve postmenapozal olarak hastalar sınıflandırıldı. Sigara tüketimi günlük paket cinsinden (günde yarım paketten az, yarım-bir paket, bir paketten fazla) hesaplandı. Bütün hastalar evli olduğundan evli ve bekar diye sınıflandırma yapılamadı. İlk doğum yaşlarına göre < 20, 20-25, 25-30 ve > 30 olarak hastalar gruplara ayrıldı.

Operasyon öncesi fizik muayene, radyolojik ve ultrasonografik tetkiklerle tümörün yerleştiği meme ve kadran lokalize edildi. Meme başı ve cildi, lenf nod tutulumu ile uzak metastazlar araştırıldı. Operasyon sırasında hastalara genel anestezi altında simple mastektomi + aksiller küretaj uygulandı. Alınan dokular patolojik incelemeye gönderildi.

Postop. dönemde makroskopik patolojik inceleme ile tümörün yerleştiği kadran ve tümörün en büyük çapı belirlendi. Selenyum tayini için tümör dokusunun dışındaki normal görünümlü alan, tümör ve normal doku sınırı, tümör merkezi ve

invazyon varsa meme başından, aksiller lenf nod tutulumu olanlarda en büyük ve en küçük lenf nodlarından birer doku numunesi alındı ve herbirine bir numara verildi. Tümör ve aksiller lenf nodlarının histopatolojik incelenmesi ile tümörlü dokuda histolojik grade ve östrojen reseptör tayini GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Enstitüsünce yapıldı. Tümör dışı normal alan, tümörün çevreye invazyon sınırı, tümör merkezi, en büyük ve en küçük metastatik lenf nodlarından alınan doku numuneleri yaş olarak konsantre nitrik asitle dijesyona tabi tutuldu ve tüpler santrifüj edilerek 'süpernatant' da selenyum tayini yapıldı. Doku örneklerindeki selenyumun kantitatif ölçümü Varian marka 30 / 40 model grafit fırınlı atomik absorbsiyon spektrofotometre cihazı ile deterium background düzeltme kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde kimyasal modifiyer olarak palladyum kullanıldı. Dokuda selenyum tayini GATA Eczacılık Bilimleri Merkezinde yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışma programına aldığımız hastaların 2 tanesi 30-40 yaş grubunda (% 14), 5 tanesi 40-50 yaş grubunda (% 33), 5 tanesi 50-60 yaş grubunda (% 33) ve 3 tanesi de 60-70 yaş grubunda (% 20) idi. Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 1 hasta intraduktal karsinomlu (% 7), kalan 14 hasta (% 93) ise invaziv duktal karsinomlu idi. TNM sistemine göre evrelendirilen hastaların 1 tanesi stage I (% 7), 6 tanesi stage IIA (% 40), 7 tanesi stage IIB (% 46) ve 1 tanesi de stage IIIA evresinde (% 7) idi. Numunelerin histolojik evrelendirilmesinde 9 hasta grade II (% 63) ve 6 hasta da grade III (% 37) olarak bulundu. Östrojen reseptör statusu 2 hastada (+) (% 14), kalan 13 hastada (-) (% 86) idi. 4 hasta premenapozal (% 28), 11 hasta postmenapozal (% 72), 1 hastanın ilk adet (menarş) yaşı 11'in altında (% 6), 7 hastanın 11-12 (% 47) ve kalan 7 hastanın da 13-14 yaş grubunda (%47) idi. 4 hastanın total vücut kitle indeksi (BMI) % 25'in altında (% 28), 11 hastanın ise % 30'un üzerinde (% 72) idi. Yalnızca 1 hasta nüks meme kanseri iken (% 7) kalan 14 hasta (% 93) ilk kez tanı konulmuş olgulardı. Hastaların 2 tanesi 10 yıldan az süredir günde yarım paketten az sigara içicisi iken (% 14), 13 hasta sigara kullanmıyor (% 86) idi.. Ortalama hasta yaşı 49, ortalama ilk adet yaşı 12, ortalama menapoz yaşı 44 ve ortalama ilk doğum yaşı 24 idi (Tablo 1).

Tablo-I: Olguların Özellikleri

<i>n</i> : 15	Ortalama Değer
Yaş	49
İlk Adet Yaşı	12
Menapoz Yaşı	44
Çocuk Sayısı	2
İlk Doğum Yaşı	24
Benign Meme Hastalığı Öyküsü Olanlar (%)	7 (1 olgu)

30-40 yaş grubundaki 2 hastanın ; klinik evrelemeye göre 1 tanesi stage IIA ve diğeri stage IIB evresinde; 1 tanesinin ilk adet yaşı 11-12, diğeri 13-14 yaş grubunda, histolojik evrelendirme ile 1 tanesi grade II, diğeri grade III evresinde; 1 tanesi sigara içicisi, diğeri kullanmıyor; her ikisinin de total vücut kitle indeksleri % 25'in altında, invaziv duktal karsinomlu ve ilk kez tanı konulmuş olgulardı.

40-50 yaş grubunda yer alan 5 hastanın; 1 tanesi stage I, 3 tanesi stage IIA ve 1 tanesi stage IIIA evresinde; 2 tanesinin ilk adet yaşı 11-12, 3 tanesinin 13-14 yaş grubunda; 4 tanesi grade II, 1 tanesi grade III; 1 tanesi sigara kullanıyor iken kalan 4 tanesi kullanmıyor; 2 tanesinin total vücut kitle indeksi % 25'in altında ve diğeri 3 tanesinin % 30'un üzerinde; hepsi invaziv duktal karsinomlu; 2 tanesi premenapozal, kalan 3 tanesi postmenapozal; 1 tanesi nüks ve diğeri 4 tanesi ilk kez tanı konulmuş olgulardı.

50-60 yaş grubunda yer alan 5 hastanın 2 tanesi stage IIA, 3 tanesi stage IIB evresinde; 1 tanesinin ilk adet yaşı 11'in altında, 3 tanesinin 11-12 ve 1 tanesinin de 13-14 yaş grubunda; 1 tanesi grade II ve kalan 4 tanesi grade III; hiçbiri sigara kullanmıyor; total vücut kitle indeksleri % 30'un üzerinde; 1 tanesi intraduktal ve diğeri 4 tanesi invaziv duktal karsinomlu; hepsi postmenapozal ve ilk kez tanı konulmuş olgulardı.

60-70 yaş grubunda yer alan 3 hastanın; hepsi stage IIB evresinde; 1 tanesinin ilk adet yaşı 11-12, 2 tanesinin 13-14 yaş grubunda; hiçbiri sigara kullanmıyor, grade II, total vücut kitle indeksleri % 30'un üzerinde, invaziv duktal karsinomlu, postmenapozal ve ilk kez tanı konulmuş olgulardı (Tablo 2 ve 3).

Tablo-2 : Yaş Gruplarına Göre Hastaların Evre ve Menarş Yaşlarının Dağılımı

Yaş Grupları						
Evre	30 - 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	Toplam	%
I		1			1	7
IIA	1	3	2		6	40
IIB	1		3	3	7	46
IIIA		1			1	7
Menarş						
< 11			1		1	6
11-12	1	2	3	1	7	47
13-14	1	3	1	2	7	47

Klinik evrelendirmeye göre stage I safhasında bulunan 1 hasta; histolojik olarak grade II evresinde, östrojen reseptör statusu (-), total vücut kitle indeksi % 30'un üzerinde, sigara kullanmayan, invaziv duktal karsinomlu ve ilk kez tanı konulmuş bir olgu idi. Stage IIA safhasında bulunan 6 hastanın; 4 tanesi grade II, 2 tanesi grade III evresinde; östrojen reseptör statusları (-); 3 tanesinin total vücut kitle indeksleri % 25'in altında, diğer 3 tanesinin ise % 30'un üzerinde; 2 tanesi sigara içicisi; 1 tanesi intraduktal, kalanı invaziv duktal karsinomlu ve hepsi ilk kez tanı konulmuş olgulardı. Stage IIB safhasında bulunan 7 hastanın; 4 tanesi grade II, 3 tanesi grade III evresinde; 2 tanesinin östrojen reseptör statusu (+), 5 tanesinin ise (-); 1 tanesinin total vücut kitle indeksi % 25'in altında, kalan 6 tanesinin % 30'un üzerinde, hepsi sigara içicisi olmayan, invaziv duktal karsinomlu ve ilk kez tanı konulmuş olgulardı. Stage IIIA safhasında bulunan 1 hasta; grade III evresinde, östrojen reseptör statusu (-), total vücut kitle indeksi % 30'un üzerinde, sigara kullanmayan, invaziv duktal karsinomlu ve nüks etmiş meme karsinomlu idi.

Premenapozal 4 hastanın; 2 tanesi grade II, 2 tanesi grade III evresinde; 1 tanesinin östrojen reseptör statusu (+), 3 tanesinin (-); 2 tanesinin total vücut kitle indeksi % 25'in altı, 2 tanesinin % 30'un üzerinde; 1 tanesi sigara içicisi, 3 tanesi

sigara kullanmayan; hepsi invaziv duktal karsinomlu; 1 tanesi nüks ve kalanı ilk kez tanı konulmuş olgulardı. Postmenapozal 11 hastanın; 7 tanesi grade II, 4 tanesi grade III evresinde; 1 tanesinin östrojen reseptör statusu (+), 10 tanesinin (-); 2 tanesinin total vücut kitle indeksi % 25'in altı, 9 tanesinin ise % 30'un üzerinde; 1 tanesi sigara kullanan, diğerleri sigara içicisi olmayan; 1 tanesi intraduktal, kalanı invaziv duktal karsinomlu ve hepsi ilk kez tanı konulmuş olgulardı

(Tablo 2 ve 3).

Tablo-3 : Hastaların Risk Gruplarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Risk Grupları	Yaş Grupları					
<i>Histopatolojik Tanı</i>	30-40	40-50	50-60	60-70	Toplam	%
İnvaziv Duktal Karsinom	2	5	4	3	14	93
İntraduktal Karsinom			1		1	7
<i>Menapozal Durum</i>						
Premenapozal	2	2			4	28
Postmenapozal		3	5	3	11	72
<i>Body Mass Index (BMI)</i>						
< 25	2	2			4	28
> 30		3	5	3	11	72
<i>Sigara Kullanımı</i>						
Kullananlar	1	1			2	14
Kullanmayanlar	1	4	5	3	13	86
<i>ER Statusu</i>						
(-)	1	5	4	3	13	86
(+)	1		1		2	14
<i>Primer / Nüks Olgular</i>						
Primer Olgular	2	4	5	3	14	93
Nüks Olgular		1			1	7
<i>Histolojik Grade</i>						
II	1	4	1	3	9	63
III	1	1	4		6	37

Sigara kullanan 2 hastanın 1 tanesi grade II ve diğeri grade III histolojik evresinde, 1 tanesinin östrojen reseptör statusu (-), diğeri (+), her ikisi de stage IIA safhasında, total vücut kitle indeksleri % 25'in altında ve 1 tanesi premenapozal, diğeri postmenapozal olgulardı.

Total vücut kitle indeksi % 25'in altında bulunan 4 hastanın 3 tanesi grade II, 1 tanesi grade III evresinde, 1 tanesinin östrojen reseptör statusu (+) ve 2 tanesi sigara içicisi idi (Tablo 2 ve 3).

Hastaların 3 tanesinin ilk doğum yaşı 20'nin altında, 7 tanesinin 20-25 yaş arası, 4 tanesinin 25-30 yaş arası ve 1 tanesinin de 30 yaş üzerinde idi. İlk doğum yaşı 20'nin altında bulunan hastalardan 2 tanesi stage IIB, 1 tanesi de IIA evresinde, 20-25 yaş arasında ilk doğumunu yapanlardan 1 tanesi stage I, 3 tanesi IIA, 2 tanesi IIB ve 1 tanesi de IIIA evresinde, 25-30 yaş arasında ilk doğumunu yapanlardan 2 tanesi IIA ve diğer 2 tanesi de IIB evresinde, ilk doğumunu 30 yaşının üzerinde yapan 1 hasta da stage IIB evresinde idi.

Hastalardan yalnızca 1 tanesinde benign meme hastalığı öyküsü (fibroadenom) bulunmaktaydı. Bu hasta stage IIA evresinde, premenapozal, total vücut kitle indeksi % 25'in altında ve sigara kullanmayan bir olgu idi.

Ortalama olarak 1 gr. ağırlıklı normal meme dokusunun 0.213 +/- 0.07 microgr. selenyum içerdiği tespit edildi. Bu miktar, kanserli dokunun normal dokuya invazyon sınırından alınan doku örneğinin 1 gr. yaş ağırlığında 0.207 +/- 0.07 microgr., kanserli dokuda 0.177 +/- 0.09 microgr., en büyük metastatik aksiller lenf nodlarında 0.364 +/- 0.12 microgr. ve en küçük aksiller lenf nodlarında 0.622 +/- 0.12 microgr. olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo-4 : Kanserli, Normal ve Ara Dokuların Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

	Ortalama Değer (microgr / gr)
Kanserli Doku	0.177 +/- 0.09
Ara Doku	0.207 +/- 0.07
Normal Doku	0.213 +/- 0.07

1 gr. yaş ağırlıklı doku örneğinin içerdiği selenyum miktarı stage I evresindeki hastada kanserli dokuda **0.112 microgr.**, normal dokuda **0.121 microgr.**, stage IIA evresindeki hastalarda kanserli dokuda **0.186 +/- 0.09 microgr.**, normal dokuda **0.398 +/- 0.15 microgr.**, stage IIB evresindeki hastalarda kanserli dokuda **0.216 +/- 0.09 microgr.**, normal dokuda **0.228 +/- 0.07 microgr.** ve stage IIIA evresindeki hastada kanserli dokuda **0.057 microgr.**, normal dokuda **0.272 microgr.** olarak tespit edildi (Tablo 5).

Tablo-5 : Evrelere Göre Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Stage	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
I	0.112	0.121	
IIA	0.186 +/- 0.09	0.398 +/- 0.10	< 0.05
IIB	0.216 +/- 0.07	0.228 +/- 0.07	> 0.05
IIIA	0.057	0.272	

Histolojik olarak grade II safhasında bulunan hastalarda ortalama selenyum miktarı kanserli dokularda **0.185 +/- 0.01 microgr./ gr.**, normal dokularda **0.334 +/- 0.35 microgr./ gr.**,

grade III safhasında bulunan hastalarda kanserli dokularda 0.166 +/- 0.09 microgr./ gr. ve normal dokularda 0.197 +/- 0.07 microgr./ gr. olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo-6 : Histolojik Evrelere (Grade) Göre Ortalama Selenyum Değerlerinin Dağılımı (p > 0.05)

<i>Histolojik Grade</i>	<i>Ortalama Değer (microgr / gr)</i>		<i>p</i>
	<i>Kanserli Doku</i>	<i>Normal Doku</i>	
II	0.185 +/- 0.01	0.334 +/- 0.35	> 0.05
III	0.166 +/- 0.09	0.197 +/- 0.07	> 0.05

1 gr. yaş ağırlıklı meme dokusunun içerdiği selenyum miktarı ortalama olarak sigara kullanan hastalarda kanserli dokularda 0.168 +/-0.09 microgr., normal dokularda 0.182 +/- 0.15 microgr., sigara kullanmayanlarda kanserli dokularda 0.239 +/- 0.12 microgr., normal dokularda 0.295 +/-0.30 microgr. (Tablo 7); premenapozal hastalarda kanserli dokularda 0.236 +/- 0.18 microgr., normal dokularda 0.184 +/-0.08 microgr., postmenapozallerde kanserli dokularda 0.156 +/- 0.04 microgr., normal dokularda 0.315 +/-0.32 microgr. (Tablo 8); total vücut kitle indeksi % 25'in altında bulunan hastalarda kanserli dokularda 0.264 +/- 0.15 microgr., normal dokularda 0.181 +/-0.07 microgr., % 30'un üzerinde bulunan hastalarda kanserli dokularda 0.146 +/-0.05 microgr., normal dokularda 0.316 +/- 0.32 microgr. (Tablo 9); östrojen reseptör statusu (-) olan hastalarda kanserli dokularda 0.163 +/-0.06 microgr., normal dokularda 0.284 +/- 0.30 microgr., (+) olan hastalarda kanserli dokularda 0.270 +/- 0.25 microgr., normal dokularda 0.254 +/- 0.20 microgr. (Tablo 10); ilk kez tanı konulan olgularda kanserli dokularda 0.186 +/- 0.10 microgr., normal dokularda 0.224 +/- 0.18 microgr., nüks meme karsinomlu 1 olguda kanserli doku-da 0.057 microgr., normal dokuda 0.272 microgr. (Tablo 11); invaziv duktal karsinomlu hastalarda kanserli dokularda 0.168 +/-0.15 microgr., normal dokularda 0.209 +/- 0.07 microgr. ve intraduktal

karsinomlu 1 olguda ise kanserli dokuda 0.231 microgr., normal dokuda 1.271 microgr. olarak tespit edildi (Tablo 12).

Tablo-7 : Sigara Kullanan ve Kullanmayan Olgularda Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Sigara Alışkanlığı	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
Kullanan	0.168 +/- 0.09	0.182 +/- 0.15	> 0.05
Kullanmayan	0.239 +/- 0.12	0.295 +/- 0.30	> 0.05

Tablo-8 : Hastaların Menapozal Durumlarına Göre Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Menapozal Durum	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
Premenapozal	0.236 +/- 0.18	0.184 +/- 0.08	> 0.05
Postmenapozal	0.156 +/- 0.04	0.315 +/- 0.32	< 0.05

Tablo-9 : Hastaların Total Vücut Kitle İndekslerine (BMI) Göre Ortalama SelenyumDeğerleri (p < 0.05)

BMI	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
< 25 (nonobez)	0.264 +/- 0.15	0.181 +/- 0.07	> 0.05
> 30 (obez)	0.146 +/- 0.05	0.316 +/- 0.32	< 0.05

Tablo-10 : Östrojen Reseptör Statusuna Göre Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Östrojen Reseptörü	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
(-)	0.163 +/- 0.06	0.284 +/- 0.30	> 0.05
(+)	0.270 +/- 0.25	0.254 +/- 0.20	> 0.05

Tablo-11 : Primer (İlk Kez Tanı Konulan) veya Nüks Olgulara Göre Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Primer / Nüks	Ortalama Selenyum Değerleri (microgr / gr)		p
Olgular	Kanserli Doku	Normal Doku	
Primer Olgular	0.186 +/- 0.10	0.224 +/- 0.18	> 0.05
Nüks Olgular	0.057	0.272	

Tablo-12 : Histopatolojik Tanıya Göre Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)

Histopatolojik Tanı	Ortalama Değer (microgr / gr)		p
	Kanserli Doku	Normal Doku	
İnvaziv Duktal Ca	0.168 +/- 0.15	0.209 +/- 0.07	> 0.05
İntraduktal Ca	0.231	1.271	

**Tablo-13 : İlk Doğum Yaşına Göre
Ortalama Selenyum Değerleri (p > 0.05)**

İlk Doğum Yaşı	Ortalama Değer (microgr/gr)		p
	Normal Doku	Kanserli Doku	
< 20	0.236 +/- 0.20	0.212+/- 0.16	> 0.05
20 - 25	0.206 +/- 0.16	0.172+/- 0.12	> 0.05
25 - 30	0.224 +/- 0.18	0.196+/- 0.10	> 0.05
> 30	0.202	0.157	

**Tablo-14 : Benign Meme Hastalığı Öyküsü Bulunan
ve Bulunmayan Hastalarda Ortalama Selenyum Değerleri
(p > 0.05)**

BMH	Ortalama Değer (microgr/gr)		p
	Normal Doku	Kanserli Doku	
Fibroadenom (1)	0.111	0.326	
Bulunmayan	0.222 +/- 0.08	0.182 +/- 0.06	> 0.05

TARTIşMA

Selenyumun meme kanserinin etyopatogenezindeki rolünü aydınlatmaya yönelik birçok klinik çalışma ve laboratuvar deneyleri yapılmasına karşın araştırmacılar arasında bu eser elementin bir risk faktörü olarak meme kanseri insidensi üzerine etkisi konusunda tam bir birliktelik yoktur. Bir kısım araştırmacılar selenyumdan fakir diyetle beslenme ve düşük serum selenyum düzeyinin meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu, diğeri bazı araştırmacılar ise meme kanseri ile selenyum arasında anlamlı bir ilişki kurulamayacağını ve selenyumun meme kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilemeyeceğini savunmuşlardır.

Bir eser element olan selenyum organizmada glutathione peroxidase (GSH-Px) enziminin yapısı içinde yer alır ve onun fonksiyonları için kullanılır. GSH-Px enzimi vücutta başlıca eritrositlerde olmak üzere kan elemanları, vücut sıvıları ve birçok vücut dokularında bulunur, hidrojen ve lipid peroksidlerinin yıkımını katalize eder ve bunların yaptığı hasara karşı organizmayı korur. Postmenapozal meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda dolanımında selenyum düzeylerinin azaldığı ve bununla uyumlu olarak lipid peroksidlerinin arttığı tespit edilmiş, bunun da kanser patogenezi üzerinde rol oynayabileceği görüşü ortaya atılmıştır (20,38). Düşük serum selenyum düzeyi ve GSH-Px aktivitelerinin meme kanseri dışında mide ve kolorektal kanserli hastalarda da bir risk faktörü olduğu bazı araştırmacılar tarafından iddia edilmiştir (30,28,48).

Selenyum ve meme kanseri arasındaki ilişki hayvan deneyleriyle de araştırılmış ve düşük selenyum içeren diyetle beslenen farelerde meme tümörü insidensinin yüksek selenyum içeren diyetle beslenenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (10,21,36). Tam kan ve serum dışında son yıllarda saç ve ayak tırnağı gibi dokularda da selenyum tayinleri yapılmış ve bir kısım araştırma sonuçlarının

serum analizleri ile uyumlu olduğu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda incelenen dokuların daha az selenyum içerdiği rapor edilmiştir (3,14,23,24,35). Yukarıdaki verilerden yola çıkararak birçok araştırmacı diyetle selenyum miktarının fazlalığının meme kanseri insidensinin azaltılmasında katkıda bulunabileceğini ve selenyumun kemoprevantif olarak kullanılabileceği görüşünü ortaya atmışlardır (9). Bir kısım araştırma sonuçları ise meme kanserli hastalar ile normal sağlıklı bireyler arasında plazma ve dokularda selenyum miktarı yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığını göstermektedir (6,21,23,25). Bu bulgular selenyumun meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu iddia eden araştırma sonuçları ile çelişkilidir. Tam kan ve plazma ile ayak tırnağı, sa gibi dokularda selenyum tayinine yönelik son yıllarda fazlaca sayıda araştırma yapılmasına karşın meme dokusu ile yeterli sayıda çalışma yoktur. Mevcut az sayıdaki analiz sonuçları da meme kanseri ile selenyum ilişkisini ortaya koyan somut veriler vermemektedir

.Çalışmamızda kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığı hipotezinden yola çıkararak kanserli ve normal dokularda oluşan peroksidlerin yıkımında fonksiyon gören enzimin aktivitesi için gerekli selenyum düzeyinin tayinini amaçladık. Ortalama olarak hastaların normal meme dokusunun 1 gr. yaş ağırlığında 0.213 +/- 0.07 microgr., kanserli dokunun 1 gr. yaş ağırlığında 0.177 +/- 0.09 microgr. ve her iki dokunun kesişim bölgesinden alınan numunenin 1 gr. yaş ağırlığında 0.207 +/- 0.07 microgr. selenyum bulunduğunu tespit ettik. Normal, kanserli ve ara dokuların selenyum içerikleri arasındaki bu farklılık istatistiksel bir anlam taşımamakla birlikte ($p > 0.05$) kanserli dokularda peroksid oluşumunun daha fazla olduğu, katalizör olarak daha fazla enzim gerektiği ve bu nedenle enzim yapısında yer alan selenyum elementinin de kanserli dokularda daha düşük bulunduğu yönünde yapılacak yeni araştırmalar için bir tetik vazifesi görebilir. Yapılan çalışmalarda tümör çapı ve nodal status ile selenyum düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir (15,27,38). Bizim alışmamızda kanserli dokuların ortalama selenyum düzeylerini hastaların evreleri ile kıyasladığımızda en ileri evrede en düşük selenyum miktarı bulunduğunu tespit

etmemize rağmen (muhtemelen olgu sayısının az oluşu nedeniyle) evre ile doku selenyum miktarı arasında bir ilişki saptamadık ($p > 0.05$). Evrelere göre normal ve kanserli dokuların selenyum miktarları arasındaki farklılık yalnızca stage IIA'da istatistiksel bir anlam taşımakla birlikte ($p < 0.05$) diğer evrelerdeki hasta sayısı bir yorum yapmak için yeterli değildi. Histolojik grade ve tümör hücrelerinin farklılaşma derecesi hastalığın prognozunu ve sürviyi etkileyen önemli faktörlerdir (Şekil-1). Literatür bilgileri meme kanserli hastalarda histolojik grade ile selenyum seviyesi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını göstermektedir. Çalışmamızda histolojik grade ile kanserli doku selenyum seviyelerini karşılaştırdığımızda grade III dokuların grade II evrede bulunanlara göre daha az miktarda selenyum içerdiğini saptadık. Ancak iki miktar arasındaki fark çok azdı ve istatistiksel bir anlam taşııyordu ($p > 0.05$). Her iki grade dokuların normal ve kanserli örneklerinin ortalama selenyum seviyeleri arasındaki farklılık da anlamlı değildi ($p > 0.05$). Meme kanserli hastalarda selenyum düzeyinin tayin edildiği çalışmalarda pre ve postmenapozal olgularda selenyum düzeyi yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (15,27,38). Çalışmamızda menapozal durum ile selenyum düzeylerini kıyasladığımızda postmenapozal hastaların premenapozallere göre daha düşük selenyum içerdiğini tespit ettik. Buna karşın aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi ($p > 0.05$) ve selenyum miktarı ile hastaların menapozal durumları arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Normal ve kanserli doku ortalama selenyum düzeyleri arasındaki fark postmenapozal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0.05$). Meme kanserinde hormon reseptörleri tedaviyi etkileyen, prognoz ve sürviye katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. Östrojen reseptörü bir sitozol proteindir ve primer tümör veya metastazlı dokularda tespit edilebilir (Şekil-2). Östrojen reseptörü (ER) (+) hastalar endokrin tedaviye iyi yanıt verirler. ER (-) hastalarda erken nüks ve hastalıktan erken ölüm oranı ER (+) hastalardan daha yüksektir. Yapılan çalışmalar östrojen reseptörleri ile selenyum seviyeleri arasında istatistiksel bir ilişkinin bulunmadığını göstermektedir (15). Çalışmamızda

kanserli dokuların östrojen reseptör statusu ile ortalama selenyum seviyelerini karşılaştırdığımızda östrojen reseptörü (-) olgularda selenyum miktarının (+) olgulara göre daha düşük bulunduğunu ancak istatistiksel anlamlı olmadığını ($p > 0.05$) saptadık. Her iki olgu grubunun normal ve kanserli doku ortalama selenyum miktarları arasındaki farklılık da anlamlı değildi ($p > 0.05$). Literatür verilerine göre bazı bilimsel araştırma sonuçları sigara içenlerde selenyum düzeyinin sigara içmeyenlere kıyasla düşük bulunduğunu göstermektedir (15,38). Sigara kullanan ve kullanmayan olguları karşılaştırdığımızda hem sigara kullanan hasta sayısının yetersizliği ve hem de 2 grup arasında selenyum düzeyleri yönünden fazla bir farklılık olmayışı nedeniyle sigara kullanımı ve selenyum seviyesi arasında istatistiksel bir korelasyon saptamadık ($p > 0.05$). Sigara kullanan ve kullanmayan her iki hasta grubunda da normal ve kanserli doku selenyum seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yapılan az sayıda çalışmalarda total vücut kitle indeksi ile selenyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (27). Biz çalışmamızda total vücut kitle indeksi % 25'in altında bulunan (nonobez) hastalarda % 30'un üzerinde bulunan (obez) hastalara göre kanserli doku ortalama selenyum düzeylerinin daha yüksek bulunduğunu tespit ettik. Olguların çoğunun obez oluşu ve nonobez hasta sayısının kısıtlı oluşuna rağmen selenyum miktarları arasında istatistiksel bir fark bulunması nedeniyle ($p < 0.05$) meme kanserlilerde obezite ve vücut yağları ile selenyum seviyesi arasındaki ilişki anlamlı olabilir. Elde edilen verilerin analizi ile total vücut kitle indeksi % 30'un üzerinde bulunan obez hastalarda normal ve kanserli doku selenyum seviyeleri arasında da istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunduğunu saptadık ($p < 0.05$). Literatür taramasında primer ve nüks olguların selenyum seviyesi yönünden kıyaslandığı bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamızda nüks ve ilk kez tanı konulmuş olguları selenyum düzeyleri yönünden değerlendirdiğimizde nüks olgularda ortalama kanserli doku selenyum miktarının daha düşük bulunduğunu saptadık. Ancak nükseden bir olgu bulunması ve selenyum içeriği yönünden ilk kez tanı konulan (primer) olgulara göre fazlaca bir fark

bulunmaması nedeniyle hastalığın n x ya da primer oluşu ile selenyum seviyesi arasında korelasyon kurulamadı ($p > 0.05$). İlk kez tanı konulan ve nüks hastaların ortalama selenyum miktarları arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($p > 0.05$).

Meme kanserli hastalarda selenyum seviyesinin tayini ile ilgili araştırmalar invaziv duktal karsinomlu olgularda yapılmıştır ve diğ r histolojik tiplerle selenyum miktarının kıyaslandığı çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda histopatolojik tanı ile ortalama selenyum düzeylerini karşılaştırdığımızda invaziv duktal karsinomlularda intraduktal karsinomlulara göre doku selenyum miktarının daha düşük bulunduğunu tespit ettik. Ancak yine intraduktal karsinomlu 1 olgu oluşu ve selenyum seviyeleri arasındaki farkın fazla olmayışı nedeniyle histopatolojik tanı ile selenyum düzeyi arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı($p > 0.05$). Histopatolojik tanıya göre normal ve kanserli dokuların selenyum düzeyleri arasındaki fark da anlamlı değildi ($p > 0.05$).

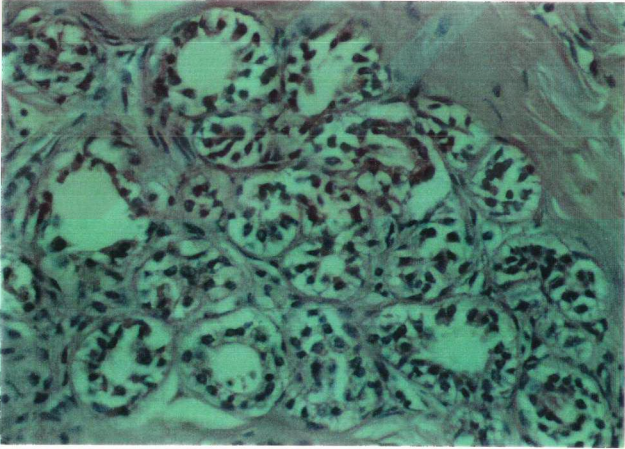
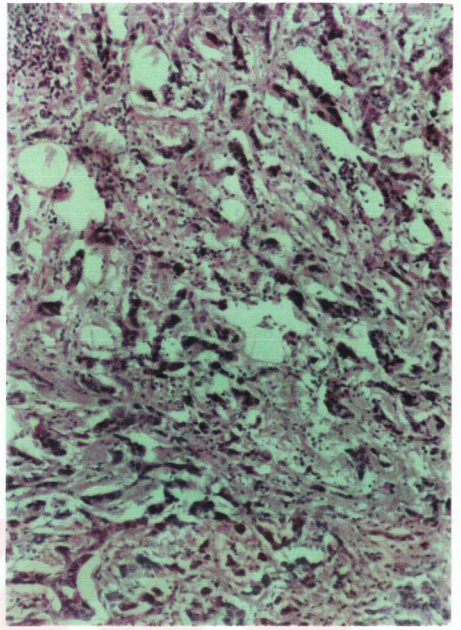
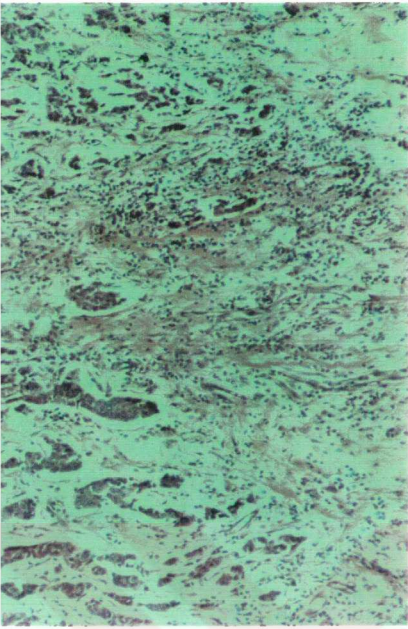
Selenyum seviyesinin meme kanseri için bir risk faktörü olan ilk doğum yaşı ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (27,38). Bizim  alışmamızda da hem normal dokuya göre kanserli dokularda hem de ilk doğum yaşı ile birlikte ters orantılı olarak doku selenyum miktarlarında bir azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı bir farklılık mevcut değildi.

Yapılan çalışmalarda evvelce benign meme hastalığı bulunan meme kanserlilerde benign hastalık tanımlamayan gruba göre selenyum seviyesi yönünden bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (15). Çalışmamızda benign meme hastalığı öyküsü bulunan ve bulunmayan hasta gruplarında selenyum seviyesi yönünden anlamlı bir farklılık saptamadık.

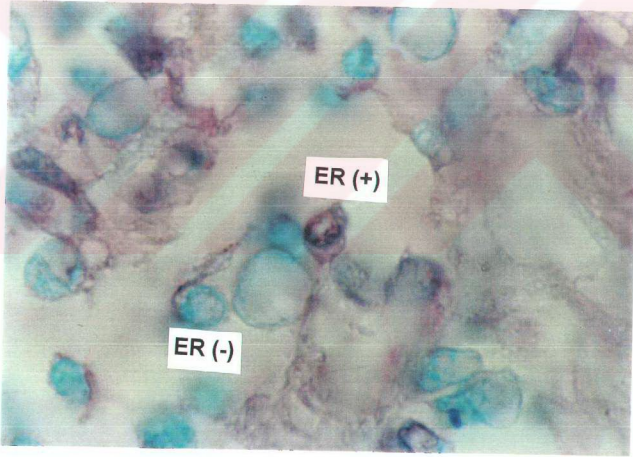
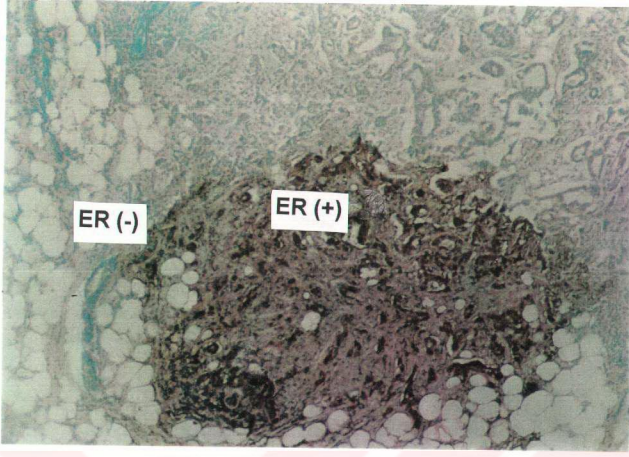
Bazı araştırmaların sonuçları, kanserli hastalarda dolanımında lipid peroksidlerinin arttığını ve bunların katalizörü olarak fonksiyon gören antioksidan sistemin elemanları olan selenyum ile E ve C vitaminlerinin azaldığını ortaya koymuştur (23,31). Çalışmamızda elde ettiğimiz normal ve kanserli dokular ile

bunların ara bölgesinin selenyum düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel bir anlam taşımaya da aynı hastada normal dokuya göre kanserli dokularda peroksidasyonun daha fazla olduğu, lipid peroksidlerin daha fazla biriktiği ve buna karşı **GSH-Px** yapımının artışı nedeniyle enzim yapısında yer alan selenyumun (muhtemelen kullanım nedeniyle) daha düşük bulunduğu yönünde bir anlam taşıyabilir.

Sonuç olarak meme kanseri etyopatogenezinde, selenyumun organizmada kan ve dokularda düşük seviyelerde bulunması bir rol oynayabilir. Ancak bunun hastalığın gelişimine katkıda bulunan bir faktör mü olduğu yoksa hastalığın sonucu olarak mı ortaya çıktığını saptamak ve meme kanseri ile selenyum ilişkisini tamamen açıklığa kavuşturabilmek için hem tam kan ve plazma hem de meme gibi diğer dokularda daha geniş kapsamlı, prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil-1 : İnvaziv duktal karsinomlu olgularda farklılaşma derecesine göre histolojik görünüm (Üstten alta: Az diferansiye, orta derecede diferansiye ve iyi diferansiye invaziv duktal karsinom)



Şekil-2 : İnvaziv duktal karsinomlu iki olguda ER (+) ve (-) alanların görünümü

ÖZET

Meme kanserinin etyopatogenezi araştırmak için yapılan çalışmaların büyük bir kısmında son yıllarda diyetel faktörler ve selenyum üzerinde durulmaktadır. Bir eser element olan selenyumun meme kanserlilerde normal sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeyde bulunduğu birçok kontrollü çalışma ile tespit edilmiştir. Ancak meme kanserli ve sağlıklı bireyler arasında selenyum seviyesi yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığını gözlemleyen araştırma sonuçlarının da az sayıda olmaması nedeniyle bir risk faktörü olarak selenyumun meme kanseri etyopatogenezi üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda ince iğne aspirasyon biopsisi ile tanı konulan 15 meme kanserli hastanın cerrahi sonrası çıkartılan doku örneklerinde selenyum seviyesi araştırıldı. Normal ve kanserli dokuların selenyum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer risk faktörleri ile hastaların ortalama doku selenyum miktarları karşılaştırıldığında **menapozal durum, evre, histolojik grade, sigara kullanımı, östrojen reseptör statusu, ve histopatolojik tanı** ile normal ve kanserli doku selenyum miktarları arasında istatistiksel bir fark bulunmazken **obez ve nonobez** hastalarda kanserli doku selenyum seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edildi.

Meme kanserlilerde normal meme dokusuna göre kanserli dokularda selenyum düzeyi daha düşük bulunabilir. Ancak bunu ortaya koymak ve diğer risk faktörleri ile olası ilişkisini saptamak için daha geniş kapsamlı, prospektif, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

In most studies evaluating etiopathogenesis of breast cancer, diet and selenium has been reported as a risk factor. Selenium is a trace element and studies showed that it's plasma concentration is higher in breast cancer patients when compared with controls. However in some studies there was no difference between the patients and controls. So, selenium has not been proved as a risk factor in breast cancer etiopathogenesis.

In our study, the concentration of selenium was measured on the breast tissue specimens obtained from the patients with breast cancer. There was not statistically significant difference in selenium concentration between the patients and controls. When the other risk factors (**menapausal status, stage, histologic grade, body mass index, smoking, estrogen receptor status, histopathological diagnosis**) compared with selenium, although selenium levels appeared to be lower in high grade tumors and estrogen receptor (-) tumors, the difference was not statistically significant. However there was considerable difference in selenium concentration between the obese and nonobese patients.

In breast cancer patients , the selenium concentration in the tumor tissue may well be found less than controls if more prospective and controlled studies is done in larger series.

KAYNAKLAR

1. Azuma M, Shearer T: Induction of elongation in cultured rat lens epithelial cells by FGF and inhibition by selenite. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**33: 2528-2531, 1992.
2. Basu TK, Hill GB, Ng D et al: Serum vitamins A and E, betacarotene and selenium in patients with breast cancer. **J Am Coll Nutr.**8: 524-529, 1989.
3. Bratakos MS, Vouterakos TP, Ioannou PV et al: Selenium status of cancer patients in Greece. **Sci Total Environ.** 92: 207-222, 1990.
4. Chilvers C, Mc Pherson K and Peto J et al: Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women: UK national case-control study group. **Lancet** 1: 973-982, 1989.
5. Costa A, Sacchini V, Decensi A et al: Retinoids and tamoxifen in breast cancer prevention. **Int J Clin Lab Res.**23: 53-55, 1993.
6. Criqui MH, Bangdiwala S, Goodman DS et al: Selenium, retinol, retinol-binding protein and uric acid. Associations with cancer mortality in a population-based prospective case control study. **Ann Epidemiol.**1: 385-393, 1991.
7. Friedman N: The effects of irradiation on breast cancer and the breast. **CA** 6:368-371, 1988.
8. Furst CJ, Auer G, Nordewang E et al: DNA pattern and dietary habits in patients with breast cancer. **J Cancer** 29: 1285-1288, 1993.
9. Garg N, Weginwar RG, Chutke NL: Radiochemical neutron activation analysis of Fe, Co, Zn, Sb and Se in biomedical and environmental samples. **Sci Total Environ.**1: 421-430, 1993.
10. Garland M, Willett WC, Manson JE et al: Antioxidant micronutrients and breast cancer. **J. Am Coll Nutr.**12:400-411, 1993
11. Gerber M, Richardson S, Salkeld R et al: Antioxidants in female breast cancer patients. **Cancer Invest.**9: 421-428, 1991.

12. Hardell L, Danell M, Angqvist CA et al: Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes and the risk of breast cancer: A case-control study. **Biol Trace Elem Res**.36: 99-108, 1993.

13. Henderson C: Breast cancer. Wilson JD, Braunwald E, Martin JB et al: **Principles of internal medicine**. 12 th edition, volume 2. New York, Mc Graw Hill Inc. 1992, p.1612-1621.

14. Hunter DJ, Chute CG, Kushner E et al: Predictors of selenium concentration in nail tissue. **Am J Epidemiol**.132: 114-122, 1990.

15. Hunter DJ, Morris JS, Stampfer MJ et al: A prospective study: Selenium status and the risk of the breast cancer. **JAMA** 264: 1128-1131, 1990.

16. Hunter DJ, Willett WC: Diet, body size and breast cancer. **Epidemiol Rev**.15: 110-132, 1993.

17. Jacob RA: Trace elements. Tietz NW: **Textbook of clinical chemistry**. 1. edition, New York, WB Saunders Company. 1986, p.991-993.

18. Kardinaal AF, Van't Veer P, Kokl FJ et al: Antioxidants, myocardial infarction and breast cancer: Design and main hypotheses. **Eur J Clin Nutr**. 47: 64-72, 1993.

19. Krsnjavi H, Beker D: Selenium in serum as a possible parameter for assesment of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**.16: 57-61, 1990.

20. Kumar K, Thangaraju M, Sachanandam P: Changes observed in antioxidant system in the blood of postmenapausal women with breast cancer. **Biochem Int**.25: 371-380, 1991.

21. Lane HW, Medina D: Mode of action of selenium inhibition of 7, 12 dimethy-lbenz (a) anthracene-induced mouse mammary tumorigenesis. **J Natl Cancer Inst**.75: 675-679, 1985.

22. London S, Willett W: Diet and the risk of breast cancer. **Hematol Oncol Clin North Am**.3:559-576, 1989.

23. Meyer F, Verreault R: Erythrocyte selenium and breast cancer risk. **Am J Epidemiol**.125: 917-919, 1987.

24. Morris JS, Stampfer MJ, Willett WC: Dietary selenium in humans: Toenails as an indicator. **Biol Trace Elem Res.**5: 529-537, 1983.
25. Mussalo-Rauhamaa H, Pantzar P: Selenium and DDE in breastfat of breast cancer patients: Their relationship to hormone receptors in breast tissue. **J Natl Cancer Inst.**85: 1964-1969, 1993.
26. Overvad K, Gron P, Tarp U et al: Selenium in human mammary carcinogenesis: A case-referent study. **Eur J Cancer** 1: 27-30, 1991.
27. Overvad K, Wang DY, Olsen J et al: Selenium in human mammary carcinogenesis : A case cohort study. **Eur J Cancer** 27: 900-902, 1991.
28. Pawlowicz Z, Zachara BA, Trafikowska U et al: Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in patients with breast cancer and with advanced gastrointestinal cancer. **J Trace Elem Electrolytes Health Dis.**5: 275-277, 1991.
29. Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R et al: Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E. **BMJ** 290: 417-420, 1985.
30. Schapira DV: Nutrition and cancer prevention. **Prim-care** 19: 481-491, 1992.
31. Schrauzer GN, Molenaar T, Kuehn K et al: Effect of simulated American, Bulgarian and Japanese human diets and of selenium supplementation on the incidence of virally induced mammary tumors in female mice. **Biol Trace Elem Res.** 20: 169-178, 1989.
32. Schrauzer GN: Selenium and breast cancer. **JAMA** 264: 1128-1131, 1990.
33. Sencer E: Eser elementler. Büyüköztürk K: **İç hastalıkları**. 1.baskı, 1.cilt, İstanbul, Savaş ciltevi. 1992, s.129-131.
34. Stoll BA: Approaches to breast cancer prevention. **Clin Oncol R Coll Radiol.**2: 108-116, 1990.

35. Swanson CA, Longnecker MP, Veillon C et al: Relationship of blood and toenail selenium concentration in South Dakota adults. **FASEB J**.3: 779-782, 1989.

36. Thompson HJ, Meeker LD, Becci PJ et al: Effect of short-term feeding of sodium selenite on 7, 12 dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary carcinogenesis in the rat. **Cancer Res**.42: 4954-4958, 1982.

37. Torniolo P, Riboli E, Protta F: Calorie providing nutrients and risk of breast cancer. **J Natl Cancer Inst**.81: 278-286, 1989.

38. Van Noord PA, Maas MJ, Van der Tweel I et al: Selenium and risk of postmenopausal breast cancer in the DOM cohort. **Breast Cancer Res Treat**.25: 11-19, 1993.

39. Van't Veer P, Van der Wielen RP, Kok FJ et al: Selenium in diet, blood and toenails in relation to breast cancer: A case-cohort study. **Am J Epidemiol**.13: 987-994, 1990.

40. Van't Veer P, Van Leer EM, Rietdijk A et al: Combination of dietary factors in relation to breast cancer occurrence. **Int J Cancer** 47: 649-653, 1991.

41. Vant Veer P, Van der Wielen RPJ, Kok FJ et al: Selenium in diet, blood and toenails in relation to breast cancer: A case-control study. **Am J Epidemiol**.131: 987-994, 1990.

42. Van Noord PAH, Collette HJA, Maas MJ et al: Selenium levels in nails of premenopausal breast cancer patients assessed prediagnostically in a cohort-nested case-referent study among women screened in the DOM project. **Int J Epidemiol**.16: 318-322, 1987.

43. Wang Z, Hess JL, Bunce GE: Deferoxamine effect on selenite-induced cataract formation in rats. **Invest Ophthalmol Vis Sci**.33: 2511-2519, 1992

44. Watson RR, Moriguchi S: Cancer prevention by retinoids: Role of immunological modification. **Nutr Res**.5: 663-675, 1985.

45. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA et al: Dietary fat and the risk of breast cancer. **N Eng J Med**.316: 22-28, 1987.

46. Willett W: Nutritional epidemiology. **Int J Epidemiol.**16: 312-317, 1987.
47. Willett WC, Browne ML, Bain C et al: Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. **Am J Epidemiol.**122: 731-740, 1985.
48. Willett WC, Polk BF, Morris JS et al: Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. **Lancet** 2: 130-134, 1983.
49. Willett WC: Selenium, vitamin E, fiber and the incidence of human cancer: An epidemiologic perspective. **Adv Exp Med Biol.**206: 27-34, 1986.
50. de Waard F, Collette HJA, Rombach JJ, Baanders van Halewijn EA et al: The DOM-project for the early detection of breast cancer. Utrecht, the Netherlands **J Chron Dis.**1: 32-44, 1984.
51. Yaliga R, Shah SV et al: Effect of selenium deficient diet in experimental glomerular disease. **Am J Physiol.** 263 : 56-61, 1992.