



**BİSFENOL A İLE İLİŞKİLİ MEME KANSERİ
GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ADAY TANISAL
GENLERİN *IN SILICO* OLARAK
TANIMLANMASI VE DOĞRULANMASI**

Mervenur AKKUŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

Yüksek Lisans Tezi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

2024

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI

**BİSFENOL A İLE İLİŞKİLİ MEME KANSERİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN
ADAY TANISAL GENLERİN *IN SILICO* OLARAK TANIMLANMASI VE
DOĞRULANMASI**

(*In Silico* Identification and Validation of Candidate Diagnostic Genes Involved in Bisphenol A-associated Breast Cancer Development)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mervenur AKKUŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

Erzurum

Ocak, 2024

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Doç. Dr. Hamid CEYLAN danışmanlığında, Mervenur AKKUŞ tarafından hazırlanan “Bisfenol A İle İlişkili Meme Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Aday Tanısal Genlerin *In Silico* Olarak Tanımlanması ve Doğrulanması” başlıklı çalışma, 26/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji ve Genetik Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç. Dr. Yeliz DEMİR
Ardahan Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN
Atatürk Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Özkan BALTACI
Atatürk Üniversitesi

Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim
Kurulunun/.../.... tarih
ve sayılı kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı ıslak imzalıdır

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Doç. Dr. Hamid CEYLAN danışmanlığında sunulan “*Bisfenol A İle İlişkili Meme Kanseri Gelişiminde Rol Oynayan Aday Tanısal Genlerin In Silico Olarak Tanımlanması ve Doğrulanması*” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	0	30
Kuramsal Temeller	12	30
Materyal ve Metot	17	35
Araştırma Bulguları	15	20
Tartışma ve Sonuç	15	20
Tezin Geneli	12	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Mervenur AKKUŞ	Doç. Dr. Hamid CEYLAN
26.1.2024	26.1.2024
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada bana her zaman yardım ve destekleri ile yol gösteren, bilgi ve tecrübesi ile sürecin özenli bir şekilde ilerleyebilmesine katkı sağlayan, öğrencisi olmaktan daima gurur duyduğum tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hamid CEYLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında çalışan tüm laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini arkamda hissettiğim ve varlıklarına her an şükrettiğim kıymetli aileme, bilgilerinden her daim yararlandığım değerli hocalarıma, adını yazamadığım ancak gönlü benimle olan bütün dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Mervenur AKKUŞ

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİSFENOL A İLE İLİŞKİLİ MEME KANSERİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN ADAY TANISAL GENLERİN *IN SILICO* OLARAK TANIMLANMASI VE DOĞRULANMASI

Mervenur AKKUŞ

Danışman: Doç. Dr. Hamid CEYLAN

İlerleyen yaşla birlikte çevresel kirleticilere ve toksik kimyasallara maruziyet kadınlarda en yüksek insidansa sahip kanser türü olan meme kanserinin gelişimi için güçlü risk faktörleridir. Özellikle endokrin bozucu kimyasallar (EDCs), sahip oldukları östrojenik aktivitenin yanı sıra endokrin sisteme de müdahale edebilen organik bileşikler oldukları için meme kanseri açısından oldukça dikkat çekmektedirler. Bu bileşiklerden biri olan ve geniş yelpazede tüketici ürünlerinin imalatında kullanılan Bisfenol-A (BPA)'nın birçok hücresel mekanizmayı etkilediği bilinmesine rağmen meme dokusunda kanser başlangıcı ve gelişimi üzerindeki etkisi hala tartışma konusudur. Bu nedenle BPA ilişkili kanserleşmenin altında yatan moleküler mekanizmalarda görev alan aktörlerin tanımlanması etkin tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanından elde edilen mikroarray veri seti farklı biyoinformatik araçlar kullanılarak analiz edilmiştir. Diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin (DEG'ler) taranmış, protein-protein etkileşimi (PPI) ağı oluşturularak merkezi genler belirlenmiştir. Analizler sonucunda *CCNA2* ve *CCNB1* kritik merkez genler olarak tanımlanmıştır. Daha sonra tanımlanan genlerin mRNA ifade seviyeleri, prognostik potansiyelleri ve bağışıklık hücre sızma kapasiteleri *in silico* araçlar kullanılarak doğrulanmıştır. Elde edilen bulgular bu genlerin meme kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde son derece kritik aktörler olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, BPA'ya maruz kalmanın bir sonucu olarak ifade seviyeleri agresif bir şekilde artan ve meme kanseri hastalarında kötü prognozla güçlü bir şekilde ilişkili *CCNA2* ve *CCNB1*'in meme kanseri ile mücadele güçlü adaylar olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Meme kanseri, Biyobelirteç, BPA; Hücre döngüsü, DEGs.

Ocak 2024, 62 sayfa

ABSTRACT

MASTER THESIS

IN SILICO IDENTIFICATION AND VALIDATION OF CANDIDATE DIAGNOSTIC GENES INVOLVED IN BISPHENOL A-ASSOCIATED BREAST CANCER DEVELOPMENT

Mervenur AKKUŞ

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Hamid CEYLAN

Exposure to environmental pollutants and toxic chemicals with advancing age are strong risk factors for the development of breast cancer, which is the type of cancer with the highest incidence in women. In particular, endocrine disrupting chemicals (EDCs) attract much attention in terms of breast cancer because they are organic compounds that can interfere with the endocrine system in addition to their estrogenic activity. Although Bisphenol-A (BPA), one of these compounds and used in the manufacture of a wide range of consumer products, is known to affect many cellular mechanisms, its effect on the onset and development of cancer in breast tissue is still a matter of debate. Therefore, identifying the actors involved in the molecular mechanisms underlying BPA-related cancer is important for the development of effective diagnosis and treatment strategies. In this study, the microarray data set obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database was analyzed using different bioinformatics tools. Differentially expressed genes (DEGs) were screened, and central genes were identified by creating a protein-protein interaction (PPI) network. As a result of the analyses, *CCNA2* and *CCNB1* were identified as critical hub genes. The mRNA expression levels, prognostic potential, and immune cell infiltration capacity of the identified genes were then validated using *in silico* tools. The findings showed that these genes are extremely critical actors in the development and progression of breast cancer. In conclusion, it has been determined that *CCNA2* and *CCNB1*, whose expression levels increase aggressively as a result of BPA exposure and are strongly associated with poor prognosis in breast cancer patients, may be strong candidates to combat breast cancer.

Keywords: Cancer, Breast cancer, Biomarker, BPA, Cell cycle, DEGs.

January 2024, 62 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN RAPORU.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
GİRİŞ	1
KURAMSAL TEMELLER	3
Kanser	3
Meme Kanserinin Tarihi	6
Meme Kanserinin Belirtileri	8
Meme Kanserinin Evreleri.....	9
Meme Kanserinin Moleküler Temeli ve Risk Faktörleri	10
Çevresel Risk Faktörleri	11
Sosyal Çevre.....	12
Yapılı Çevre.....	12
Toksikolojik ve Kimyasal Çevre.....	12
Hormon Replasmanı ve Oral Kontraseptifler	13
Dietilstilbestrol	13
Obezite	13
Fiziksel Aktivite	14
Diyet Faktörleri	14
Alkol.....	14
Fitoöstrojenler.....	15
D Vitamini	15
Tütün	15
Radyasyon.....	16
Gece Işığı	16
Metaller	16
Endokrin Bozucu Kimyasallar	17
Parabenler	17

Ftalatlar	17
Perfloroalkil Maddeler	18
Endüstriyel ve Tarım Kimyasalları	18
Benzen.....	18
Etilen Oksit	18
1,3 Butadien.....	19
Poliklorlu Bifeniller	19
Tarım İlacı	19
Hava Kirliliği ve Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar	20
Dioksin.....	21
Bisfenol A.....	21
MATERYAL VE METOT	24
Transkriptomik Verilerin Toplanması	24
Verilerin Ön İşlenmesi, Analizi ve DEG Tanımlaması	24
Gen Ontoloji ve Yolak Zenginleştirme Analizleri	24
Protein-Protein Etkileşimi (PPI) Ağ Analizi	25
Elde Edilen Sonuçların <i>In Silico</i> Doğrulanması.....	25
ARAŞTIRMA BULGULARI	26
Farklı Şekilde İfade Edilen Genler.....	26
Gen Ontolojisi ve Yolak Zenginleştirme Analizi Sonuçları.....	26
PPI Ağı ve Merkez Genlerinin Tanımlanması	29
Belirlenen Hub Genlerinin Doğrulanması	31
TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yukarı regüle edilmiş DEG'ler için GO ve KEGG yolları zenginleştirme analizi	27
Tablo 2. Aşağı regüle edilmiş DEG'ler için GO ve KEGG yolları zenginleştirme analizi	28
Tablo 3. Beş farklı cytoHubba hesaplama algoritmasına göre sıralanan ilk 15 gen. Kesişme genleri kalın harflerle vurgulanmıştır. MCC: Maksimum Halka Merkeziliği; MNC: Maksimum Komşuluk Bileşeni; Derece: Düğüm Bağlantı Derecesi, Yakınlık: Düğüm Bağlantı Yakınlığı, Dışmerkezlilik: Düğüm Merkeziliği	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmada takip edilen iş akışı	24
Şekil 2. STRING ile oluşturulan DEG'lerin PPI ağı. PPI: protein-protein etkileşimi, DEGs: Diferansiyel olarak eksprese edilen genler	29
Şekil 3. Beş Algoritma kullanılarak elde edilen kesişen genlerin Venn diyagramı. MCC: Maksimum Halka Merkeziliği; MNC: Maksimum Komşuluk Bileşeni; Degree: Düğüm Bağlantı Derecesi, Closeness: Düğüm Bağlantı Yakınlığı, Eccentricity: Düğüm Merkeziliği	31
Şekil 4. Hub genlerinin ekspresyon doğrulaması ve analizi. GEPIA veritabanındaki meme kanserinde <i>CCNA2</i> (a) ve <i>CCNB1</i> (d) Genlerinin mRNA ifade profilleri (kutu grafiğinin üstündeki kırmızı yıldız işareti istatistiksel olarak anlamli farkı gösterir). Kırmızı çubuklar tümör örneklerini, gri çubuklar ise normal örnekleri temsil eder. Farklı kanser evrelerine sahip meme kanseri hastalarında Hub genlerinin mRNA ifadesi (b-e).....	32
Şekil 5. <i>CCNA2</i> (a) ve <i>CCNB1</i> (b) ekspresyonu ile tümöre sızan bağışıklık hücrelerinin bolluğu arasındaki korelasyon.	33
Şekil 6. Meme invazif karsinomu olan hastalarda <i>CCNA2</i> ve <i>CCNB1</i> 'in mRNA ekspresyonunun korelasyonu (a). BPA'ya yanıt olarak karşılaştırmalı toksikogenomik analiz ve hedef doğrulama (b).	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
ADHD	: Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder (Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu)
BBP	: Butyl Benzyl Phthalate (Butil Benzin Fitalat)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BP	: Biyolojik Prosesler
BPA	: Bisfenol A
BRCA	: Breast Invasive Carcinoma
CC	: Hücresel Bileşenler
CM:	: Santimetre
CTD	: Comparative Toxicogenomics Database
DAVID	: The Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery
DDT	: Dikloro Difenil Trikloroetan
DEGs	: Differentially Expressed Genes
DES	: Dietilstilbestrol
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
EDC	: Endocrine-Disrupting Chemicals (Endokrin Bozucu Kimyasallar)
EPA	: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Ajansı)
EREs	: Estrogen Response Elements
ERs	: Östrojen Reseptörleri
ETS	: Environmental Tobacco Smoke (Çevresel Tütün Dumanı)
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GEO	: The Gene Expression Omnibus
GEPIA2	: Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2
GO	: Ontolojik Genler
IARC	: The International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
KEGG	: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
MCC	: Maximal Clique Centrality
MF	: Moleküler Fonksiyonlar
MM	: Milimetre
MNC	: Maximum Neighborhood Component

mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
NCBI	: National Center for Biotechnology Information (Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi)
NO	: Nitrojen Oksit
OR	: Odds Ratio (Olasılık Oranı)
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PCB	: Poliklorlu Bifeniller
PFAS	: Perfloroalkil ve Polifloroalkil Maddeler
PFOA	: Perfloroktanoik Asit
PFOS	: Perflorooktan Sülfat
PFOSA	: Perflorooktansülfonamidin
RNA	: Ribonükleik Asit
STRING	: The Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes
TCDD	: 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin
TIIC	: Tümöre İnfiltrate Olan Bağışıklık Hücreler
TIMER2	: Tumor Immune Estimation Resource
UALCAN	: The University of ALabama at Birmingham CANcer data analysis Portal
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ

Klinik belirtileri ortaya çıkmadan çok daha öncesinde var olan kanser, tarihsel geçmişe sahip kronik bir hastalıktır. Percivall Pott'un 1775 yılında baca temizleyicisi kanserini tanınmasıyla başlayan insandaki mesleki kanser çalışması ve son 40 yıl boyunca deneysel karsinogenez üzerine yapılan yoğun laboratuvar araştırmaları, kanserojen bir maddenin ilk uygulanması ile ilk kez uygulanması arasında uzun bir gecikme olduğunu ortaya koyma konusunda hemfikirdir. Hem klinik hem de laboratuvar gözlemlerinden elde edilen yeni bilgiler ve yeni fikirler, insandaki neoplazinin doğal seyrinin araştırılmasına yönelik birçok yeni yaklaşımın önünü açmıştır.

Kanser türleri arasında en yaygın olan meme kanseri de birey sağlığı için küresel ölçekte önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Son araştırmalara göre 2023 yılına kadar dünya çapındaki yeni kanser vakalarının %12,5'inin meme kanseri olacağı ve bu durumun onu uluslararası alanda en sık görülen kanser türü haline getireceği belirtilmektedir (Chhikara & Parang, 2023). Her ülkenin kadınları, ergenlikten sonra her yaşta ortaya çıkabilen ve kadınların yaşı ilerledikçe daha sık görülen meme kanseri açısından risk altındadır (Shah et al., 2022). Tıp teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde kanserin teşhisi, tedavisi ve önlenmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, meme kanserinden ölüm oranı tüm kanser hastaları arasında hâlâ beşinci sırada yer almaktadır (Sung et al., 2021).

Nüfus demografik özellikleri, yaşam tarzı, genetik faktörler ve çevresel etkilerle ilişkilendirilebilecek birçok faktör meme kanserini etkilemektedir. Meme kanseri insidansı ve ölümü yaştan etkilenir. 25 yaşın altındaki kadınlara bu hastalık nadiren teşhis edilir ve meme kanseri teşhisi için ortalama yaş 61'dir. Aile öyküsü, meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve vakaların %5 ile 10'unu oluşturur. Meme kanseri genetik mutasyonları, meme kanseri 1 geni (BRCA1) ve meme kanseri 2 geni (BRCA2), otozomal dominant meme kanserinin en iyi bilinen nedenlerinden ikisidir. Hasta yaşı, lenf nodu durumu, tümör boyutu ve evresi, histolojik tip, proliferasyon belirteçleri ve hormon reseptör durumu meme kanseri için yaygın prognostik değişkenlerdir (Subramaniam & Isaacs, 2005).

Meme kanseri hücreleri, kan veya lenf sistemi yoluyla vücudun farklı bölgelerine yayılarak, gen dengesizliğini, mutasyonları ve hücre ölüm direncini artırarak invazif ve metastatik özellikler göstermektedir (Hanahan, 2022). Ayrıca meme kanseri tümörleri, kimyasallar ve özellikle reaktif oksijen türleri salarak çevredeki tümör hücrelerinde gen mutasyonunu teşvik ederek ve erken aşamadan kötü huylu tümörlere geçişi hızlandırarak doku iltihabına neden olabilmektedir. Çevresel faktörler de bu risklere eklenince bireyler için tehdidin boyutu daha da büyümektedir.

Bu nedenle endokrin bozucuların ve meme kanseri açısından biyolojik etkilerinin tam olarak anlaşılması hastalıktan korunmanın yanı sıra hastalık için etkin tanı, teşhis ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu tez çalışmanın amacı, BPA kaynaklı meme kanseri oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayan anahtar genleri ve yolakları biyoinformatik analiz yoluyla belirlemektir.



KURAMSAL TEMELLER

Kanser

Her insanın hücreleri, yaşamları boyunca ebeveynlerinden aldıkları DNA'da çeşitli mutasyonlar geliştirmektedir. Birkaç farklı değişiklik bir araya gelerek kansere neden olmaktadır (Haussler, 2011). Kanser; hücre çoğalması ve hücre ölümünün düzensiz dengesine yol açan, nihayetinde dokuları istila edebilen ve uzak bölgelere metastaz yapabilen, bireyde ciddi problemlere neden olan ve gerekli müdahaleler yapılmadığı takdirde konağın can kaybına sebebiyet veren anormal bir hücre büyümesidir (Study & Health, 2007). Hücre bölünmesi ve farklılaşması için normal hücresel programın bozulmasıyla sonuçlanan bir dizi genetik değişiklik, genellikle çok hücreli organizmaları etkileyen bir hastalık kategorisi olarak adlandırılan kanseri karakterize etmektedir (Sung et al., 2021). Bundan kaynaklanan hücre bölünmesi ve çoğalması arasındaki dengesizlik, tümör hücresi popülasyonunun genişlemesini teşvik eder. Kötü huylu bir kanseri iyi huylu bir tümörden ayıran başlıca özellikler; vücuttaki uzak organlara metastaz yapma yeteneği, bölgesel lenf düğümlerine yayılma ve lokal olarak istila etmesidir. Klinik açıdan bakıldığında kanser, farklı fenotipik özelliklere sahip çeşitli hastalıklar gibi görünmektedir (Ruan et al., 2023).

Vücudun bir bölgesindeki hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başladığında kanser gelişmektedir. Kanser; birçok farklı biçime bürünebilir, ancak bunların hepsi kontrolsüz bir şekilde çoğalan anormal hücrelerden kaynaklanmaktadır (Demers et al., 2020). Normal vücut hücreleri öngörülebilir bir şekilde bölünür, genişler ve sonunda ölür. Normal hücreler, kişi yetişkinliğe ulaşana kadar yaşamın ilk birkaç yılında daha hızlı bölünmektedir. Daha sonra çoğu vücut bileşeni, hasarlı veya yıpranmış hücrelerin yerini almak ve yaraları iyileştirmek için hücre bölünmesine uğramaktadır (Smith, 2019).

Kanser hücreleri büyümeyi ve bölünmeyi asla durdurmadıkları için normal hücrelerden farklıdır. Başka anormal hücreler yaratmaya devam ederler ve ölmek yerine normal hücrelerden daha uzun yaşarlar (Brenner et al., 2022). Kanser hücreleri genellikle vücudun diğer bölgelerine giderek büyümeye ve normal dokunun yerini almaya başlar. Kanser hücreleri, vücuttaki lenfatik veya dolaşım damarlarına girerek yayılmaktadır. Bu süreç metastaz olarak bilinmektedir. (Pehlivan et al., 2022). Bir organdaki kanserli hücreler başka bir organa yayıldığında, hastalığa ilk görülen kanserin teşhisi konmaktadır (Hanahan & Weinberg, 2011). DNA hasarı kanser hücrelerinin gelişmesine yol açmakta ve her hücrede bulunan bu madde tüm faaliyetleri yönlendirmektedir. DNA hasar gördüğünde çoğu zaman bünye bu deformasyonu onarabilmektedir ancak kanserli hücrelerde hasar görmüş DNA onarılmaz. İnsanlar, kanserleri

oluşturan hasarlı DNA'yı miras alabilmektedir. Yine de çoğu zaman, bir kişinin DNA'sı, dış etkenlere maruz kaldığında da zarar görebilmektedir (Hanahan & Weinberg, 2000).

Katı tümörler kanserin tipik şekli olsa da, lösemi gibi tümör üretmeyen kanser türleri de mevcuttur (Saniye et al., 2021). Bu kanserli hücreler, kanın yanı sıra kan üreten organları da istila ederek çoğaldıkları diğer dokulara geçmektedir. Bireyin bünyesinde oluşan her tümör kanserli değildir. İstisnalar dışında iyi huylu (kanserli olmayan) tümörler hayati tehlike oluşturmaz ve konakçının diğer bölgelerine metastaz yapmazlar (Safarzadeh et al., 2014).

Çeşitli kanser türlerinin davranışları büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin, meme kanseri ile akciğer kanseri oldukça farklı hastalıklardır. Tedavilere farklı tepki verirler ve farklı oranlarda büyümektedirler. Bu nedenle kanserli kişilerin kendi kanser türlerine yönelik özel tedaviye ihtiyaçları vardır (Şen & Öztürk, 2020). Zamanla ortaya çıkan, vücut hücrelerinin kontrolsüz bölünmesini içeren yüzden fazla bozukluğun oluşturduğu topluluğa kanser denmektedir. Vücudun hemen hemen her dokusunda gelişebilmesine ve her kanser türünün kendine özgü özelliklerine sahip olmasına rağmen kansere neden olan temel süreçler hastalığın tüm türlerinde oldukça benzerdir (Deniz, 2022).

Kanser; çağlar öncesinden beridir insan hayatını derinden etkilemiştir, özellikle son yıllarda hızla yaşlanan nüfus ve son yarım yüzyılda genel nüfusta artış gösteren riskli sağlık davranışları ile kanserojen maddelerin artan varlığı ile birlikte görülme sıklığı da önemli ölçüde artmıştır (Faguet, 2015). Korunmuş dinazor ve tarih öncesi insan kemiklerinde keşfedilen tümör kütleleri, kanserin en eski güvenilir kanıtıdır (DeVita Jr & Chu, 2008). Belki de dinozorlardaki kanserin en ikna edici kanıtı, tümörlerin kanıtı için 10 binden fazla dinazor omurgası örneğinin floroskopi ile tarandığı ve anormalliklerin bilgisayarlı tomografi ile daha ayrıntılı olarak değerlendirildiği yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir çalışmadan kaynaklanmaktadır. Bu çalışma neticesinde incelenen çeşitli dinazor türlerinden 70 milyon yıl önce yaşayan kretase dönemindeki hadrosaurların (ördek gagalı dinazorlar), iyi huylu tümörler barındırdığı gözlemlenmiştir (Rothschild et al., 2003).

Bilimde bilinen ilk yaygın kanser vakası 2.700 yıl öncesine dayanıyor ve güney Sibirya bozkırlarında yaşayan 40-50 yaşındaki bir İskit kralını içeriyor. Modern mikroskobik ve proteomik teknikler, büyük iskelet lezyonlarının kanserli olduğunu ve prostattan kaynaklandığını doğrulamıştır.

İnsanlardaki en erken kanserli oluşumları ise milattan önce 1500'lü yıllara kadar uzanan Mısır ve Peru mumyalarında bulunmuştur (Hajdu, 2011). Tarihsel gelişmeler ele alındığında bilinen ve bilimsel olarak da kanıtlanan ilk kanser vakası ise yaklaşık 2 bin 700 sene öncesine dayanmaktadır. Yapılan incelemelere göre Güney Sibirya bozkırlarında yaşayan 40 ile 50

yaşındaki İskit kralına ait olduğu saptanan kalıntılar kanserin tarihine ışık tutmaktadır. Geniş iskelet lezyonlarının prostatik kökeni ve malign karakteri, çağdaş mikroskopi ve proteomik yöntemlerle doğrulanmıştır (Schultz et al., 2007).

İnsan kanserinin tanımladığı kabul edilen en eski yazılı kayıtlar ise 19. yüzyılda keşfedilen eski Mısır el yazmalarında, özellikle de cerrahi ve farmakolojik tedavileri anlatan Edwin Smith ve George Ebers papirüslerinde ortaya çıkmıştır. 1500-1600 yılları arasında binlerce yıllık birikime dayanarak hazırlanan bu eserde, kanser olgusunun teşhisi ve tedavisine yönelik bilgilere yer verilmiştir (Faguet, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, 183 ülkeden 112'sinde kanser ilk iki ölüm nedeninden biridir. İlave 23 ülkede ise üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (Bozdağ & Talu, 2021). 2020 yılında dünya çapında 19,3 milyon yeni kanser vakası (10,1 milyon erkek ve 9,2 milyon kadın) artışı yaşanmış ve bunların 9,9 milyonu (5,5 milyon erkek ve 4,4 milyon kadın) ölümle sonuçlanmıştır (Sung et al., 2021). Dünya nüfusunun %60'ına ev sahipliği yapan Asya, kanser teşhislerinin yaklaşık %50'sinden ve kansere bağlı ölümlerin %50'sinden fazlasından sorumludur. Buna karşılık, Avrupa'da toplam vakaların %22,8'i ve ölümlerin %19,6'sı, Amerika kıtasında ise %20,9 vaka ve %14,2 ölüm görülürken, Asya'da %58,3 ve Afrika'da %7,9 olarak ölüm oranları saptanmıştır (Sung et al., 2021). En yaygın ölüm nedeni ve en yaygın kanser tanısı ülkeler arasında ve içinde farklılık göstermektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) 2018 tarihli çalışmasına göre akciğer kanseri, teşhis edilen en yaygın kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin ana nedenidir. Bununla birlikte, 2020 yılına gelindiğinde meme kanseri, akciğer (%11,4), kolorektal (%10,0), prostat (%7,3) ve mide (% 5,6) ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile (%11,7) ile ilk sıraya yükselmiştir (Che et al., 2021).

Dünya çapında her 5 erkekten 1'i, her 6 kadından 1'i kansere yakalanmakta ve 75 yaşından önce her 8 erkekten 1'i, 10 kadından 1'i bu hastalıktan hayatını kaybetmektedir. Küresel kanser vakalarının 2020 ile 2040 arasında neredeyse %47 oranında artması öngörülmektedir. (Sung et al., 2021). İnsidans oranları bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterse de, 2020'de tüm kanserlerin toplam insidans oranı erkeklerde kadınlara kıyasla %19 daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Venkatesulu et al., 2021). Hem erkekler hem de kadınlar için insidans oranı, Artan İnsani Gelişme İndeksi (İGE) düzeyiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Erkeklerde ölüm oranı İGE'nin düşük olduğu ülkelere kıyasla, yüksek İGE'ye sahip ülkelere göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Kadınlar arasında ise İGE düzeylerinde çok az farklılık vardır (Yavuz & Eyüpoğlu, 2019).

Meme Kanserinin Tarihi

Kadınlarda en fazla görülen kanser çeşidi olması nedeniyle tarih boyunca geniş çapta incelenen meme kanseri üzerine yapılan araştırmalar, diğer kanser araştırmalarında çığır açmaya yardımcı olmuştur. Küresel ölçekte oldukça yaygın olan bu kanser türünü tedavi etme şekli ve yöntemi, hastalığın ilk ortaya çıktığı günden bugüne birçok yönden değişmiş ve gelişmiştir.

İnsanlık, meme kanseri hakkında uzun zamandır bilgi sahibidir. Edwin Smith Cerrahi Papirüsü meme kanseri vakalarını tanımlamaktadır. Bu tıbbi metin, milattan önce 3.000-2.500 yıllarına kadar uzanmaktadır (Jatoi, 1999). Antik Yunan'da insanlar tıp tanrısına meme şeklinde adaklar sunmuşlardır. MÖ 400'lü yılların başında Hipokrat, meme kanserinin evrelerini tanımlamıştır. Birinci yüzyılda doktorlar ise cerrahi kesilerle maligniteleri gidermeyi denemişlerdir (Lukong, 2017). Ayrıca adet kanamasının sona ermesinin de meme kanseri ile ilgili olduğuna inanılmış ve bu düşünceden dolayı kanser ileri yaşla ilişkilendirilmiştir. Orta Çağ'ın başlarında tıbbi ilerleme, yeni dini felsefelerle iç içe geçmiştir. Hristiyan toplumu, cerrahinin barbarca olduğunu düşünmüş ve inançla tedavi olunacağını savunmuştur (Tubiana & Koscielny, 1991).

Tıbbi araştırmacıların insan vücudunu incelemesiyle Rönesans döneminde cerrahi yeniden canlanmaya tanık olmuştur. Araştırmacı cerrahinin en önemli temsilcisi olarak bilinen John Hunter, lenf (beyaz kan hücrelerini vücut boyunca taşıyan sıvı) meme kanserinin bir nedeni olarak tanımlamıştır (Sakorafas, 2001). Modern meme kanseri tedavileri ve araştırma metodolojileri 19. yüzyılda ortaya çıkmaya başlamıştır. Meme kanserinin tarihsel gelişimi kronolojik olarak şu şekildedir (Tiersten, 2020):

- **1882:** İlk radikal mastektomiye gerçekleştiren kişi William Halsted'dir. Bu ameliyat, 20. yüzyıla kadar meme kanserini tedavi etmek için standart operasyon olarak bilinmiştir.
- **1895:** İlk röntgen filminin çekildiği bu tarih, mamogram adı verilen düşük dozlu X-ışınlarının meme kanserini tespit etmek amacıyla kullanılmasının önünü açmıştır.
- **1898:** Marie ve Pierre Curie tarafından keşfedilen radyoaktif elementler radyum ve polonyum, kısa bir süre sonra kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.
- **1932:** Yeni bir mastektomi yöntemi geliştirilmiştir ve şekli bozmayan cerrahi tedavi, yeni norm haline gelmiştir.
- **1937:** Memeyi korumak için ameliyata ek olarak radyasyon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Tümör çıkarıldıktan sonra, radyumla aşılınmış iğneler memeye ve lenf düğümlerinin yakınına ilk kez yerleştirilmiştir.

- **1978:** Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), meme kanseri tedavisi için Tamoksifen (Nolvadex, Soltamox) kullanımına izin vermiştir. Bu antiöstrojen ilacı, seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler) olarak bilinen yeni bir ilaç ailesinin ilki olma özelliği taşımaktadır.
- **1984:** Bu tarihte araştırmacılar, sıçanlarda yeni bir gen keşfetmiştir. İnsan versiyonu olan HER2'nin aşırı eksprese edildiğinde daha agresif meme kanseri ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. HER2-pozitif meme kanseri olarak adlandırılan bu kanser, tedavilere yanıt vermemiştir.
- **1985:** Araştırmacılar, erken evre meme kanseri olan ve lumpektomi artı radyasyon tedavisi gören kadınların, henüz mastektomi ile tedavi edilen kadınlarla aynı hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.
- **1986:** Bilim insanları, HER2 geninin nasıl klonlanacağını bulmuştur.
- **1995:** Tümör baskılayıcı genler BRCA1 ve BRCA2, bilim adamları tarafından klonlanmıştır. Bu genlerdeki kalıtsal mutasyonlar, meme kanseri riskinin artacağını öngörülmesini sağlamıştır.
- **1996:** Anastrozol (Arimidex), FDA tarafından meme kanseri tedavisi için yetkilendirilmiştir. Bu ilaç östrojen üretimini engellemiştir.
- **1998:** Tamoksifenin risk altındaki kadınlarda meme kanseri görülme sıklığını %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir ve FDA, bunun önleyici tedavi olarak kullanılmasına izin vermiştir.
- **1998:** Yine aynı tarihte FDA, HER2'yi aşırı üreten kanser hücrelerini hedef alan bir ilaç olan Trastuzumaba da (Herceptin) izin vermiştir.
- **2006:** Bir SERM olan Raloksifen'in (Evista), yüksek riskli menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri görülme sıklığını azalttığı bulgulanmıştır. Bu tedavi yöntemi, Tamoksifen'den daha düşük yan etki olasılığına sahiptir.
- **2011:** Önemli bir meta-analiz yöntemi olan Trusted Source'a göre radyasyon tedavisinin meme kanserinin tekrarlama ve ölüm olasılığını önemli ölçüde azalttığı ortaya çıkmıştır.
- **2013:** Meme kanseri dört alt tipe ayrılır: HR+/HER2 (lüminal A), HR-/HER2 (üçlü negatif), HR+/HER2+ (lüminal B) ve HR-/HER2+ (HER2 ile zenginleştirilmiş).
- **2017:** FDA, meme kanseri tedavisi için ilk biyobenzer ilaç olan Ogivri'ye izin vermiştir. Biyobenzerler, jenerik ilaçların aksine, markalı ilaçlardan daha düşük maliyetli biyolojik ilaçların kopyalarıdır.

- **2018:** Bu tarihte yapılan bir klinik çalışma, ameliyat sonrası kemoterapinin erken evre meme kanseri olan kadınların yüzde 70'ine fayda sağlamadığını göstermiştir.
- **2019:** FDA tarafından onaylanan Enhertu'nun özellikle metastaz yapmış veya cerrahi olarak çıkarılamayan HER2 pozitif meme kanserinin tedavisinde başarılı olduğu ortaya çıkarılmıştır.
- **2020:** FDA, daha önce en az iki tedavide başarısız olan kişilerde metastatik üçlü negatif meme kanserinin tedavisi için Trodelvy ilacının kullanımına izin vermiştir.

Hem bu tarihsel birikim hem de gelişen teknoloji ile birlikte doktorlar hastalık hakkında daha fazla şey öğrenmiş ve meme kanseri tedavisi daha kişisel hale gelmiştir. Günümüze gelindiğinde ise artık meme kanseri, vücuda farklı şekillerde ve yollarla etki eden alt tipleri olan bir hastalık olarak görülmeye başlanmıştır. Meme kanserini sınıflandırma ve belirli genleri izole etme yeteneği daha uzmanlaşmış tedavi seçeneklerine yönelik ilk adım olarak atılmış ve bu gelişmeler daha özel tedavi seçeneklerinin başlangıcı olmuştur. (Pallerla et al., 2021).

Özel testler de doktorlara meme kanseri hakkında daha fazla bilgi verme olanağı sunmaktadır. Örneğin, Oncotype DX gen profili testi bir tümörün bir kısmını inceleyerek hangi genlerin aktif olduğunu bulabilmektedir. Doktorlar, erken evre meme kanseri olan hangi hastaların sadece antiöstrojen tedavisi ile tedavi edilebileceğini ve kimlerin kemoterapi ilavesine ihtiyaç duyacağını belirleyebilmektedir (Lollini et al., 2006). Meme kanserinin tarihsel sürecine bakıldığında zaman sonuç olarak Antik Yunan'dan bu yana uzun bir yol kat edilmiştir ancak meme kanserinin nasıl oluştuğu ve nasıl tedavi edileceği hakkında hâlâ öğrenilecek çok unsurun olduğu görülmektedir (Hollingsworth & Jansen, 2019).

Amerikan Kanser Derneği'ne göre, 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 268 bin 600 kadın ve 2 bin 670 erkeğe meme kanseri teşhisi konulmuştur. Meme kanserine karşı en güçlü savunmanın hâlâ erken tanı ve tedavi olduğu düşünülmektedir. Günümüz teknolojisi, bilim insanlarının onlarca yıl öncesine göre çok daha hızlı hareket alanına sahip olmalarını sağlamıştır (Landry et al., 2022).

Meme Kanserinin Belirtileri

Dünya genelinde kadınlar için en yaygın kanser teşhis türlerinden biri olan meme kanseri, cilt kanserinden sonra ikinci sıradadır (Kozan & Tokgöz, 2016). Erken teşhis sayesinde meme kanserinde hayatta kalma oranları artmakta ve kanserin tedavisi kolaylaşmaktadır. Göğüste yumru hissi, meme uçlarında kanlı akıntı, memenin boyutunda, şeklinde veya görünümünde değişiklikler, göğüsteki derinin renginde veya dokusunda anormallikler gibi belirtilerle gözlenebilen meme kanserinin, düzenli olarak kendi kendine meme muayenesi

yapmak ve mamografi çektirmek ile meydana gelen değişikliklerin fark edilmesi sağlanabilmektedir (Köksal, 2022).

Meme Kanserinin Evreleri

Çeşitli testlerle evre belirlendikten sonra, kanserin invaziv olup olmadığı, tümör boyutu, etkilenen lenf nodu sayısı, vücudun diğer bölgelerinde kanser varlığı gibi bulgular, doktorlara uygun tedavi seçenekleri hakkında ek bilgi sağlamaktadır.

Bu doğrultuda meme kanserinin 5 evresi şu şekildedir (Ranchod, 2020):

- **Evre 0:** Bu aşamada malignite, noninvaziv olarak kabul edilir. Aşama 0'da iki tür meme kanseri vardır:
Duktal karsinoma in situ (DCIS), süt kanallarının iç yüzeyinde tanımlanmış ancak diğer meme dokusuna ilerlememiş kanserdir.
Lobüler karsinoma in situ (LCIS) ise Aşama 0 meme kanseri olarak sınıflandırılır ancak kanser değildir. Bunun yerine, göğüs lobüllerinde gelişen anormal hücreleri ifade etmektedir. Evre 0'daki meme kanseri genellikle tedavi edilebilir seviyededir.
- **Evre 1:** Bu evrede Malignite invazivdir ancak sınırlı kabul edilmektedir. Aşama 1'de form 1A ve 1B kullanılır:
Evre 1A'da kanserin boyutu 2 santimetreden (cm) küçüktür. Yakındaki lenf düğümlerine taşınmamıştır.
Evre 1B'de ise memedeki tümör görülmeyebilir ancak lenf düğümlerinde çok küçük kanser hücresi grupları bulunabilir. Bu grupların boyutları 0,2 ile 2 milimetre (mm) arasında değişmektedir.
Aşama 1 meme kanseri, aşama 0 gibi son derece tedavi edilebilir boyuttadır.
- **Evre 2:** Bu noktada kanser invaziftir. Bu aşama iki bölüme ayrılmıştır: 2A ve 2B:
Evre 2A'da bir tümör olmayabilir ancak kanser lenf düğümlerine yayılmıştır. Alternatif olarak, tümör 2 cm'den küçük olabilir ve lenf düğümlerini içerebilir veya 2 cm'den büyük olabilir ancak lenf düğümlerini etkilemeyebilir.
Evre 2B'de ise tümör boyutu daha büyüktür. Tümör 2 ila 5 cm arasındaysa ve dört veya daha az lenf düğümlerine yayılmışsa hastaya 2B teşhisi konulabilir. Aksi takdirde, tümör 5 cm'den büyük olabilir ve lenf nodu yayılımı olmayabilir.
Bu evrede daha önceki evrelere göre daha güçlü bir tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Ancak Evre 2'de görünüm hala iyi durumdadır.
- **Evre 3:** Kanser Evre 3'e ulaştığında invaziv ve ilerlemiş kabul edilmektedir ancak diğer organlara yayılma süreci henüz başlamamıştır. Bu aşama 3A, 3B ve 3C alt gruplarına ayrılmıştır:

Evre 3A'da tümör 2 cm'den küçük olabilir ancak etkilenen 4 ile 9 lenf düğümü vardır. Bu aşamadaki tümör 5 cm'den büyük olabilir ve lenf düğümlerinde küçük hücre koleksiyonları içerebilir. Kanseri ayrıca koltuk altı ve göğüs kemiğindeki lenf düğümlerine de yayılmış olabilir.

Evre 3B'de tümör herhangi bir boyutta olabilir. Bu noktada, göğüs kemiğine veya hastanın cildine yayılmıştır ve en fazla dokuz lenf düğümünü etkilemektedir.

Evre 3C'de tümör olmasa bile kanser 10'dan fazla lenf noduna ilerlemiş olabilir. Etkilenen lenf düğümleri köprücük kemiği, göğüs kemiği veya koltuk altında bulunabilir.

Evre 3'te; mastektomi, radyasyon, hormon terapisi, kemoterapi gibi tedaviler daha erken aşamalarda da sunulmaktadır.

- **Evre 4:** Bu evrede meme kanseri yayılmış durumdadır. Başka bir deyişle vücudun diğer bölgelerine de sıçramıştır. Beyin, ciğerler, kemikler başta olmak üzere birçok noktayı içermektedir. Bu süreçte çeşitli tedavi seçenekleri denenebilir ancak kanser bu aşamada ölümcül kabul edilmektedir.

Meme Kanserinin Moleküler Temeli ve Risk Faktörleri

Kanser türlerinden olan Meme Kanseri; memedeki hücrelerin kontrolden çıkmaya başlamasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler bir araya gelerek sıklıkla şişlik olarak hissedilen veya röntgende görülen bir tümör oluşturur. Hücreler komşu dokulara çoğalma (istila etme) veya vücudun diğer bölgelerine gitme (metastaz yapma) yeteneğine sahipse tümör kötü huyludur (kanseri). Bu hücreler, genellikle röntgende görülebilen veya bir yumru olarak hissedilebilen bir tümör oluşturur (Sauter, 2017). Meme kanseri öncelikle kadınlarda görülmekle birlikte erkekleri de etkileyebilmektedir. Meme kanserinin başlayabileceği birkaç meme bölgesi vardır. Meme kanserlerinin çoğu süt üreten bezlerde veya meme ucuna süt sağlayan kanallarda başlamaktadır. Meme kanserinin daha çok ve daha az yaygın türleri vardır. Meme tümörlerinin yalnızca küçük bir kısmı diğer meme dokularına yayılır. Bu tümörler aslında meme kanseri olarak sınıflandırılmaz; bunun yerine lenfoma ve sarkom olarak bilinmektedir (Akyolcu et al., 2019).

Meme kanseri, her yıl küresel olarak teşhis edilen tüm kanserlerin %29'unu oluşturmakta ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yaygın ve birincil nedeni haline gelmektedir. Dünya genelinde kadınların %19'u kanserden ölmektedir ve kadın kanserlerinin %32'si bu hastalıktan kaynaklanmaktadır. Kalkınma oranı yüksek olan ülkelerdeki çoğu meme kanseri vakası tarama yoluyla tespit edilmektedir (Sert & Küçükılınç, 2022). Gelişmekte olan

ya da az gelişmiş ülkelerde ise hastaların taramaya veya etkili farkındalık programlarına erişimi sınırlı olması nedeniyle hastalık daha hızlı ilerlemektedir (Lei et al., 2021).

Meme kanserinde değiştirilemeyen risk faktörleri önceliklidir. Örneğin yaşlanmak, genleri değiştirmek ve kadın olmak gibi özellikler değiştirilemez unsurlardır. Bunlar meme kanseri olasılığını artıran risk faktörleridir ancak bunlardan bir veya birkaçına sahip olmak kişinin kesin olarak hastalığa yakalanacağını anlamı taşımamaktadır (Qiu et al., 2022). Kişinin meme kanserine yakalanma önceliğindeki en önemli risk faktörü cinsiyetidir. Meme kanseri erkeklerde de görülebilmekle birlikte, kadınları erkeklerden yaklaşık 100 kat daha fazla etkilemektedir. Erkeklerin daha az etkiliyor olmasının nedeni olarak ise meme kanseri hücrelerinin gelişimini teşvik edebilecek iki kadınlık hormonu olan progesteron ve östrojenin daha düşük düzeyde olmasıdır (Dirican, 2020). Yaş ilerledikçe meme kanserine yakalanma riski de aynı oranda artmaktadır. İnvaziv meme kanseri çoğunlukla 55 yaş üzerindeki kadınlarda görülmektedir. Meme kanseri vakalarının %5 ila 10'unun kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir, yani doğrudan bir ebeveynden miras alınan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Pehlivan et al., 2022).

Meme kanserinin epidemiyolojisi, esas olarak hastalık için endojen ve eksojen endokrin risk faktörlerine odaklanmıştır. Ortaya çıkan tablo, meme epitelinin maruz kaldığı adet döngüsü sayısı arttıkça meme kanseri riskinin de arttığı yönündedir (Türker et al., 2023). Geç menarş, erken menopoz ve laktasyon gibi koruyucudur. Bir paradoks da ilk bebek yaşının etkisidir. Anne olma yaşı 30'dan önce ise bu anne için koruyucu bir faktördür ancak bunun ötesine geçildiğinde riskin artmasına neden olunmaktadır. Ooferektominin 35 yaşından önce yapılması meme kanseri riskini üçte iki oranında azaltır ancak bunun bedeli şiddetli menopoz semptomları ve osteoporoz olasılığının artmasıdır. Bir başka paradoks ise BRCA1 taşıyıcılarında yumurtalık ablasyonunun, bu gruptaki tümörlerin fenotipi genellikle ER/PR negatif olmasına rağmen, meme kanseri riskinde önemli bir azalmaya yol açmasıdır (Bianchini et al., 2022).

Çevresel Risk Faktörleri

En geniş tanımıyla genetik olmayan her şeyi kapsayan çevre (Hertz-Picciotto, 2012); bireyin kendi iradesi dışında şekillenen sosyal, yapısal ve kimyasal unsurları içeren her şey olarak tanımlanmaktadır (Madigan et al., 1995). Kendi içinde sosyokültürel, yapısal ve toksikolojik ya da kimyasal olarak ayrılan çevrede, potansiyel kanserojenlere yaygın şekilde maruz kalmanın meme kanseri riskini nasıl etkilediğini anlamak, bu hastalıktan etkilenecek birey sayısını azaltmak açısından kritik öneme sahiptir (Purdue et al., 2015).

Meme kanseri, kadınları etkileyen en yaygın malignite olma özelliğini taşımaya devam etmektedir (Mabry et al., 2008). Her ne kadar meme kanserine katkıda bulunan bazı genetik

faktörlerin (yüksek derecede nüfuz eden duyarlılık genleri, BRCA1 ve 2) aydınlatılmasında önemli ilerleme kaydedilmiş olsa da, tüm meme kanseri vakalarının yalnızca yüzde 6 ila 12'sinin kalıtsal faktörlerden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bunun yanında bireyin yaşam boyu meme kanseri riskine önemli ölçüde katkıda bulunan birkaç başka spesifik faktör tanımlanmıştır (Rodgers et al., 2018).

Sosyal Çevre

Meme kanseri riski, sosyoekonomik durumu daha yüksek olan kadınlar arasında, özellikle üreme modelleri nedeniyle yüksektir (Ma et al., 2006; Robert et al., 2004). Bölge düzeyindeki sosyoekonomik statü ölçümleri de daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Yaşamın erken dönemindeki sosyoekonomik çevreyle ilgili faktörlerin incelenmesi, yaşam süreci boyunca boylamsal verilerin ve ara sonuçların anlamlı biyobelirteçlerinin bulunmaması nedeniyle zor olmuştur. Ancak alanda yaşanan gelişmeler neticesinde alınan sonuçlar, olayları anlamayı ve açıklamayı daha da kolaylaştırmıştır (S. M. Conroy, C. A. Clarke, et al., 2017). Aile yapıları aracılığıyla da sosyal çevrenin etkileri görülebilmektedir. Herhangi bir nedenle biyolojik babanın bulunmadığı ailelerde, bazı çalışmaların kızların ergenliğe daha erken girdiğini göstermesi ilgi çekicidir, dolayısıyla potansiyel olarak meme kanseri riskini artırmaktadır (Deardorff et al., 2011).

Yapılı Çevre

İnsanın maddi dünyayı inşa etme ve değiştirme çabalarından kaynaklanan çevre, yapılı çevre olarak bilinir. İnsanların çalıştığı, eğlendiği, sosyalleşmek için vakit geçirdiği, hareket alanı olarak fiziksel aktiviteler yaptığı yerler insanların sağlığı üzerinde iyi bir etkiye sahip olabilmektedir (Pudrovskaya & Anikputa, 2012). Benzer şekilde yapılı çevre; toksik çöplüklerin insanların yaşadığı yerlerin yakınında bulunması, alkol ve tütün ürünlerine kolay erişim sağlaması ve yürüme ile sportif aktivitelerin sağlıklı bir şekilde yapılmasını etkileyen unsurların bulunması gibi olumsuz şekillerde etki gösterebilir (S. Conroy et al., 2017).

Toksikolojik ve Kimyasal Çevre

Son yıllarda meme kanseri etiyolojisine ilişkin toksikolojik ve mekanik çalışmalardan elde edilen kanıtlar önemli ölçüde artmıştır (Rudel et al., 2007; Rudel et al., 2011). Çalışmalar, çevresel kimyasallara maruz kalma ile meme kanseri veya meme kanseriyle ilgili bazı ara sonuçlar (örneğin menarş yaşı) arasındaki ilişkileri değerlendirmeye çalışmıştır (Brody & Rudel, 2003).

Sosyal, yapılı ve çevresel kirleticiler ile meme kanserine ilişkin nedensel ilişkiler şu başlıklar altında toplanmaktadır:

Hormon Replasmanı ve Oral Kontraseptifler

Meme kanseri, hormonal bağımlı bir malignitedir ve oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisinin meme kanseri ile ilişkisi bu nedenle yıllar boyunca araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Oral kontraseptifler, 15-44 yaş arası kadınların yaklaşık %16'sı tarafından doğum kontrolü ve diğer tıbbi nedenlerle kullanılmaktadır (Daniels et al., 2015). Kanıtlar, bunların mevcut kullanıcılar için kanserojen olduğunu göstermektedir ancak durdurulduktan 4 yıl sonra riskin ortadan kalktığı tespit edilmiştir (Hunter et al., 2010). Oral kontraseptiflerin çoğu, meme kanseri riski düşük olan üreme çağındaki genç kadınlar tarafından kullanıldığından, popülasyon düzeyinde meme kanseri riski düşüktür.

Kadın Sağlığı Girişimi'nin çalışmaları, bu kadınlarda diğer sağlık avantajlarıyla (örn. kardiyovasküler hastalık) telafi edilemeyen yüksek meme kanseri riskini ortaya koyana kadar, menopozda kombine östrojen-progestin hormonu tedavisinin kullanımı standart bir uygulamaydı (Anderson et al., 2004). Bunu takiben Amerika Birleşik Devletleri'nde hormon tedavisinin yaygınlığında önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiş ve bunu kısa sürede meme kanseri riskinde bir düşüş izlemiştir (DeSantis et al., 2011). Oral kontraseptiflerde olduğu gibi risk mevcut kullanımla ilişkilidir ve bırakıldıktan sonra zaman içinde azaldığı gözlemlenmiştir (Beral et al., 2011).

Dietilstilbestrol

İlk kez 1938'de düşükleri önlemek için reçete edilen dietilstilbestrol (DES), 1971'e kadar kullanımda kalmıştır. Bu östrojenik bileşik, hamilelik sırasında bunu kullanan kadınların kızlarında vajina adenokarsinomu geliştiği gözlemlenmiş ve piyasadan kaldırılmıştır (Herbst et al., 1971). Daha sonra DES kullanıcıları, yaşları ilerledikçe meme kanseri vakalarının artması da dahil olmak üzere çeşitli üreme sorunlarıyla karşılaşmıştır (Troisi et al., 2007). Rahim içi maruz kalmaların yıllar sonra yetişkin sağlığı üzerinde önemli ve yıkıcı etkilere sahip olabileceği gibi, fetal yaşam sırasındaki organogenez döneminde ortaya çıkan kanserojenlerin etkilerine karşı insanların duyarlı olduğu ortaya çıkmıştır (Palmer et al., 2006) .

Obezite

Obezitenin, çevreyle ilişkili faktörler de dâhil olmak üzere birçok belirleyicisi vardır. Vücut kitle indeksi (BMI) ile ölçülen obezitenin, menopoz sonrası meme kanseri riskinin artması, menopoz öncesi meme kanseri riskinin azalması ve daha erken menarş yaşı ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Marmot et al., 2007). Ancak BMI, vücut yağının kritik ölçüsü olmayabilir; daha ziyade insülin direnci ve kanser riski açısından biyolojik olarak daha

önemli olduğu düşünülen karın yağı bu noktada önem kazanmıştır (S. M. Conroy, S. Shariff-Marco, et al., 2017; Kungu et al., 2002)

Menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlarda obezite arasındaki paradoksal ilişki, bu iki yaş grubundaki östrojen reseptörü pozitif/progestin reseptörü pozitif (ER+/PR+) tümörlerin farklı sıklığından kaynaklandığı düşünülmektedir (Yang et al., 2011). ER+/PR+ tümörleri menopoz sonrası dönemde daha sık görülür ve yaşamın bu aşamasında yağ dokusu tarafından üretilen östrojene daha duyarlıdır. ER-/PR-tümörleri, hastalığın farklı unsurlarını yansıttığı için menopoz öncesi dönemde daha yaygındırlar ve yerleşik risk faktörleriyle belirgin bir bağlantıya sahiptirler. Ek olarak yağ dokusu, vücutta uzun süre kalan ve obezojen olma potansiyeline sahip olan lipofilik endokrin bozucular için bir depolama alanı görevi görmektedir (Biro et al., 2012).

Fiziksel Aktivite

Meme kanserini önlemek için değiştirilebilecek bir diğer dış çevre bileşeni de fiziksel aktivitedir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, türü ne olursa olsun fiziksel aktivitenin koruyucu bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır ancak bu durum yalnızca menopoz sonrası meme kanseri için geçerlidir. Fiziksel aktivite ile menopoz öncesi meme kanseri riski arasındaki koruyucu ilişkiye dair kanıtlar daha az tutarlıdır (Marmot et al., 2007). İnsan bünyesindeki döngü, vücuttaki yağ düzeyini azaltarak çalışmaktadır ancak aynı zamanda östrojen düzeylerini azaltarak da görevini sürdürmektedir (Brody et al., 2007).

Diyet Faktörleri

Oldukça yüksek enerji alımı ve düşük fiziksel aktivite, ergenlik öncesi obeziteye ve buna bağlı olarak orta yaşta kilo alımına yol açsa da diyetteki yağları ve diğer temel besin maddelerini meme kanserinin nedensel özellikleri olarak değerlendirmek için önceki dönemlerde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu teoriye göre meme kanseri oranlarındaki uluslararası beş kat değişkenlik ile tutarlı sonuçlar elde edilmiştir ancak bu araştırma dizisi meme kanseri ile açık bir ilişki olduğunu tam anlamıyla ortaya koymamıştır (Willett, 2001).

Alkol

Dünya çapında birçok ülkede vaka kontrol ve kohort tasarımlarını kullanan yüzden fazla çalışma, alkol alımının meme kanserine neden olan bir faktör olduğunu göstermiştir (Hertz-Picciotto, 2012). Genel olarak, günde 45 gram alkol tüketimi için göreceli riskin büyüklüğü yaklaşık 1,5'tur (Kungu et al., 2002), bu oran günde yaklaşık 3 alkollü içeceğe eşdeğerdir ve her türlü alkol türü için geçerlidir (Marmot et al., 2007). Alkol tüketiminin kadınları yaşamın diğer dönemlerine kıyasla daha yüksek risk altına soktuğu belirli bir dönemin olup olmadığına ilişkin veriler tutarsızdır. Bununla birlikte, alkol tüketiminin ER-/PR- maligniteler için değil,

ER+/PR+ tümörler üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğu görülmektedir (Suzuki et al., 2008). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu keşfi doğrulamıştır. Çoğu çalışmada alkole maruz kalan kemirgenlerde tümör oluşumunun arttığı görülmüştür. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hormonlar ile hormon reseptörlerini değiştirerek veya asetaldehit ve alkol gibi genotoksinler oluşturarak işlev görebilir (Oyesanmi et al., 2010).

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojen, vücuttaki östrojen hormonunun etkilerini taklit eden bitki bazlı bileşiklerden yapılan bir besin takviyesidir. Menopoz semptomlarını hafifletmeye, osteoporoz riskini azaltmaya ve genel sağlığı iyileştirmeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Bunlar yutulduğunda ve metabolize edildiğinde zayıf östrojenik etkilere sahip olabilen kimyasallar olan fitoöstrojenlerin meme kanseri üzerindeki etkilerine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar karışıktır ancak yeterince yüksek dozda tüketildiğinde koruyucu olma eğilimindedir (Patisaul & Jefferson, 2010). Vücudun doğal hormon dengesine müdahale ederek meme kanseri, endometriyal kanser ve yumurtalık kanseri riskinde artış gibi çeşitli yan etkilere yol açabilen fitoöstrojenler ayrıca adet döngüsünde ve doğurganlıkta değişikliklere neden olabilmektedir. Ek olarak fitoöstrojenler, kan incelticiler gibi diğer ilaçlarla etkileşime girebilmekte ve olumsuz reaksiyonlara neden olabilmektedir (Wolff et al., 2008).

D Vitamini

Son yıllarda D vitamininin meme kanseri insidansı, hayatta kalma ve mortalitedeki rolüne büyük ilgi duyulmaktadır. Güneşe maruz kalma, gıda tüketimi ve dolaşımdaki serum 25(OH)D tahminlerinin tümü, D vitamini düzeylerini hesaplamak için kullanılabilir. Her ne kadar D vitamininin erken gelişimde olası koruyucu etkilerine dair mevcut kanıtlar eksik olsa da (Shui & Giovannucci, 2015), D vitamini takviyesinin meme kanseri etiyolojisi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Kadın Sağlığı Girişimi'nin 36 bin 282 kadınla yaptığı araştırmada, kalsiyum takviyesiyle birlikte verilen 25 (OH)D'nin (günde 400 IU D3) meme kanseri görülme sıklığını azaltmada hiçbir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Chlebowski, 2013).

Tütün

Sigara tüketen ya da dumanına maruz kalan kadınların göğüs dokularına ve sıvılarına sirayet eden bu kimyasal madde, kansere neden olduğu bilinen 20'den fazla bileşik içermektedir (Morabia, 2002). Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC) ve Kanadalı bir inceleme grubu, özellikle sigaraya ilk tam dönem hamileliklerinden önce başlayan kadınlarda aktif sigara içimi ile meme kanseri arasında nedensel bir ilişki olduğunu bulgulamışlardır. NAT2 yavaş

asetilatörleri gibi tütün kanserojenlerinin metabolizmasını ve detoksifikasyonunu yavaşlatan bir genetik özelliğe sahiptir (Johnson et al., 2011).

Çevresel tütün dumanına (ETS) maruz kalma, hiç sigara içmeyenlerde meme kanseri riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir ancak nedensellik hakkındaki sonuçlar farklı kurumlara göre değişiklik göstermektedir. Kaliforniya Çevre Koruma Ajansı ile Kanada'da yapılan bir değerlendirme, IARC'nin şüpheli bulgularına rağmen, verilerin daha genç, menopoza öncesi kadınlarda nedensellik ile tutarlı olduğunu belirlemiştir (Johnson et al., 2011). Menopoz sonrası kadınlarda artan risk, Kaliforniya Öğretmen Araştırmasından elde edilen verilerle de desteklenmektedir (Reynolds et al., 2009).

Radyasyon

Araştırmacılar yapmış oldukları incelemelerde; iyonlaştırıcı radyasyona çevresel maruz kalmayı, meme kanseri gelişimiyle ilişkilendiren önemli ve kesin kanıtlara ulaşmışlardır. Japonya'daki atom bombası patlamalarından sağ kurtulanlardan elde edilen kanıtlar, bu insanların büyüyen göğüslerine zarar verebilecek radyasyona karşı ne kadar hassas olduklarını göstermiştir (Carmichael et al., 2003). Radyografi, floroskopi ve bilgisayarlı tomografi şu anda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın ana kaynakları olan tanısal tıbbi görüntüleme prosedürleri arasındadır. Tıbbi teşhis amaçlı radyasyonun dağıtımını standartlaştırma ve kontrol etme çabalarının bir sonucu olarak, bu çevresel maruz kalma tehlikesi önemli ölçüde azaltılacaktır (Smith-Bindman et al., 2009).

Gece Işığı

IARC, vardiyalı çalışmayı meme kanseri açısından potansiyel olarak tehlikeli olarak sınıflandırmıştır ve gece vakti ışığa maruz kalma sıklıkla daha yüksek meme kanseri riskleriyle ilişkilendirilmiştir (Graham et al., 2001). Bu bulgular endişe vericidir çünkü sağlık ve hizmet sektörlerinde gece vardiyasında çalışanların çoğu kadındır (Cancer, 1997).

Metaller

Metaller hem doğal kaynaklardan hem de genel olarak sanayi, ulaşım ve fosil yakıtların yakılmasından dolayı en etkili çevresel faktörlerdendir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı; arsenik, berilyum, kadmiyum, krom, nikel ve ilgili bileşikler de dahil olmak üzere bir dizi metalin insanlar için kanserojen olduğunu belirlemiştir (Straif et al., 2009). İnsanlarda kanserojen olduğuna dair en iyi kanıtlanmış kanıt akciğer kanseridir. Belki de ağır metallerle ilgili mesleki çalışmaların çoğunun erkeklerde yapılmış olması nedeniyle, meme kanseri riskindeki artışa ilişkin epidemiyolojik kanıtlar sınırlıdır. Cohn ve arkadaşlarına göre (2012), kurşun ve kadmiyumun her ikisi de östrojenik niteliklere sahiptir ve insan epidemiyolojik

araştırmalarında meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir (Cantor et al., 1995; McElroy et al., 2006). Çeşitli çalışmalarda kurşuna maruz kalmanın geç ergenlik başlangıcı veya menarş ile ilişkilendirildiği grlmştir (Denham et al., 2005; Selevan et al., 2003).

Endokrin Bozucu Kimyasallar

Hormonları, özellikle de östrojen sinyallerini taklit eden veya bunlara müdahale eden sentetik ilaçların etkisi, endojen hormonların meme kanseri riskini etkilediğine dair kanıtlar ışığında inceleme altına alınmıştır. Tketicilernnde sıklıkla bulunan çok sayıda madde artık *in vitro* ve hayvan modellerinde östrojenik etki göstermektedir. Bu maddelerin birçoğu hızlı bir şekilde metabolize edildiğinden epidemiyolojik çalışmaların maruziyet değerlendirmesi daha da zorlaşmaktadır (Rodgers et al., 2018).

Parabenler

Koltuk altı kozmetikleri de dâhil olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok kişisel bakım ürünlerinde bulunan parabenler, östrojen reseptörüne bağlanmak için zayıf östrojenler gibi davranabilen antimikrobiyal koruyuculardır. Yapılan araştırmadan elde edilen verilerine göre, demografik açıdan farklılık gösteren yetişkin bir gruptan alınan numunenin neredeyse tamamının (>%96) idrarında parabenler bulunmuştur ve meme kanseri örneklerinde de parabenler tespit edilmiştir (Ye et al., 2006). Her ne kadar seviyelerin daha önce östrojenik etkiler üretmek için gerekenden daha düşük olduğu düşünülse de yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 6-8 yaşlarındaki bin 151 kız çocuğundan oluşan çeşitli bir örneklemde, iki yıl sonra ergenlik başlangıcının olası bir belirleyicisi olarak idrar paraben seviyeleri ölçülmüş ve hiçbir ilişki bulunamamıştır (Pan et al., 2016). Genellikle güneş kremlerinde bulunan bir fenol olan benzofenone-3 (BP-3) ile birlikte ortaya çıkan paraben seviyeleri yaz aylarında ve beyaz tenli bireyler arasında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulgulanmıştır (Wolff et al., 2010).

Ftalatlar

Kişisel bakım ürünleri ve kozmetikler, parabenlerin yanı sıra ftalatlar ve organik çözücüler de içermektedir (Wolff et al., 1996). Östrojen reseptörünün kısmi bir agonisti olan btil benzil ftalat (BBP), östrojenik bir maddedir. BBP sıklıkla kozmetik formüllerde, gıda ambalajlarında ve diğer polimerlerde kullanılmaktadır. Kuzey Meksika'da yakın zamanda yürütülen bir vaka kontrol araştırmasında, tedaviye başlamadan önce alınan idrardaki ftalat seviyeleri, yaşları eşleştirilmiş 221 kontrol ile 233 meme kanseri vakası arasında karşılaştırılmıştır. Vakalarda önemli ölçüde daha yüksek monoetil ftalat (MEP) seviyeleri tespit edilmiştir ancak kontrollerde diğer ftalat seviyeleri daha yüksek çıkmıştır. Bu çarpıcı bulgular dışında bilinen başka epidemiyolojik çalışma yoktur (Holmes et al., 2014).

Perfloroalkil Maddeler

Perfloroalkil ve poliflороalkil maddeler (PFAS'ler) olarak bilinen perflorlu ve poliflorlu bileşikler sınıfı da çevreye boşaltılır ve EDC özelliklerine sahiptir. Bunlar arasında en çok perfloroktanoik asit (PFOA) ve perflorooktan sülfat araştırılmıştır (PFOS) (Lau et al., 2007). Teflon ve Gore-Tex, ilk kez 20. yüzyılın ortalarında kullanılan sentetik bir madde olan PFOA'yı içeren endüstriyel ve tüketim mallarının yalnızca iki örneğidir. PFOA'yı hayvan sistemlerinde tümör gelişimine bağlayan kanıtlar vardır. Danimarka Ulusal Doğum Merkezi, vücutta PFOS'a parçalanan perflorooktansülfonamidin (PFOSA) en düşük beşte birlik dilimine kıyasla en yüksek kadınlar arasında meme kanseri olasılığının anlamlı derecede yüksek olduğunu bulgulamıştır (Bonefeld-Jørgensen et al., 2014).

Endüstriyel ve Tarım Kimyasalları

İşyerinde ve sosyal ortamlarda kadınlar çeşitli endüstriyel, tarımsal ve bunların yan ürünleri olan kimyasallara maruz kalmaktadır. Bu maruziyetlerin; EDC'lere ek olarak, kemirgen denemelerinde meme bezi kanserlerinin görülme sıklığını artıran bileşikler içerdiği gözlemlenmiştir (Rudel et al., 2007).

Benzen

Çok sayıda kimyasalın sentezinde başlangıç malzemesi ve ara madde olarak kullanılan benzen, hematopoietik kanserlerde yapılan mesleki çalışmalara dayanarak, öncelikli olarak erkekler olmak üzere kadınlar üzerinde de kanserojen rolünü desteklediği görülen endüstriyel bir kimyasaldır. Yanıcı, renksiz bir sıvı olan; ham petrol, benzin ve sigara dumanında bulunan benzene yönelik yapılan bir dizi epidemiyolojik çalışma neticesinde bu kimyasala maruz kalan kemirgenlerde yapılan hayvan çalışmaları, meme tümörlerinde bir artışın olduğunu göstermektedir (Hertz-Picciotto, 2012).

Etilen Oksit

Etilen oksit, tıbbi ekipmanların sterilizasyon işlemlerinde büyük ölçüde kullanılan bir başka endüstriyel kimyasal olduğundan, hastane ortamında çalışan kadınlar tehlike altındadır. IARC, hayvanlarla ilgili, mekanik ve sınırlı epidemiyolojik verilere dayanarak etilen oksidi kanserojen olarak sınıflandırmıştır (Organization & Cancer, 2008). Geniş bir meslek grubunda şimdiye kadar yapılan en güçlü epidemiyolojik çalışma, meme kanseri riskinin 1,74 (%95 CI 1,16-2,65) oranında anlamlı derecede arttığını bulgulamıştır. Bu epidemiyolojik bulgular, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarla birlikte, etilen oksidin yetişkinlikte kanserojen etki gösterebileceği fikrini desteklemektedir (Hertz-Picciotto, 2012).

1,3 Butadien

Benzene benzer şekilde bütadien de petrol ürünleri ve sigara dumanında bulunan bir gazdır. Mesleki çalışmalara göre hematolojik tümörlerle bağlantısı olduğundan kanserojen olarak değerlendirilmektedir (Baan et al., 2009). Kadınlarda meme kanseri üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma olmamasına rağmen, yine benzen gibi kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, daha yüksek oranda meme tümörleri ve genotoksik hasara ilişkin kanıtlar göstermektedir (Organization & Cancer, 2008).

Poliklorlu Bifeniller

Poliklorlu bifeniller veya PCB'ler, kullanımları 1979'da ABD'de yasaklanmadan önce bilinen 209 organoklorlu türdeşler, yağlayıcılar, yalıtkanlar ve soğutucular gibi çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılmaktaydı. İnsan vücudundaki yük konsantrasyonlarının azaldığı belgelenmiştir. Kohort çalışmalarındaki tarımsal maruziyetler de dahil olmak üzere epidemiyolojik çalışmalarda PCB'ler meme kanseri ile tutarsız bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Engel et al., 2005). Bunu araştıran en az dört çalışma, CYP1A1 ile gen-çevre etkileşimini kanıtlamıştır ve bu, daha yüksek meme kanseri riskinin, yüksek düzeyde PCB maruziyeti ve CYP1A1 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Cohn et al., 2012).

Tarım İlacı

Pestisitlerle ilgili araştırmaların çoğunluğu p,p'-DDT ve onun metaboliti p,p'-DDE'ye maruz kalma üzerine olmasına rağmen, DDT ve PCB'lerin her ikisi de organoklorinler ve meme kanseri üzerine epidemiyolojik çalışmaların konusu olmuştur. Çeşitli çalışma tasarımları meme kanseri olan yetişkin kadınları, meme kanseri olmayan kadınlarla karşılaştırmıştır. 2007 yılında Cohn ve meslektaşları, Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Çalışmalarındaki kadınlardan doğum sırasında (ortalama yaş 26) toplanan depolanmış serumları kullanan bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu kadınların 129'u 50 yaşından önce (yani menapoz öncesi) meme kanserine yakalanmıştır (Engel et al., 2017). P,p'-DDT'ye maruz kalan en yüksek üçte birlik kesimde yer alan kadınların meme kanserine yakalanma riski, aynı gruptaki hastalığa yakalanmayan 129 kadına kıyasla 2,8 kat daha fazla çıkmıştır (%95 CI 1,2-6,7). En güçlü ilişki 1945'te 14 yaş altı kadınlarda görülmüştür [olasılık oranı (OR) = 5,4, %95 GA 1,7–17,1]. Bu çalışmanın bulguları, veri setinin benzersizliği replikasyonu imkansız kılarsa da, maruz kalma zamanlamasının (yani erken gelişim penceresinin) DYE'lerin karsinogeneze katkısı açısından çok önemli olabileceği teorisine güven sağlamaktadır (Cohn et al., 2015). Destekleyici kanıtlar, sis kamyonuna veya uçakta DDT püskürtmeye maruz kalan 18 yaş ve altı kızların meme kanseri riskinde anlamlı olmayan bir artış olduğunu ortaya koymuştur [tehlike oranı (HR) = 1,3, %95 GA) : 0,92–1,7]. Benzer şekilde, Long Island Meme Kanseri Çalışma Projesi'ne göre,

çocukluğunda sisleme kamyonlarını takip ettiğini bildiren kadınların ER+/PR+ meme kanserine yakalanma riski daha yüksek olduğu bildirilmiştir (White et al., 2013).

Hava Kirliliği ve Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar

Hava kirliliğinin mekanik, hayvansal ve epidemiyolojik kanıtlara dayanarak insanlar için kanserojen olduğu belirlenmiştir. Hava kirliliği genotoksinler, östrojenik ve antiöstrojenik kimyasallar gibi çeşitli bileşenlerden oluşmaktadır. Bunlar arasında en iyi çalışılanlar, epidemiyolojik ve hayvan modellerinde meme kanseriyle ilişkilendirilen polisiklik aromatik hidrokarbonlar veya PAH'lardır. (Rodgers et al., 2018). PAH'lar; kömür, petrol ve gazın tamamen yakılmaması durumunda ortaya çıkan, tütün dumanı ve insanların yiyecekleri ve ortam havası yoluyla maruz kaldığı diğer kirlleticilerle birlikte üretilen geniş bir bileşik sınıfını ifade etmektedir. Bu bileşiklerin oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarını indüklemesi beklenmektedir ve genotoksik ve olası göğüs kanserojenleri oldukları bilinmektedir. Bazı PAH'lar aynı zamanda zayıf östrojeniktir, dolayısıyla meme kanseri etiyolojisini etkileyebilecek başka bir mekanizma sunarlar (Santodonato, 1997). Bireyin hava kirliliğine maruz kalma oranı, bulunduğu ortama göre değişiklik gösterebileceğinden, PAH'a maruz kalma ile sosyal çevre arasında bir etkileşimden bahsedilebilir ve bu noktadan hareketle sosyal imkanlar açısından daha dezavantajlı bireyler daha fazla risk altındadır (Morello-Frosch & Jesdale, 2006).

Meme kanserine ilişkin araştırmalar, yerleşim yerlerindeki maruziyetlerin değerlendirildiği aktif bir alan haline gelmiştir. Avrupa'daki menopoz sonrası kadınlardan oluşan 15 grup üzerinde yapılan en büyük çalışma olan ESCAPE Projesi, trafik kirliliğinin bir belirteci olan nitrojen oksitler (NO_x) ve ağır petrol yanması ve sanayinin bir belirteci olan nikel ile ilişkili meme kanseri riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptamıştır (Andersen et al., 2017). Çalışma ayrıca; NO₂'ye maruz kalma durumunda ER+/PR+ tümör riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulgulamıştır. Başka bir araştırmada, çeşitli meme bezi kanserojenleri ile ER+/PR+ kanserleri arasında ilişki tespit edilmiştir (Reding et al., 2015).

Mesleki ortamlardaki çalışmalar, daha önceki yaşam verileriyle yapılan yerleşim çalışmaları ve PAH ölçümleri, meme kanseri ile hava kirleticileri arasındaki ilişkilere dair kanıtlar sunmaktadır. New York'ta hem benzen hem de PAH'lara maruz kalma, farklı iş sınıflandırmalarındaki maruz kalma olasılığını ve yoğunluğunu tespit etmek açısından önceki dönemlerde yapılan çalışmalar tekrar değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda yaş ve ikamet edilen bölgeye göre eşleşen kadınlarla karşılaştırıldığında ER+ (fakat ER- değil) meme kanseri vakalarının 2,3 kat daha yüksek oranda risk taşıdığı ortaya çıkmıştır (Petrallia et al., 1999).

Yakın zamanda yapılan yeni bir araştırma, meme kanseri olan kadınları etkileyen, araçlardan kaynaklanan kirletici maddeleri incelemiştir. Buna göre ikamet, maruziyetin dolaylı bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. Çalışma, menarş yaşı da dahil olmak üzere yaşam seyrinin çeşitli noktalarındaki maruziyetleri belirlemiştir. Bu çalışmada, menopoz sonrası meme kanseri olan kadınlarda menarş sırasındaki maruziyetler ve ilk doğum yaşı açısından yine iki katın biraz üzerinde yüksek risk gözlenmiştir (Nie et al., 2007). 80 vaka ve 156 kontrol ile yakın zamanda yapılan iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışması, saptanabilir PAH düzeyine sahip kadınların, saptanabilir düzeyde olmayan kadınlara kıyasla meme kanseri riskinde iki kat artış olduğunu ve daha yüksek PAH düzeyine sahip kadınlarla doz-yanıt ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır (Shen et al., 2017). Kanada'daki kadın işçilere yönelik yapılan araştırmada (Labreche et al., 2010), kirliliğe 36 yaş öncesinde maruz kalan bireylerde artan meme kanseri riskinin, araç egzozuyla ilgili işlerde daha uzun süre çalışmayla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Dioksin

Başka bir organoklorin olan 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD); yanma, metal işleme ve kimyasal sentezin bir yan ürünüdür. Bilimsel olarak bilinen en zehirli bileşikler arasında yer alır ve tıpkı DDT ve PCB'ler gibi çevrede kalır. Kansere ilgili endişelerin yanı sıra daha genel üreme ve endokrin faktörleri de insan sağlığı üzerinde etkilidir (Kogevinas, 2001). Kolayca tespit edilebilen bu maddeye maruz kalmanın teşvik edilmesi çoğunlukla kazalarda ve iş ortamlarında meydana gelmiş olup, bu da büyük ölçekli epidemiyolojik araştırmaları uygulanamaz hale getirmektedir. Aksine, TCDD'nin etkisine ilişkin insan kanıtlarının çoğunluğu iş sağlığı kohortlarından kaynaklanmaktadır, dolayısıyla kadın sayısı nispeten azdır ve dozajlar genel çevreye göre daha fazladır (Manz et al., 1991). EPA, TCDD'yi tüm kanserler ve akciğer kanseri için "insanlar için kanserojen" olarak değerlendirmektedir.

Bisfenol A

Bisfenol A (BPA), polikarbonat plastik yapımında kullanılan bir kimyasaldır. Polikarbonat plastikler; biberonlar, yeniden kullanılabilir su şişeleri, saklama kapları gibi sert plastik eşyaların yapımında tercih edilen bir bileşiktir (Brotons et al., 1995). Dünya çapında üretilen en yüksek hacimli kimyasallardan biri olan Bisfenol A; plastiği sertleştirmek, gıdalarda bakteri üremesini önlemek ve konserve kutularının paslanmasını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. BPA öncelikle polikarbonat plastiklerin yapımında kullanılsa da diğer plastik malzemeler de BPA içermektedir (LaKind & Naiman, 2011). Epoksi reçineler de BPA kullanılarak yapılmaktadır. Epoksi reçine astarları, su boruları, şişe kapakları ve yiyecek kutuları dahil olmak üzere metal eşyaların iç kısımlarını kaplamak için kullanılmaktadır. Epoksi

astarların amacı, kutu malzemesinin korozyona uğramasını veya gıdayla reaksiyona girmesini önlemektir (Rochester & Bolden, 2015).

BPA, bir endokrin bozucu olarak kabul edilir ve hormonları bloke ederek veya taklit ederek vücudun düzenli süreçlerine müdahale etmektedir. Araştırmacılar BPA'yı; çocuklarda Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD), kaygı ve melankoli gibi davranış ve öğrenme bozuklukları dahil olmak üzere sağlık ve gelişimsel sorunlarla ilişkilendirmiştir. Bisfenol A'ya maruz kalma sonrasında kızlarda erken ergenlik, diyabet, obezite ve kalp hastalığı gibi sorunlara sebebiyet verdiği gibi, bebekler ve çocukların vücutları çok hızlı büyüyüp değiştiği için BPA'ya maruz kalma nedeniyle ciddi hasarlara neden olabilmektedir (Carwile et al., 2009).

Plastik kaplı yiyecek ve içecek kutularından ve gündelik olarak sürekli tüketilen diğer birçok kaynaktan maruz kalınan bu bileşenin 15,101). östrojenik etkileri (86,117) ve hayvan modellerinde yapılan incelemeler neticesinde kilo alımı, ergenlik, erkek ve dişi üreme sistemi anormallikleri ve meme bezi üzerindeki etkiler belgelenmiştir (Maffini et al., 2006). İnsanlarda idrar BPA seviyeleri milyarda bir (ng/ml) cinsinden birçok çalışmada kanıtlanmıştır; büyük bir çalışma, test edilen idrar örneklerinin %95'inin milyarda bir (ng/ml) cinsinden BPA düzeyleri içerdiğini ortaya çıkarmıştır (Calafat et al., 2005).

Bisfenol A'nın meme kanseri üzerindeki etkileri şu şekildedir:

BPA'nın vücuttan hızlı bir şekilde temizlenmesine rağmen, yapılan çalışmalarda hamile kadınların kan ve idrar örneklerinde; anne sütünde, amniyotik sıvıda, plasental dokuda, doğumda göbek kordonu kanında ve prematüre bebeklerin idrarında bulunmuştur. BPA'yı olumsuz sağlık etkileriyle ilişkilendiren artan kanıtlar göz önüne alındığında, bu oldukça endişe vericidir (Calafat et al., 2009).

Kemirgenler üzerinde yapılan bir dizi çalışma, doğum öncesi BPA maruziyetinin meme dokusunun gelişimindeki anormalliklerle ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu değişiklikler, hamilelik boyunca fark edilmiştir ve yetişkinlik boyunca devam etmiştir (Perrot-Applanat et al., 2018).

Hem sıçan hem de fare modellerinin kullanıldığı birçok çalışma, gebelik sırasında veya doğum zamanı civarında günlük ortamlarda ölçülenlere eşit BPA dozlarına kısa süreli maruz kalmanın bile meme dokusu yapısında daha sonra tümör gelişimini öngören değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Muñoz-de-Toro et al., 2005).

Sıçanların doğum öncesi BPA'ya maruz kalması, kanser öncesi lezyonlarda ve anormal hücre gruplarında artışa ve yetişkinlerin bilinen kanserojenlerin eşik altı dozlarına maruz

kalmasını takiben meme tümörlerinin sayısında artışa neden olmuştur. Daha sonraki araştırmalar, BPA'nın, bilinen kanserojenler içermeyen, tek başına meme kanseri oluşumunu hızlandırdığını göstermiştir (Acevedo et al., 2013).

Bazı çalışmalar BPA'nın gebelik ile doğum arasındaki süre boyunca bazı hücrelerdeki proteinlerin ekspresyonunu ve kompozisyonunu değiştirebileceğini ve bunun da meme bezindeki genlerin ekspresyonunu etkileyebileceğini keşfetmiştir. Araştırmalar, bebekken BPA'ya maruz kalan farelerin, ergenlik dönemine geldiğinde meme bezlerinin progesteron ve östrojen hormonlarına daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Ayyanan et al., 2011).

Yenidoğan döneminde BPA'ya maruz kalmanın uzun vadeli etkilerinden bazıları doza bağlı olabilir; düşük ve yüksek doz maruziyetler, meme bezi hücrelerindeki gen ifadesinde farklı zamanlama ve değişiklik profillerine neden olmaktadır. Daha yüksek dozlar, olgun yetişkin meme dokularında daha fazla gecikmeli etkiye sebep olmuştur ve gen ekspresyonunu değiştirmiştir. Bu gelişmeler ışığında yapılan bir araştırma, düşük doz maruz kalmanın, üreme olgunluğuna kadar geçen sürede sıçan meme bezleri üzerindeki en büyük etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Moral et al., 2008).

Farelerin doğum öncesi BPA'ya maruz kalması, genellikle gelişmekte olan kanser hücrelerini hedef alan bağışıklık tepkilerini azaltabilir. Normal ve kanserli insanların meme hücrelerinde düşük seviyelerde BPA'ya maruz kalma; hücre ölümü, hücre oluşumunda hızlı artış ve kanser oluşumunun başlaması dahil olmak üzere değişen gen ifadesine yol açmıştır (Xu et al., 2017). BPA varlığında, meme kanseri teşhisi konan kadınların kanserli olmayan bireylerin memesinden alınan hücrelerde oldukça agresif tümörler geliştiği saptanmıştır (Dairkee et al., 2008).

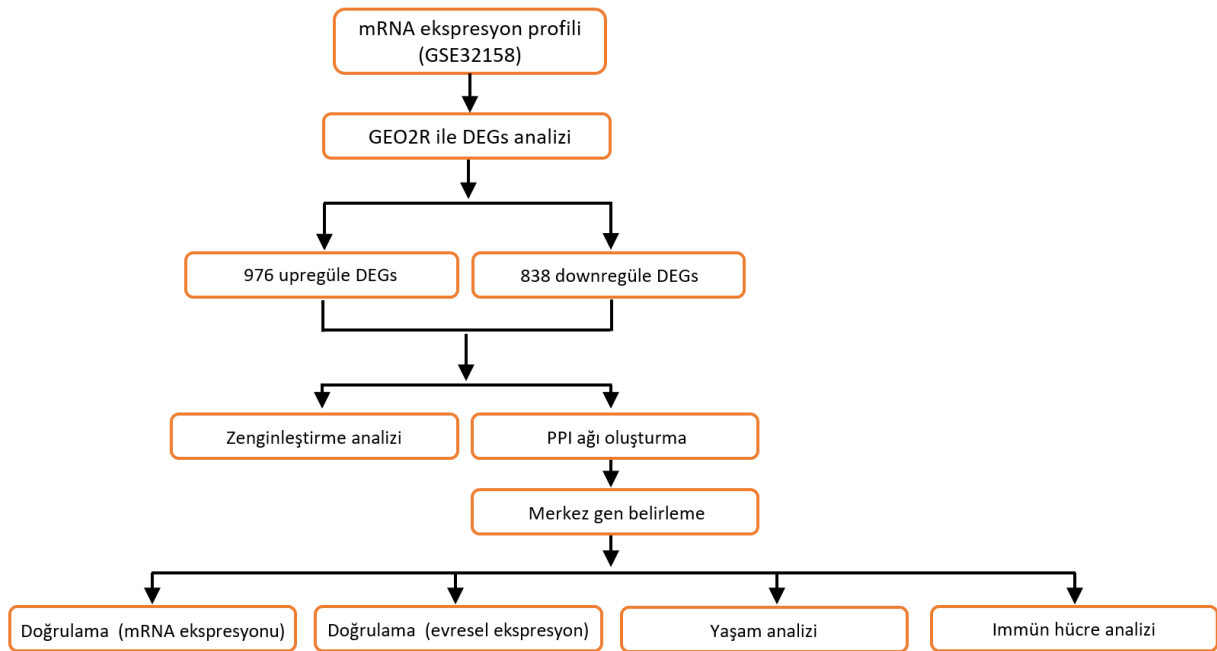
Üçlü negatif meme kanseri gelişimiyle bağlantılı farklılaşmamış hücrelerin nakledildiği yetişkin farelerde, düşük dozda BPA uygulanması, belirgin şekilde daha büyük ve daha hızlı gelişen meme tümörleriyle sonuçlanmıştır (Xu et al., 2017).

In vitro testler, BPA'nın yaygın kemoterapötik ilaçların (sisplatin, doksirubisin ve vinblastin) insan meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını önleme yeteneğini azalttığını göstermiştir (LaPensee et al., 2010).

MATERYAL ve METOT

Transkriptomik Verilerin Toplanması

Çalışmada kullanılan ve mikroarray çalışması sonucu elde edilen mRNA profilleri National Center for Biotechnology Information; Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI)'nde yer alan The Gene Expression Omnibus (GEO) (Barrett et al., 2013) modülünden taranarak elde edilmiştir. Bu çalışmada insan>meme kanseri>mRNA ekspresyon array>bisfenol A terimleri kullanılarak bulunan veri setleri analiz edilmiştir. Tespit edilen veri seti (GSE32158) iki hafta boyunca 10 µM BPA'ya maruz bırakılan MCF-10F hücrelerini ve herhangi bir deneysel uygulamaya tabi tutulmayan kontrol grubu hücrelerini içermektedir. Bu çalışmada kullanılan metodolojinin şematik gösterimi Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Çalışmada takip edilen iş akışı

Verilerin Ön İşlenmesi, Analizi ve DEG Tanımlaması

BPA'ya maruz kalan uygulama hücreleri ve kontrol grubu hücreler arasındaki farklı şekilde ifade edilen genlerin (differentially expressed genes; DEGs) ön işleme aşamaları GEO modülünde yer alan GEO2R web aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar arasından logaritmik ifade değişikliği 2'den fazla ($|\log FC|$ (log-fold change) > 2) ve önem değeri (p) 0.05'ten düşük olanlar seçilmiştir.

Gen Ontoloji ve Yolak Zenginleştirme Analizleri

Önceki aşamalarda belirlenen DEG'lerin (ilk 50) biyolojik ve fonksiyonel tanımlamalarının yapılarak ilişki düzeylerinin daha iyi anlaşılması için zenginleştirme analizleri yapılmıştır. Bu amaçla The Database for Annotation, Visualization, and Integrated

Discovery (DAVID) (Huang da et al., 2009) online veri tabanı kullanılmıştır. Bu süreçte ifade değişikliği önemli ölçüde farklılık gösteren genler ontolojik (GO) olarak Biyolojik Prosesler (BP), Moleküler Fonksiyonlar (MF), Hücresel Bileşenler (CC) olarak kümelendirilmiştir. GO analizine ek olarak genler Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) (Kanehisa & Goto, 2000) yolları açısından da değerlendirilmiştir.

Protein-Protein Etkileşimi (PPI) Ağ Analizi

DEG'ler arasındaki ifade değişikliği ortaklığının ilişkisinin belirlenmesi için öncelikle The Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING) (Szklarczyk et al., 2015) veri tabanı kullanılarak ön haritalama yapılmıştır. Bu aşamada güven puanı eşik değeri 0,7 olarak seçilmiştir. Daha sonra merkezi genlerin tanımlanması için Cytoscape (Shannon et al., 2003) paket programında bulunan cytoHubba (Chin et al., 2014) eklentisi kullanılmıştır. cytoHubba'da bulunan ve merkez genlerin belirlenmesinde sıklıkla tercih edilen beş öne çıkan hesaplama algoritması (Maximal Clique Centrality (MCC), Maximum Neighborhood Component (MNC), Degree, Eccentricity, Closeness) kullanılmıştır. Bu analiz sonucunda bulunan gen sayısını azaltmak için beş algorithmada da temsil edilen ilk 15 gen seçilmiş ve tüm algorithmalarda da bulunan örtüşen genler merkez (hub) genler olarak seçilmiştir.

Elde Edilen Sonuçların *In Silico* Doğrulanması

Önceki analizler sonucu tespit edilen genlerin meme invaziv karsinomunda (breast invasive carcinoma; BRCA) ve normal dokular arasındaki mRNA ifade değişiklikleri farklı veri tabanları ve online araçlar kullanılarak doğrulanmıştır. Bulunan hub genlerinin meme kanseri teşhisi konulan hastalarda ve sağlıklı bireylerdeki kümülatif mRNA ifade düzeyleri öncelikle Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2 (GEPIA2) (Tang et al., 2019) platformu kullanılarak analiz edilmiştir. Meme kanseri hastalarının klinik evreleri ile hub genlerin mRNA ifadelerinin korelasyonunun doğrulanması ise The University of Alabama at Birmingham CANcer data analysis Portal (UALCAN) web portalı (Chandrashekar et al., 2017) kullanılarak yapılmıştır. Belirlenen genlerin meme kanserli bireyler üzerindeki prognostik etkisini değerlendirmek için Kaplan–Meier platformu (www.kmplot.com) kullanılarak genel sağ kalım analizi yapılmıştır. Tespit edilen hub genlerinin meme kanserindeki ifade korelasyonları ile bağışıklık hücrelerinin tümör sızma (infiltration) seviyeleri Tumor Immune Estimation Resource (TIMER2) veri tabanı (Li et al., 2020) kullanılarak tespit edilmiştir. Son olarak tanımlanan hub genler ile etkileşime giren toksik bileşenler arasında BPA'nın olup olmadığının tespiti ise Comparative Toxicogenomics Database (CTD) veri tabanı (Davis et al., 2023) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ARAŞTIRMA BULGULARI

Farklı Şekilde İfade Edilen Genler

GSE32158 veri setinin belirlenen eşik değerlerine göre ($|\log FC| > 2$ ve $p < 0.05$) analizi sonucunda 10 μ M BPA'ya maruz bırakılan MCF-10F hücreleri ile herhangi bir uygulama yapılmayan kontrol grubu MCF-10F hücreleri arasında toplam 1814 DEG (976 yukarı regüle edilmiş ve 838 aşağı regüle edilmiş) olduğu belirlenmiştir.

Gen Ontolojisi ve Yolak Zenginleştirme Analizi Sonuçları

Gen ontolojileri analizi sonucunda ifadesi önemli derecede artan genlerin hücre proliferasyonu, hücre yüzeyi ve DNA helikaz aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli GO terimleri açısından önemli olduğu tespit edilmiştir. mRNA ifadesi önemli ölçüde azalan genlerin ise taşıma, oksidasyon-redüksiyon süreçleri ve sitokin reseptör aktivitesinde önemli ölçüde zenginleştiği sonucuna ulaşılmıştır. Yolak zenginleştirme sonuçları incelendiğinde ifadesi önemli derecede artan genlerin ECM-reseptör etkileşimi ile, ifadesi önemli ölçüde azalan genlerin ise tamamlayıcı ve pıhtılaşma basamaklarında ön plana çıktığı tespit edilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Yukarı regüle edilmiş DEG'ler için GO ve KEGG yolları zenginleştirme analizi

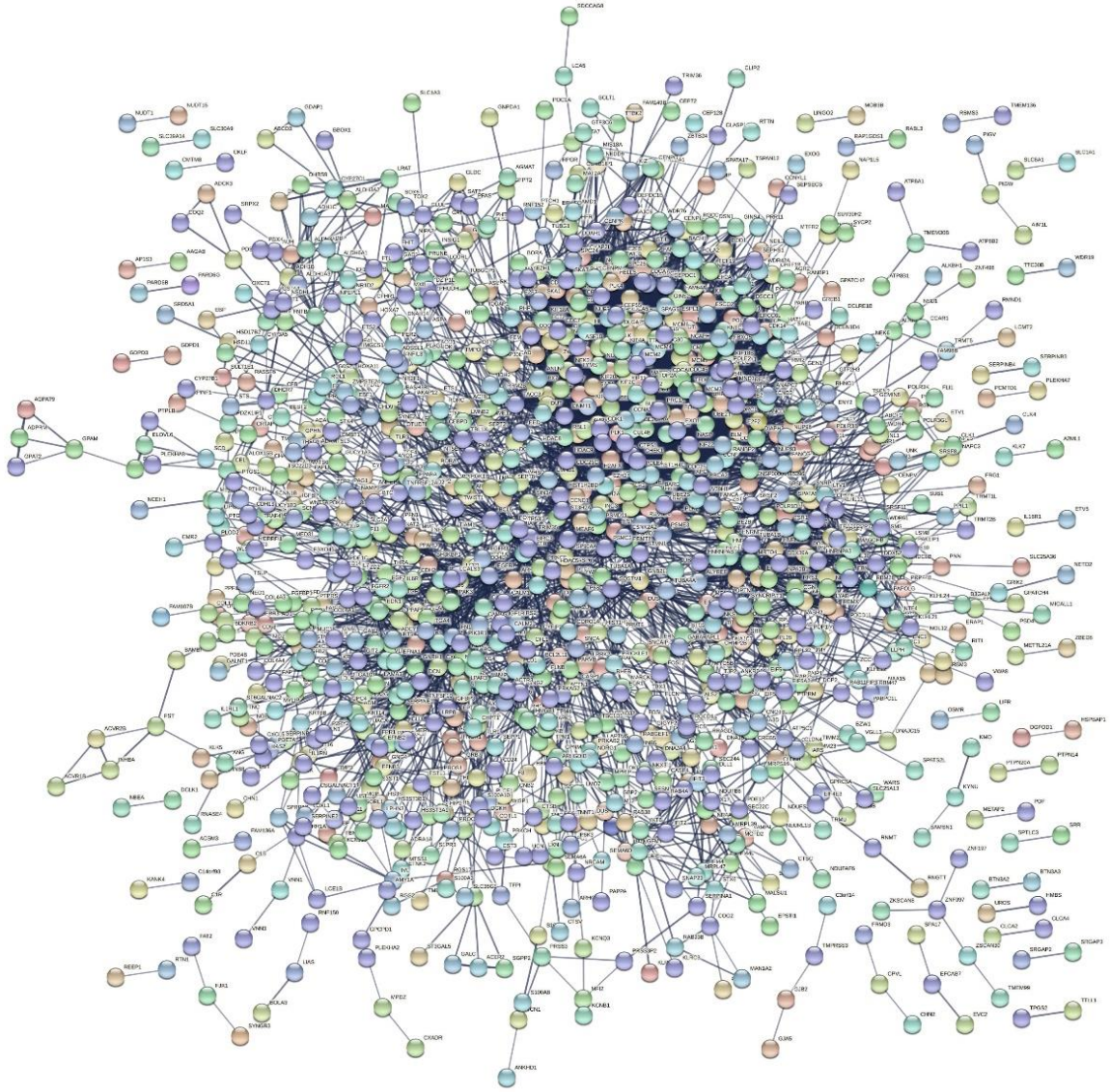
Kategori	GO Terimi	p değeri	Genler
BP	GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	1,10E-03	<i>FGFBP1, TNC, LAMC2, SOX9, THBS1, PTHLH, CXCL5</i>
BP	GO:0008544~epidermis development	1,30E-03	<i>KRT14, LAMC2, CST6, PTHLH</i>
BP	GO:0000281~mitotic cytokinesis	2,50E-03	<i>KIF23, CEP55, ZNF365</i>
BP	GO:0030198~extracellular matrix organization	1,40E-02	<i>TNC, LAMC2, SOX9, THBS1</i>
BP	GO:0008608~attachment of spindle microtubules to kinetochore	2,30E-02	<i>KNL1, NDC80</i>
BP	GO:0007267~cell-cell signaling	2,70E-02	<i>FGFBP1, INHBA, PTHLH, CXCL5</i>
BP	GO:0000082~G1/S transition of mitotic cell cycle	2,80E-02	<i>RRM2, MCM10, INHBA</i>
BP	GO:0007062~sister chromatid cohesion	2,90E-02	<i>KNL1, NDC80, ZWINT</i>
BP	GO:0071397~cellular response to cholesterol	3,00E-02	<i>INHBA, LRP8</i>
BP	GO:0006271~DNA strand elongation involved in DNA replication	3,80E-02	<i>GINS1, GINS2</i>
BP	GO:0032270~positive regulation of cellular protein metabolic process	3,80E-02	<i>UHRF1, INHBA</i>
BP	GO:0042493~response to drug	4,30E-02	<i>INHBA, THBS1, LRP8, DUSP6</i>
CC	GO:0005615~extracellular space	4,30E-03	<i>FGFBP1, TCN1, LIPG, TNC, LAMC2, THBS1, CST6, F3, PTHLH, CXCL5</i>
CC	GO:0000811~GINS complex	7,20E-03	<i>GINS1, GINS2</i>
CC	GO:0005576~extracellular region	1,30E-02	<i>FGFBP1, TCN1, LIPG, TNC, LAMC2, INHBA, THBS1, LRP8, PTHLH, CXCL5</i>
CC	GO:0031298~replication fork protection complex	1,70E-02	<i>GINS2, MCM10</i>
CC	GO:0000777~condensed chromosome kinetochore	1,90E-02	<i>KNL1, NDC80, ZWINT</i>
CC	GO:0031012~extracellular matrix	3,40E-02	<i>TNC, THBS1, EDIL3, F3</i>
CC	GO:0009986~cell surface	4,10E-02	<i>FGFBP1, LIPG, THBS1, F3, PROM2</i>
MF	GO:0008201~heparin binding	7,30E-03	<i>FGFBP1, LIPG, LAMC2, THBS1</i>
MF	GO:0043138~3'-5' DNA helicase activity	1,70E-02	<i>GINS1, GINS2</i>
MF	GO:0005200~structural constituent of cytoskeleton	3,10E-02	<i>KRT14, NDC80, KRT6B</i>
KEGG	hsa04512:ECM-receptor interaction	8,1E-03	<i>TNC, LAMC2, THBS1</i>
KEGG	hsa04510:Focal adhesion	4,1E-03	<i>TNC, LAMC2, THBS1</i>

Tablo 2. Aşağı regüle edilmiş DEG'ler için GO ve KEGG yolları zenginleştirme analizi

Kategori	GO Terimi	p değeri	Genler
BP	GO:0006956~complement activation	1,70E-02	<i>C1S, C1R, CFB</i>
BP	GO:0043030~regulation of macrophage activation	2,00E-02	<i>RORA, SLC7A2</i>
BP	GO:0006809~nitric oxide biosynthetic process	2,90E-02	<i>RORA, SLC7A2</i>
BP	GO:0016601~Rac protein signal transduction	4,20E-02	<i>CDH13, RHOU</i>
BP	GO:0006810~transport	4,40E-02	<i>CLCA2, LAPTM5, ABCG1, SLC7A2</i>
BP	GO:0055114~oxidation-reduction process	4,40E-02	<i>SDR16C5, DHRS9, MAOA, HSD17B2, CYP4B1</i>
BP	GO:0010906~regulation of glucose metabolic process	4,90E-02	<i>PKD4, RORA</i>
CC	GO:0005886~plasma membrane	7,70E-03	<i>KLRC2, PLCL1, FHL1, CXCR4, SLC7A2, GHR, IL1RL1, CLEC2B, GPNMB, BASP1, CLCA2, CDH13, RHOU, IL6R, GPM6B, ABCG1, CFB</i>
CC	GO:0005887~integral component of plasma membrane	9,10E-03	<i>GHR, CLEC2B, GPNMB, KLRC2, CLCA2, LAPTM5, GPR137B, ABCG1, SLC7A2</i>
CC	GO:0005789~endoplasmic reticulum membrane	3,60E-02	<i>SDR16C5, RTN1, DHRS9, HSD17B2, CYP4B1, ABCG1</i>
CC	GO:0072562~blood microparticle	4,20E-02	<i>C1S, C1R, CFB</i>
MF	GO:0004896~cytokine receptor activity	2,70E-03	<i>GHR, IL1RL1, IL6R</i>
MF	GO:0030246~carbohydrate binding	8,30E-03	<i>CLEC2B, KLRC2, GALNT15, CHI3L1</i>
MF	GO:0047035~testosterone dehydrogenase (NAD ⁺) activity	1,50E-02	<i>DHRS9, HSD17B2</i>
MF	GO:0004745~retinol dehydrogenase activity	3,80E-02	<i>SDR16C5, DHRS9</i>
KEGG	hsa00830:Retinol metabolism	1,30E-02	<i>SDR16C5, DHRS9, ADH1B</i>
KEGG	hsa04610:Complement and coagulation cascades	1,50E-02	<i>C1S, C1R, CFB</i>

PPI Ağı ve Merkez Genlerinin Tanımlanması

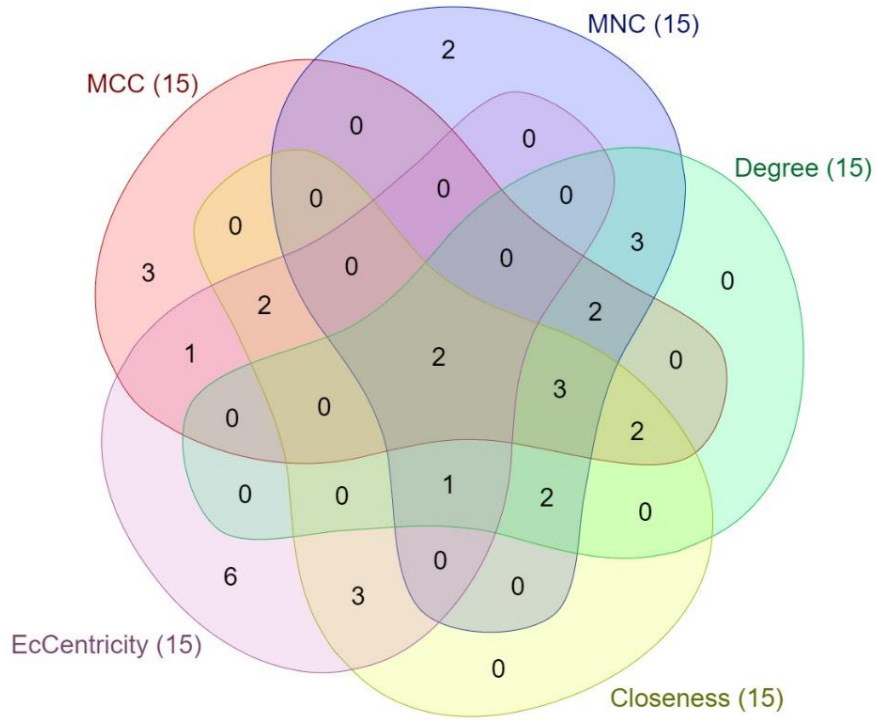
STRING veritabanı kullanılarak oluşturulan PPI ağının (Şekil 2) ileri analizi Cytoscape programı aracılığıyla yapılmıştır. Daha sonra ağ özellikleri, Cytoscape'in Cytohubba eklentisinin MCC, MNC, Degree, EcCentricity ve Closeness algoritmaları ile analiz edildi. Bu beş algoritmada en yüksek puanı alan ilk 15 genin kesişimi olan genler Venn diyagramı aracılığıyla belirlendi. Son olarak Cyclin A2 (*CCNA2*) ve Cyclin B1 (*CCNB1*), merkez genler olarak tanımlandı (Tablo 3 ve Şekil 2).



Şekil 2. STRING ile oluşturulan DEG'lerin PPI ağı. PPI: protein-protein etkileşimi, DEGs: Diferansiyel olarak eksprese edilen genler

Tablo 3. Beş farklı cytoHubba hesaplama algoritmasına göre sıralanan ilk 15 gen. Kesişme genleri kalın harflerle vurgulanmıştır. MCC: Maksimum halka merkeziliği; MNC: Maksimum komşuluk bileşeni; Derece: Düğüm bağlantı derecesi, Yakınlık: Düğüm bağlantı yakınlığı, Dışmerkezlilik: Düğüm merkeziliği.

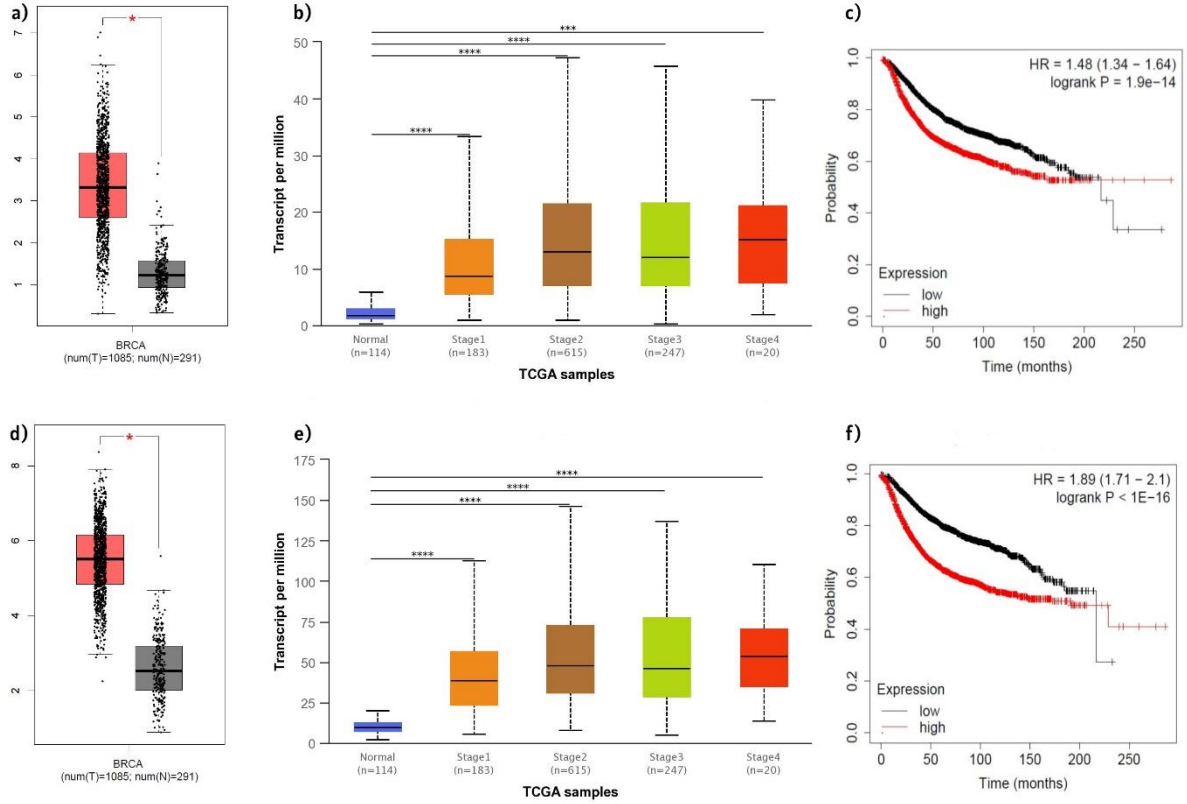
Genler	MCC skoru	Genler	MNC skoru	Genler	Degree skoru	Genler	EcCentricity skoru	Genler	Closeness skoru
CCNB1	9,22E+28	<i>CDK1</i>	181.0	<i>CDK1</i>	181.0	<i>EGFR</i>	0.15373	<i>CDK1</i>	516.93
CCNA2	9,22E+28	CCNB1	155.0	CCNB1	156.0	CCNB1	0.13177	CCNB1	491.55
<i>AURKB</i>	9,22E+28	CCNA2	154.0	CCNA2	154.0	CCNA2	0.13177	CCNA2	489.26
<i>BUB1</i>	9,22E+28	<i>BUB1</i>	149.0	<i>BUB1</i>	149.0	<i>BIRC5</i>	0.13177	<i>AURKB</i>	476.64
<i>PLK1</i>	9,22E+28	<i>BUB1B</i>	143.0	<i>NCAPG</i>	144.0	<i>CHEK1</i>	0.13177	<i>HSP90AA1</i>	473.56
<i>BUB1B</i>	9,22E+28	<i>AURKB</i>	142.0	<i>BUB1B</i>	143.0	<i>TYMS</i>	0.13177	<i>BUB1</i>	473.41
<i>CHEK1</i>	9,22E+28	<i>NCAPG</i>	142.0	<i>AURKB</i>	143.0	<i>BRCA1</i>	0.13177	<i>EGFR</i>	471.33
<i>AURKA</i>	9,22E+28	<i>TOP2A</i>	140.0	<i>KIF11</i>	142.0	<i>CDC25C</i>	0.13177	<i>ACTB</i>	470.02
<i>TOP2A</i>	9,22E+28	<i>KIF11</i>	140.0	<i>TOP2A</i>	140.0	<i>ACTB</i>	0.13177	<i>PLK1</i>	469.49
<i>BRCA1</i>	9,22E+28	<i>CCNB2</i>	136.0	<i>CCNB2</i>	136.0	<i>HSP90AA1</i>	0.13177	<i>BUB1B</i>	468.55
<i>CCNB2</i>	9,22E+28	<i>MAD2L1</i>	131.0	<i>MAD2L1</i>	131.0	<i>CCND1</i>	0.13177	<i>CHEK1</i>	467.38
<i>NCAPG</i>	9,22E+28	<i>CDC20</i>	129.0	<i>CDC20</i>	129.0	<i>PIK3R1</i>	0.13177	<i>AURKA</i>	467.30
<i>RRM2</i>	9,22E+28	<i>NDC80</i>	126.0	<i>NDC80</i>	126.0	<i>H2AFX</i>	0.13177	<i>TOP2A</i>	464.78
<i>KIF11</i>	9,22E+28	<i>TTK</i>	124.0	<i>PLK1</i>	125.0	<i>FN1</i>	0.13177	<i>BRCA1</i>	463.13
<i>MAD2L1</i>	9,22E+28	<i>ASPM</i>	123.0	<i>AURKA</i>	125.0	<i>H2AFV</i>	0.13177	<i>CCNB2</i>	462.39



Şekil 3. Beş algoritma kullanılarak elde edilen kesişen genlerin Venn diyagramı. MCC: Maksimum halka merkeziliği; MNC: Maksimum komşuluk bileşeni; Degree: Düğüm bağlantı derecesi, Closeness: Düğüm bağlantı yakınlığı, Eccentricity: Düğüm merkeziliği.

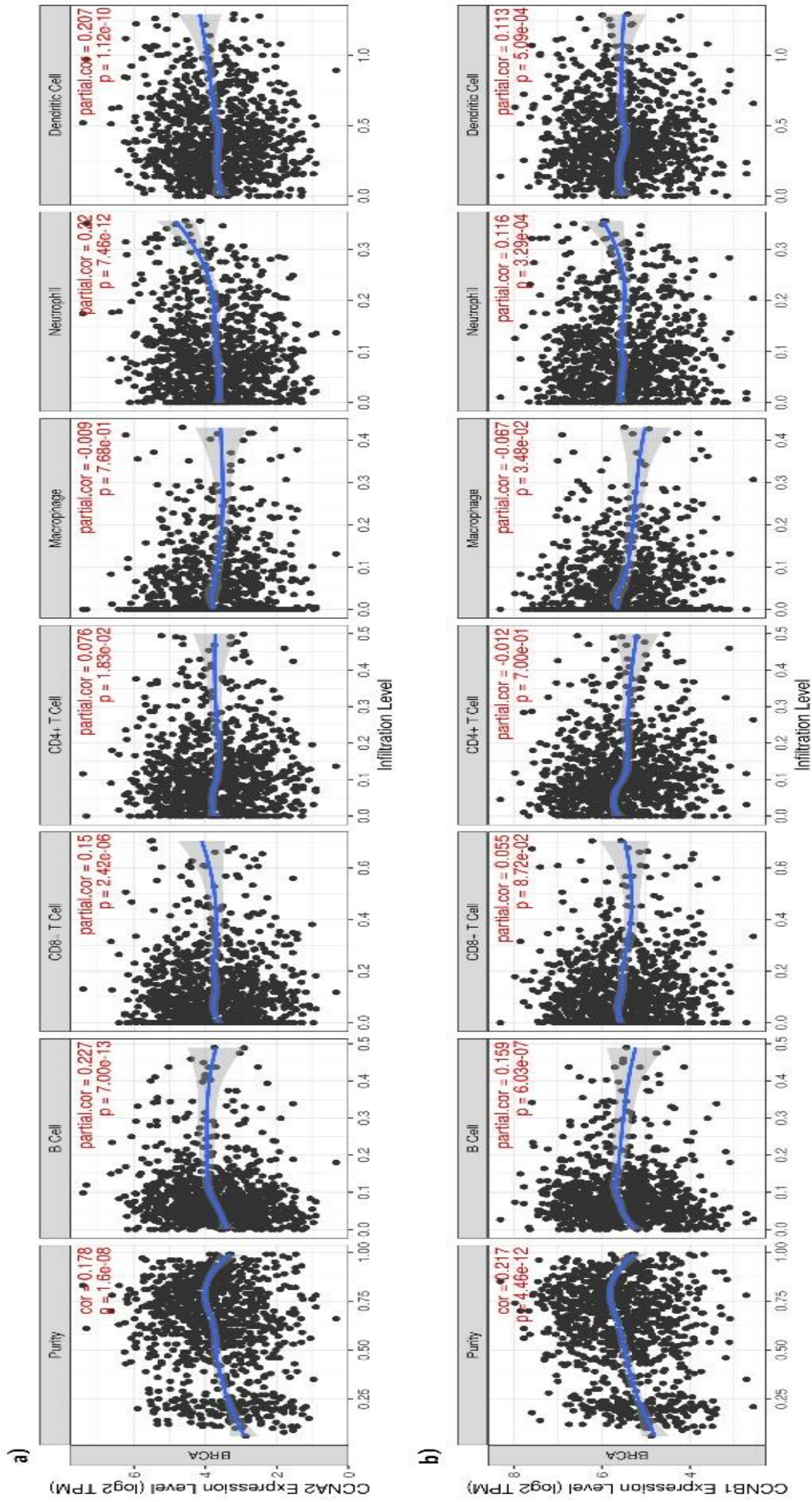
Belirlenen Hub Genlerinin Doğrulanması

Hub gen olarak belirlenen 2 genin (*CCNA2* ve *CCNB1*) öncelikle GEPIA2 veri tabanı kullanılarak kanserli dokular ile sağlıklı dokular arasındaki ifade seviyeleri karşılaştırılarak doğrulanmıştır. Söz konusu genlerin tümörlü dokulardaki ifadelerinin sağlıklı dokulara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4a ve 4d). Daha sonra ise *CCNA2* ve *CCNB1* genlerinin meme kanseri tümörlerinde farklı tümör evrelerindeki ifade değişiklikleri UALCAN veri tabanı kullanılarak tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre *CCNA2* ve *CCNB1* genlerinin göreceli mRNA ifadelerinin tümör evresine bağlı olarak daha arttığı tespit edilmiştir (Şekil 4b ve 4e). Bu iki hub geninin meme kanserindeki prognostik kapasiteleri ve klinik önemleri Kaplan-Meier plotter ile oluşturulan genel sağkalım (OS) analizi ile belirlenmiştir. Sonuçlar yüksek *CCNA2* (HR 1.48 [1.34–1.64], $p=1.9e-14$) ve *CCNB1* (HR 1.89 [1.71–2.1], $p<1e-16$) ifadesinin meme kanseri teşhisi konulan hastalarda daha kötü bir sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 4c ve 4f).



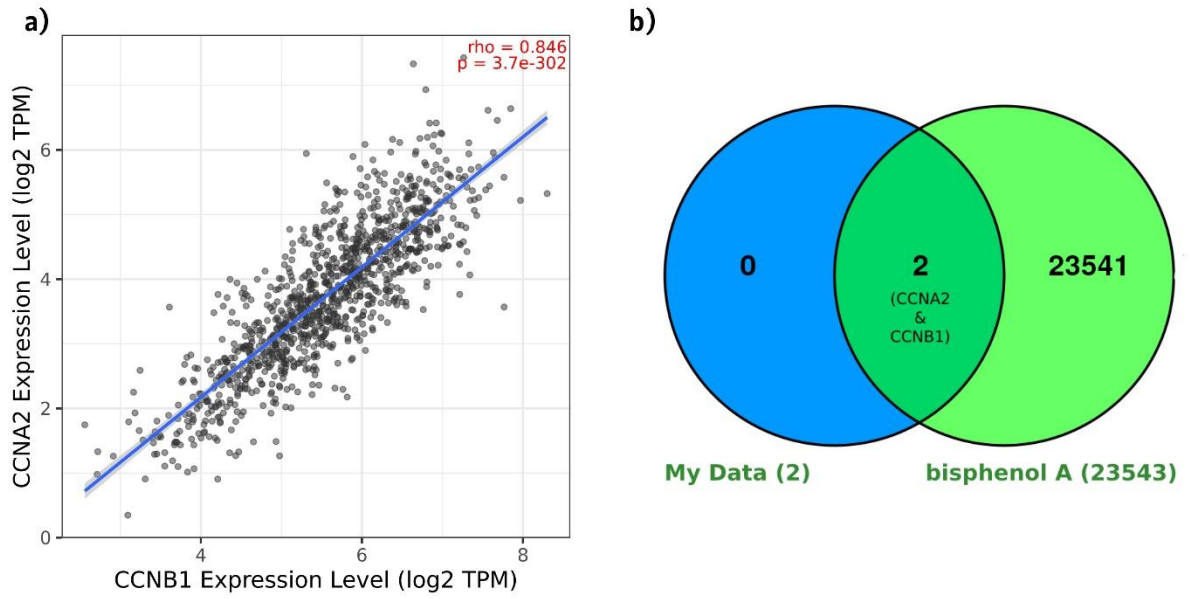
Şekil 4. Hub genlerinin ekspresyon doğrulaması ve analizi. GEPIA veritabanındaki meme kanserinde *CCNA2* (a) ve *CCNB1* (d) genlerinin mRNA ifade profilleri (Kutu grafiğinin üstündeki kırmızı yıldız işareti istatistiksel olarak anlamlı farkı gösterir). Kırmızı çubuklar tümör örneklerini, gri çubuklar ise normal örnekleri temsil eder. Farklı kanser evrelerine sahip meme kanseri hastalarında hub genlerinin mRNA ifadesi (b-e). p değerleri < *0,05, **0,01, ***0,001, ****0,0001. BRCA'lı hastalarda merkez genlerinin genel sağkalım (OS) analizi (c-f).

TIMER, çeşitli kanser türlerinde Tümöre İnfiltr Olan Bağışıklık Hücrelerinin (TIIC'ler) kapsamlı analizine yönelik bir web sunucusudur. TIMER'ın gen modülü kullanılarak meme kanserinde hub gen ekspresyonunun immün infiltrasyon düzeyi ile korelasyonu tespit edilmiştir. Sonuçlar, *CCNA2* ekspresyonu ile saflık, B hücreleri, CD8+ T hücreleri, CD4+ T hücreleri, nötrofiller ve dendritik hücrelerin infiltrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterdi (Şekil 4a). Ek olarak, *CCNB1* ekspresyonu ile saflık, B hücreleri ve nötrofillerin infiltrasyonu arasında pozitif bir korelasyon vardı (Şekil 4b).



Şekil 5. CCNA2 (a) ve CCNB1 (b) ekspresyonu ile tümöre sıızan bağışıklık hücrelerinin bolluğu arasındaki korelasyon.

Bu bulgular açıkça *CCNA2* ve *CCNB1*'in meme kanserli hastalarda immün hücre infiltrasyonunda kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Benzer ifade modellerine sahip genlerin birlikte düzenlendiği veya işlevsel olarak ilişkili olduğu bilinmektedir (Kustatscher et al., 2017). Bu nedenle meme kanserinde hub genlerinin mRNA ekspresyon korelasyonunu belirlemek için TIMER'ın korelasyon modülü kullanıldı. Sonuç olarak BRCA'da *CCNA2* ve *CCNB1* ekspresyonlarının birbirleriyle yüksek düzeyde korele olduğu görüldü (Şekil 5a). Son olarak, göbek genlerinin BPA'ya yanıt olarak düzenlenen genler arasında olup olmadığını belirlemek için CTD analiz aracı MyGeneVenn kullanıldı. Bu çalışmadaki CTD ve hub genleri tarafından küratörlüğünü yapılan bir dizi genin kesişme analizi, *CCNA2* ve *CCNB1*'in BPA tarafından hedefleneceğinin tahmin edildiğini gösterdi (Şekil 5b).



Şekil 6. Meme invazif karsinomu olan hastalarda *CCNA2* ve *CCNB1*'in mRNA ekspresyonunun korelasyonu (a). BPA'ya yanıt olarak karşılaştırmalı toksikogenomik analiz ve hedef doğrulama (b).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çoklu gene bağlı (polijenik) hastalıkların karmaşık moleküler mekanizmaları söz konusu sağlık sorunlarının altında yatan esas faktörlerin tespiti oldukça zor olmaktadır (Ceylan et al., 2019; Ritchie et al., 2021). Bu nedenle son yıllarda omik teknolojilerinde gerçekleşen gelişmeler söz konusu hastalıkların patolojilerinin açıklığa kavuşturulması, tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine oldukça yardımcı olabilmektedir (Ceylan, 2022). Biyoinformatik temelli transkriptomik veri analizi yaklaşımı bu amaç için kullanılan güncel bir yaklaşım olmanın yanı sıra polijenik bir hastalıkla ilgili moleküler mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabilmektedir (Ceylan, 2021). Bu tez çalışması kapsamında BPA maruziyeti uygulanan insan meme epitel hücreleri (MCF-10) ile uygulama yapılmayan hücreler kullanılarak üretilen transkriptom verilerinin analiz edilmesi yolu ile BPA'dan etkilenen ve aynı zamanda kanser oluşumunda rol alan genlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda meme kanseri gelişiminde rol alan iki önemli genin (*CCNA2* ve *CCNB1*) BPA ile indüklendiği tespit edilmiştir.

Hücre döngüsünün, tümör gelişimi ve anormal hücre çoğalması gibi hücre sağlığı açısından önemli sorunlara yol açabileceği için oldukça sıkı düzenlenen önemli bir operasyon olduğu bilinmektedir (Pekarek et al., 2023). Nitekim yapılan birçok farklı çalışma hücre döngüsünün ve bu döngüyü kontrol eden faktörlerdeki düzensizliklerin birçok kanser türünde gözlemlendiğini göstermiştir (Garcia-Gutierrez et al., 2019). Siklinler ve sikline bağımlı kinazlar (CDKs), iç ve dış uyaranlara karşı cevap oluşturarak hücre döngüsünün önemli kritik noktalarını düzenleyen serin/treonin kinaz grubu proteinlerdir (Niu et al., 2019). Bu yüzden CDK ilişkili/aracılı yollardaki anomali ve düzensizlikler kanserlerin karakteristiği olmakla birlikte kanserleşmeyi tetikleyen olaylar zincirini başlatabilmektedir (Ding et al., 2020). İnsanlarda *CCNA2* geni tarafından kodlanan siklinA2, görevi itibarıyla neredeyse tüm dokularda ifade edilen bir tür siklin proteindir (Zhang et al., 2023). Mevcut bulgular *CCNA2*'nin özellikle kanserli dokularda aşırı derecede ifade edildiğini ve bu ifade fazlalığının da kanserli hastalarda kötü bir prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (Dong et al., 2019). Siklin B1 ise *CCNB1* geni tarafından kodlanan bir proteindir. Anormal siklin B1 seviyelerinin de yine kontrolsüz hücre döngüsü ile ilişkili olduğu farklı kanser türleri ile yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (Zuryn et al., 2019). Mevcut literatür bulguları ışığında özellikle meme kanserinde söz konusu hücre döngüsü düzenleyicilerinin hedeflenmesi tümör gelişiminin geciktirilmesinin yanı sıra kanser terapilerindeki başarının da artırılması adına ideal bir yaklaşım olarak benimsenmektedir.

Bilindiği üzere endokrin bozucu kimyasallar (Endocrine-Disrupting Chemicals; EDCs), esasen östrojen reseptörleri (ERs) ile etkileşim göstererek östrojen ilişkili hücrel tepkileri tetiklemekte ve bu sayede hedef dokudaki gen ifade profilinin yeniden şekillendirilmesine yol açabilmektedir (Bondar et al., 2009). Polikarbonat temelli plastik üretiminde yaygın bir şekilde kullanılan BPA'nın meme kanseri ile ilişkisi, etkilediği mekanizma ve faktörler kalp hastalıkları ve diyabete nazaran tam olarak aydınlatılamamıştır. EDC'ler arasında yer alan ve ER'lerle benzer yapısal özelliklere sahip olan BPA, östrojenik doğası nedeniyle birçok hücrel fonksiyonu etkileyerek insan sağlığı üzerinde birçok olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (Almeida et al., 2018). BPA ile ilişkili birçok çalışma, endokrin bozucu tabiatı nedeniyle BPA'nın diyabet (Hwang et al., 2018), obezite (Hong et al., 2023), kısırlık (Yadav et al., 2023) ve kanser (L. Li et al., 2023) gibi bulaşıcı olmayan hastalığa neden olabileceğini kanıtlamıştır. Kanser açısından değerlendirildiğinde BPA'nın östrojenle ilişkili kanser türlerinde kanser hücrelerinin ortaya çıkmasında ve bu hücrelerin gelişimine aracılık ettiği öne sürülmektedir (Ogawa et al., 2023). Olağan ER sinyalleşmesinin sağlıklı meme dokusu farklılaşması ve gelişmesi gibi olumlu fonksiyonları desteklemesinin yanında anormal ER aktivitesinin ise meme dokusunda tümör oluşumunu tetiklediği ve hızlandırdığı kanıtlanmıştır (Xue et al., 2019). ER-alfa (α) ve ER-beta (β) BPA tarafından birincil olarak hedeflenen iki önemli östrojen reseptör grubudur (C. Li et al., 2023). Javan ve ark. (JavanMoghadam et al., 2016) tarafından yapılan çalışmada ER α 'nın hücre döngüsünde S ve G2/M fazlarını düzenleyerek meme kanserinde hücre çoğalmasının düzenlediği bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise BPA'nın agonistik ER α aktivitesi nedeniyle östrojen cevap elemanı (estrogen response elements; EREs) promotörünü uyararak ER'ye bağlı kanser gelişimini tetiklediği gösterilmiştir (Tillett, 2009). Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında ER sinyalizasyonunun yanı sıra hücre döngüsü kontrolünün meme kanseri gelişiminde BPA tarafından oluşturulan temel biyolojik ve senkronize etkiler olduğu anlaşılabilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, BPA'nın, çok düşük konsantrasyonlarda bile, ER sinyal yollarını ve kanser hücresi proliferasyonunu teşvik eden hücre döngüsü ile ilgili faktörleri uyararak meme kanseri gelişimine ve ilerlemesine neden olduğunu öne sürmemize olanak tanımaktadır.

KAYNAKLAR

- Acevedo, N., Davis, B., Schaeberle, C. M., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2013). Perinatally administered bisphenol a as a potential mammary gland carcinogen in rats. *Environmental health perspectives*, 121(9), 1040-1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.130673>
- Akyolcu, N., Özhanlı, Y., & Kandemir, D. (2019). Meme kanserinde güncel gelişmeler. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 6(3), 583-594.
- Almeida, S., Raposo, A., Almeida-Gonzalez, M., & Carrascosa, C. (2018). Bisphenol A: Food Exposure and Impact on Human Health. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 17(6), 1503-1517. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12388>
- Andersen, Z. J., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Pedersen, M., Galassi, C., Jørgensen, J. T., Oudin, A., Forsberg, B., Olsson, D., & Oftedal, B. (2017). Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of postmenopausal breast cancer in 15 European cohorts within the ESCAPE project. *Environmental health perspectives*, 125(10), 107005.
- Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., & Caan, B. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 291(14), 1701-1712.
- Ayyanan, A., Laribi, O., Schuepbach-Mallepell, S., Schrick, C., Gutierrez, M., Tanos, T., Lefebvre, G., Rougemont, J., Yalcin-Ozuysal, Ö., & Brisken, C. (2011). Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. *Molecular Endocrinology*, 25(11), 1915-1923. <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/me.2011-1129>
- Baan, R., Grosse, Y., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., & Galichet, L. (2009). A review of human carcinogens—part F: chemical agents and related occupations. *The lancet oncology*, 10(12), 1143-1144.
- Barrett, T., Wilhite, S. E., Ledoux, P., Evangelista, C., Kim, I. F., Tomashevsky, M., Marshall, K. A., Phillippy, K. H., Sherman, P. M., Holko, M., Yefanov, A., Lee, H., Zhang, N., Robertson, C. L., Serova, N., Davis, S., & Soboleva, A. (2013). NCBI GEO: archive for functional genomics data sets--update. *Nucleic Acids Research*, 41(Database issue), D991-995. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1193>
- Beral, V., Reeves, G., Bull, D., Green, J., & Collaborators, M. W. S. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(4), 296-305.
- Bianchini, G., De Angelis, C., Licata, L., & Gianni, L. (2022). Treatment landscape of triple-negative breast cancer—Expanded options, evolving needs. *Nature reviews Clinical oncology*, 19(2), 91-113.
- Biro, F. M., Greenspan, L. C., & Galvez, M. P. (2012). Puberty in girls of the 21st century. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 25(5), 289-294.
- Bondar, G., Kuo, J., Hamid, N., & Micevych, P. (2009). Estradiol-induced estrogen receptor-alpha trafficking. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15323-15330. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2107-09.2009>

- Bonefeld-Jørgensen, E., Long, M., Fredslund, S. O., Bossi, R., & Olsen, J. (2014). Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes & Control*, 25, 1439-1448.
- Bozdağ, Z., & Talu, M. F. (2021). Histopatolojik Görüntülerde Kanser Tespit ve Lokasyon Yöntemleri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(23), 608-616.
- Brenner, D. R., Poirier, A., Woods, R. R., Ellison, L. F., Billette, J.-M., Demers, A. A., Zhang, S. X., Yao, C., Finley, C., & Fitzgerald, N. (2022). Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Cmaj*, 194(17), E601-E607.
- Brody, J. G., & Rudel, R. A. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. *Environmental health perspectives*, 111(8), 1007-1019.
- Brody, J. G., Rudel, R. A., Michels, K. B., Moysich, K. B., Bernstein, L., Attfield, K. R., & Gray, S. (2007). Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer: where do we stand in research to identify opportunities for prevention? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 109, 2627-2634.
- Brotons, J. A., Olea-Serrano, M. F., Villalobos, M., Pedraza, V., & Olea, N. (1995). Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environmental health perspectives*, 103(6), 608-612.
- Calafat, A. M., Kuklenyik, Z., Reidy, J. A., Caudill, S. P., Ekong, J., & Needham, L. L. (2005). Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environmental health perspectives*, 113(4), 391-395.
- Calafat, A. M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L. T., Hu, H., Ringer, S., Huttner, K., & Hauser, R. (2009). Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environmental health perspectives*, 117(4), 639-644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.080026>
- Cancer, I. A. f. R. o. (1997). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans*.
- Cantor, K. P., Stewart, P. A., Brinton, L. A., & Dosemeci, M. (1995). Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37(3), 336-348.
- Carmichael, A., Sami, A., & Dixon, J. (2003). Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(5), 475-479.
- Carwile, J. L., Luu, H. T., Bassett, L. S., Driscoll, D. A., Yuan, C., Chang, J. Y., Ye, X., Calafat, A. M., & Michels, K. B. (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*, 117(9), 1368-1372.
- Ceylan, H. (2021). Identification of hub genes associated with obesity-induced hepatocellular carcinoma risk based on integrated bioinformatics analysis. *Medical Oncology*, 38(6), 63. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01510-0>
- Ceylan, H. (2022). Integrated Bioinformatics Analysis to Identify Alternative Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease: Insights from a Synaptic Machinery Perspective. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(2), 273-286. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01893-9>
- Ceylan, H., Budak, H., Kocpinar, E. F., Baltaci, N. G., & Erdogan, O. (2019). Examining the link between dose-dependent dietary iron intake and Alzheimer's disease through

- oxidative stress in the rat cortex. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 56, 198-206. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.09.002>
- Chandrashekar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., Creighton, C. J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B., & Varambally, S. (2017). UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, 19(8), 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
- Che, B., Zhang, W., Xu, S., Yin, J., He, J., Huang, T., Li, W., Yu, Y., & Tang, K. (2021). Prostate microbiota and prostate cancer: a new trend in treatment. *Frontiers in Oncology*, 11, 805459.
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.
- Chin, C. H., Chen, S. H., Wu, H. H., Ho, C. W., Ko, M. T., & Lin, C. Y. (2014). cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Systems Biology*, 8 Suppl 4(Suppl 4), S11. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-S4-S11>
- Chlebowski, R. (2013). Vitamin D and breast cancer incidence and outcome. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 13(1), 98-106.
- Cohn, B. A., La Merrill, M., Krigbaum, N. Y., Yeh, G., Park, J.-S., Zimmermann, L., & Cirillo, P. M. (2015). DDT exposure in utero and breast cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2865-2872.
- Cohn, B. A., Terry, M. B., Plumb, M., & Cirillo, P. M. (2012). Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast cancer research and treatment*, 136, 267-275.
- Conroy, S., Shariff-Marco, S., Koo, J., Yang, J., Keegan, T., Sangaramoorthy, M., Hertz, A., Nelson, D. O., Cockburn, M., & Satariano, W. A. (2017). Racial/ethnic differences in the impact of neighborhood social and built environment on breast cancer risk: the neighborhoods and breast cancer study. In (Vol. 26, pp. 541-552): AACR.
- Conroy, S. M., Clarke, C. A., Yang, J., Shariff-Marco, S., Shvetsov, Y. B., Park, S.-Y., Albright, C. L., Hertz, A., Monroe, K. R., & Kolonel, L. N. (2017). Contextual impact of neighborhood obesogenic factors on postmenopausal breast cancer: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 26(4), 480-489.
- Conroy, S. M., Shariff-Marco, S., Koo, J., Yang, J., Keegan, T., Sangaramoorthy, M., Hertz, A., Nelson, D. O., Cockburn, M., & Satariano, W. A. (2017). Racial/ethnic differences in the impact of neighborhood social and built environment on breast cancer risk: the neighborhoods and breast cancer study. In (Vol. 26, pp. 541-552): AACR.
- Dairkee, S. H., Seok, J., Champion, S., Sayeed, A., Mindrinos, M., Xiao, W., Davis, R. W., & Goodson, W. H. (2008). Bisphenol A induces a profile of tumor aggressiveness in high-risk cells from breast cancer patients. *Cancer Research*, 68(7), 2076-2080. [https://doi.org/https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6526](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6526)
- Daniels, K., Daugherty, J. D., & Mosher, W. D. (2015). Current contraceptive use and variation by selected characteristics among women aged 15-44: United States, 2011-2013.
- Davis, A. P., Wieggers, T. C., Johnson, R. J., Sciaky, D., Wieggers, J., & Mattingly, C. J. (2023). Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D1257-D1262. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac833>

- Deardorff, J., Ekwaru, J. P., Kushi, L. H., Ellis, B. J., Greenspan, L. C., Mirabedi, A., Landaverde, E. G., & Hiatt, R. A. (2011). Father absence, body mass index, and pubertal timing in girls: differential effects by family income and ethnicity. *Journal of Adolescent Health, 48*(5), 441-447.
- Demers, A., Qiu, Z., Dewar, R., & Shaw, A. (2020). Original quantitative research-Validation of Canproj for projecting Canadian cancer incidence data. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice, 40*(9), 267.
- Denham, M., Schell, L. M., Deane, G., Gallo, M. V., Ravenscroft, J., DeCaprio, A. P., & Environment, A. T. F. o. t. (2005). Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics, 115*(2), e127-e134.
- Deniz, E. B. (2022). Kanser Epidemiyolojisi. *Turkey Health Literacy Journal, 3*(2), 102-111.
- DeSantis, C., Howlader, N., Cronin, K., & Jemal, A. (2011). Breast cancer incidence rates in US women are no longer declining. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 20*(5), 733-739.
- DeVita Jr, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research, 68*(21), 8643-8653.
- Ding, L., Cao, J., Lin, W., Chen, H., Xiong, X., Ao, H., Yu, M., Lin, J., & Cui, Q. (2020). The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences, 21*(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21061960>
- Dirican, E. (2020). Meme Kanseriinde Telomer Uzunluğu ve Önemi. *Acta Medica Nicomedia, 3*(1), 32-41.
- Dong, S., Huang, F., Zhang, H., & Chen, Q. (2019). Overexpression of BUB1B, CCNA2, CDC20, and CDK1 in tumor tissues predicts poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Bioscience Reports, 39*(2). <https://doi.org/10.1042/BSR20182306>
- Engel, L. S., Hill, D. A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Lynch, C. F., Pierce, J., Samanic, C., Sandler, D. P., Blair, A., & Alavanja, M. C. (2005). Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology, 161*(2), 121-135.
- Engel, L. S., Werder, E., Satagopan, J., Blair, A., Hoppin, J. A., Koutros, S., Lerro, C. C., Sandler, D. P., Alavanja, M. C., & Beane Freeman, L. E. (2017). Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *Environmental health perspectives, 125*(9), 097002.
- Faguet, G. (2014). An Historical Overview: From Prehistory to WWII. In *The Conquest of Cancer: A distant goal* (pp. 13-33). Springer.
- Faguet, G. B. (2015). A brief history of cancer: age- old milestones underlying our current knowledge database. *International Journal of Cancer, 136*(9), 2022-2036.
- Garcia-Gutierrez, L., Bretones, G., Molina, E., Arechaga, I., Symonds, C., Acosta, J. C., Blanco, R., Fernandez, A., Alonso, L., Sicinski, P., Barbacid, M., Santamaria, D., & Leon, J. (2019). Myc stimulates cell cycle progression through the activation of Cdk1 and phosphorylation of p27. *Scientific Reports, 9*(1), 18693. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54917-1>
- Graham, C., Cook, M. R., Gerkovich, M. M., & Sastre, A. (2001). Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environmental health perspectives, 109*(5), 501-507.

- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097-1102.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1), 57-70.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hausser, D. (2011). Cancer Genomics. Proceedings of the 17th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining,
- Herbst, A., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. (1971). Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England journal of medicine*, 284(16), 878-881.
- Hertz-Picciotto, I. (2012). *Breast cancer and the environment: a life course approach*. University of California.
- Hollingsworth, R. E., & Jansen, K. (2019). Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *npj Vaccines*, 4(1), 7.
- Holmes, A. K., Koller, K. R., Kieszak, S. M., Sjodin, A., Calafat, A. M., Sacco, F. D., Varner, D. W., Lanier, A. P., & Rubin, C. H. (2014). Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women. *International journal of circumpolar health*, 73(1), 25760.
- Hong, X., Zhou, Y., Zhu, Z., Li, Y., Li, Z., Zhang, Y., Hu, X., Zhu, F., Wang, Y., Fang, M., Huang, Y., & Shen, T. (2023). Environmental endocrine disruptor Bisphenol A induces metabolic derailment and obesity via upregulating IL-17A in adipocytes. *Environment International*, 172, 107759. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107759>
- Huang da, W., Sherman, B. T., & Lempicki, R. A. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols*, 4(1), 44-57. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.211>
- Hunter, D. J., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2010). Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 19(10), 2496-2502.
- Hwang, S., Lim, J. E., Choi, Y., & Jee, S. H. (2018). Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0310-y>
- Jatoi, I. (1999). The natural history of breast cancer. *Surgical Clinics of North America*, 79(5), 949-960.
- JavanMoghadam, S., Weihua, Z., Hunt, K. K., & Keyomarsi, K. (2016). Estrogen receptor alpha is cell cycle-regulated and regulates the cell cycle in a ligand-dependent fashion. *Cell Cycle*, 15(12), 1579-1590. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1166327>
- Johnson, K. C., Miller, A. B., Collishaw, N. E., Palmer, J. R., Hammond, S. K., Salmon, A. G., Cantor, K. P., Miller, M. D., Boyd, N. F., & Millar, J. (2011). Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tobacco control*, 20(1), e2-e2.
- Kanehisa, M., & Goto, S. (2000). KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 27-30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>

- Kogevinas, M. (2001). Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects. *Apmis*, 109(S103), S223-S232.
- Kolstad, H. A. (2008). Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers—a critical review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 5-22.
- Kozan, R., & Tokgöz, V. (2016). Türkiye’de meme kanseri farkındalığı ve tarama programı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(4).
- Köksal, N. G. (2022). Meme Kanserinde Tarama ve Erken Tanı. *Doğu Karadeniz Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 50-56.
- Kungu, A., Hamajima, N., & Hirose, K. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease.
- Kustatscher, G., Grabowski, P., & Rappsilber, J. (2017). Pervasive coexpression of spatially proximal genes is buffered at the protein level. *Molecular Systems Biology*, 13(8), 937. <https://doi.org/10.15252/msb.20177548>
- Labreche, F., Goldberg, M. S., Valois, M.-F., & Nadon, L. (2010). Postmenopausal breast cancer and occupational exposures. *Occupational and environmental medicine*, 67(4), 263-269.
- LaKind, J. S., & Naiman, D. Q. (2011). Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 21(3), 272-279.
- Landry, I., Sumbly, V., & Vest, M. (2022). Advancements in the treatment of triple-negative breast cancer: A narrative review of the literature. *Cureus*, 14(2).
- LaPensee, E. W., LaPensee, C. R., Fox, S., Schwemberger, S., Afton, S., & Ben-Jonathan, N. (2010). Bisphenol A and estradiol are equipotent in antagonizing cisplatin-induced cytotoxicity in breast cancer cells. *Cancer letters*, 290(2), 167-173. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.09.005>
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., & Seed, J. (2007). Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicological sciences*, 99(2), 366-394.
- Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., Zeng, H., Zhou, J., & Wei, W. (2021). Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population- based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*, 41(11), 1183-1194.
- Li, C., Sang, C., Zhang, S., Zhang, S., & Gao, H. (2023). Effects of bisphenol A and bisphenol analogs on the nervous system. *Chinese Medical Journal (Engl.)*, 136(3), 295-304. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002170>
- Li, L., Wang, M. Y., Jiang, H. B., Guo, C. R., Zhu, X. D., Yao, X. Q., Zeng, W. W., Zhao, Y., & Chi, L. K. (2023). Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis. *Asian J Androl*, 25(3), 375-381. <https://doi.org/10.4103/aja202266>
- Li, T., Fu, J., Zeng, Z., Cohen, D., Li, J., Chen, Q., Li, B., & Liu, X. S. (2020). TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells. *Nucleic Acids Research*, 48(W1), W509-W514. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407>
- Lollini, P.-L., Cavallo, F., Nanni, P., & Forni, G. (2006). Vaccines for tumour prevention. *Nature Reviews Cancer*, 6(3), 204-216.

- Lukong, K. E. (2017). Understanding breast cancer–The long and winding road. *BBA clinical*, 7, 64-77.
- Ma, H., Bernstein, L., Pike, M. C., & Ursin, G. (2006). Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research*, 8(4), 1-11.
- Mabry, P. L., Olster, D. H., Morgan, G. D., & Abrams, D. B. (2008). Interdisciplinarity and systems science to improve population health: a view from the NIH Office of Behavioral and Social Sciences Research. *American journal of preventive medicine*, 35(2), S211-S224.
- Madigan, P., Ziegler, R. G., Benichou, J., Byrne, C., & Hoover, R. N. (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 87(22), 1681-1685.
- Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2006). Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Molecular and cellular endocrinology*, 254, 179-186.
- Manz, A., Flesch-Janys, D., Waltsgott, H., Berger, J., Nagel, S., & Dwyer, J. (1991). Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. *The Lancet*, 338(8773), 959-964.
- Marmot, M., Atinmo, T., Byers, T., Chen, J., Hirohata, T., Jackson, A., James, W., Kolonel, L., Kumanyika, S., & Leitzmann, C. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.
- McElroy, J. A., Shafer, M. M., Trentham-Dietz, A., Hampton, J. M., & Newcomb, P. A. (2006). Cadmium exposure and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(12), 869-873.
- Morabia, A. (2002). Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environmental and molecular mutagenesis*, 39(2- 3), 89-95.
- Moral, R., Wang, R., Russo, I. H., Lamartiniere, C. A., Pereira, J., & Russo, J. (2008). Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *Journal of Endocrinology*, 196(1), 101. <https://doi.org/https://doi.org/10.1677/JOE-07-0056>
- Morello-Frosch, R., & Jesdale, B. M. (2006). Separate and unequal: residential segregation and estimated cancer risks associated with ambient air toxics in US metropolitan areas. *Environmental health perspectives*, 114(3), 386-393.
- Muñoz-de-Toro, M., Markey, C. M., Wadia, P. R., Luque, E. H., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2005). Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146(9), 4138-4147. <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/en.2005-0340>
- Nie, J., Beyea, J., Bonner, M. R., Han, D., Vena, J. E., Rogerson, P., Vito, D., Muti, P., Trevisan, M., & Edge, S. B. (2007). Exposure to traffic emissions throughout life and risk of breast cancer: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) study. *Cancer Causes & Control*, 18, 947-955.
- Niu, Y., Xu, J., & Sun, T. (2019). Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *Journal of Cancer*, 10(22), 5504-5517. <https://doi.org/10.7150/jca.32628>
- Ogawa, M., Kitamoto, J., Takeda, T., & Terada, M. (2023). Bisphenol A prevents MCF-7 breast cell apoptosis via the inhibition of progesterone receptor transactivation. *Journal of*

- Organization, W. H., & Cancer, I. A. f. R. o. (2008). 1, 3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *1, 3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide)*.
- Oyesanmi, O., Snyder, D., Sullivan, N., Reston, J., Treadwell, J., & Schoelles, K. M. (2010). Alcohol consumption and cancer risk: understanding possible causal mechanisms for breast and colorectal cancers.
- Pallerla, S., Abdul, A. u. R. M., Comeau, J., & Jois, S. (2021). Cancer vaccines, treatment of the future: with emphasis on HER2-positive breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 779.
- Palmer, J., Wise, L. A., Hatch, E. E., Troisi, R., Titus-Ernstoff, L., Strohshitter, W., Kaufman, R., Herbst, A. L., Noller, K. L., & Hyer, M. (2006). Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15(8), 1509-1514.
- Pan, S., Yuan, C., Tagmount, A., Rudel, R. A., Ackerman, J. M., Yaswen, P., Vulpe, C. D., & Leitman, D. C. (2016). Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in breast cancer cells. *Environmental health perspectives*, 124(5), 563-569.
- Patisaul, H. B., & Jefferson, W. (2010). The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in neuroendocrinology*, 31(4), 400-419.
- Pehlivan, Z., Güner, S. G., & Nural, N. (2022). Kanser hastalarında bir semptom konstipasyon: literatür incelemesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(1), 139-144.
- Pekarek, L., Torres-Carranza, D., Fraile-Martinez, O., Garcia-Montero, C., Pekarek, T., Saez, M. A., Rueda-Correa, F., Pimentel-Martinez, C., Guijarro, L. G., Diaz-Pedrero, R., Alvarez-Mon, M., & Ortega, M. A. (2023). An Overview of the Role of MicroRNAs on Carcinogenesis: A Focus on Cell Cycle, Angiogenesis and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8). <https://doi.org/10.3390/ijms24087268>
- Perrot-Appanat, M., Kolf-Clauw, M., Michel, C., & Beausoleil, C. (2018). Alteration of mammary gland development by bisphenol a and evidence of a mode of action mediated through endocrine disruption. *Molecular and cellular endocrinology*, 475, 29-53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.06.015>
- Petralia, S. A., Vena, J. E., Freudenheim, J. L., Michalek, A., Goldberg, M. S., Blair, A., Brasure, J., & Graham, S. (1999). Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *American journal of industrial medicine*, 35(2), 137-141.
- Pudrovskaya, T., & Anikputa, B. (2012). The role of early-life socioeconomic status in breast cancer incidence and mortality: unraveling life course mechanisms. *Journal of aging and health*, 24(2), 323-344.
- Purdue, M. P., Hutchings, S. J., Rushton, L., & Silverman, D. T. (2015). The proportion of cancer attributable to occupational exposures. *Annals of epidemiology*, 25(3), 188-192.
- Qiu, D., Zhang, G., Yan, X., Xiao, X., Ma, X., Lin, S., Wu, J., Li, X., Wang, W., & Liu, J. (2022). Prospects of immunotherapy for triple-negative breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 797092.
- Ranchod, Y. (2020). *How Breast Cancer Spreads*. https://www.healthline.com/health/how-does-breast-cancer-spread?utm_source=ReadNext

- Reding, K. W., Young, M. T., Szpiro, A. A., Han, C. J., DeRoo, L. A., Weinberg, C., Kaufman, J. D., & Sandler, D. P. (2015). Breast cancer risk in relation to ambient air pollution exposure at residences in the sister study cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 24(12), 1907-1909.
- Reynolds, P., Goldberg, D., Hurley, S., Nelson, D., Largent, J., Henderson, K. D., & Bernstein, L. (2009). Passive smoking and risk of breast cancer in the California teachers study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(12), 3389-3398.
- Ritchie, S. C., Lambert, S. A., Arnold, M., Teo, S. M., Lim, S., Scepanovic, P., Marten, J., Zahid, S., Chaffin, M., Liu, Y., Abraham, G., Ouwehand, W. H., Roberts, D. J., Watkins, N. A., Drew, B. G., Calkin, A. C., Di Angelantonio, E., Soranzo, N., Burgess, S., Chapman, M., Kathiresan, S., Khera, A. V., Danesh, J., Butterworth, A. S., & Inouye, M. (2021). Integrative analysis of the plasma proteome and polygenic risk of cardiometabolic diseases. *Nat Metab*, 3(11), 1476-1483. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00478-5>
- Robert, S. A., Strombom, I., Trentham-Dietz, A., Hampton, J. M., McElroy, J. A., Newcomb, P. A., & Remington, P. L. (2004). Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual-and community-level effects. *Epidemiology*, 442-450.
- Rochester, J. R., & Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental health perspectives*, 123(7), 643-650. <https://doi.org/https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Rodgers, K. M., Udesky, J. O., Rudel, R. A., & Brody, J. G. (2018). Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental research*, 160, 152-182.
- Rothschild, B. M., Tanke, D., Helbling, M., & Martin, L. (2003). Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Naturwissenschaften*, 90, 495-500.
- Ruan, Y., Poirier, A., Yong, J., Garner, R., Sun, Z., Than, J., & Brenner, D. R. (2023). Long-term projections of cancer incidence and mortality in Canada: The OncoSim All Cancers Model. *Preventive Medicine*, 168, 107425.
- Rudel, R. A., Attfield, K. R., Schifano, J. N., & Brody, J. G. (2007). Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 109, 2635-2666.
- Rudel, R. A., Fenton, S. E., Ackerman, J. M., Euling, S. Y., & Makris, S. L. (2011). Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environmental health perspectives*, 119(8), 1053-1061.
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., & Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(Suppl 1), 421.
- Sakorafas, G. H. (2001). Breast cancer surgery-historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncologica*, 40(1), 5-18.
- Saniye, A., Ertürk, C., Aylin, U., Akyüz, S., Doğan, F., & Yücel, B. (2021). Kanser Hücre Metabolizması. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 4(3), 66-75.
- Santodonato, J. (1997). Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. *Chemosphere*, 34(4), 835-848.
- Sauter, E. R. (2017). Reliable biomarkers to identify new and recurrent cancer. *European journal of breast health*, 13(4), 162.

- Schultz, M., Parzinger, H., Posdnjakov, D. V., Chikisheva, T. A., & Schmidt- Schultz, T. H. (2007). Oldest known case of metastasizing prostate carcinoma diagnosed in the skeleton of a 2,700- year- old Scythian king from Arzhan (Siberia, Russia). *International Journal of Cancer*, 121(12), 2591-2595.
- Selevan, S. G., Rice, D. C., Hogan, K. A., Euling, S. Y., Pfahles-Hutchens, A., & Bethel, J. (2003). Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England journal of medicine*, 348(16), 1527-1536.
- Sert, P. İ., & Küçükkılınç, Z. T. T. (2022). Meme Kanseri Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(1), 46-59.
- Shah, A., Haider, G., Abro, N., Bhutto, S., Baqai, T. I., Akhtar, S., & Abbas, K. (2022). Correlation between age and hormone receptor status in women with breast cancer. *Cureus*, 14(1).
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*, 13(11), 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- Shen, J., Liao, Y., Hopper, J. L., Goldberg, M., Santella, R. M., & Terry, M. B. (2017). Dependence of cancer risk from environmental exposures on underlying genetic susceptibility: an illustration with polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer. *British journal of cancer*, 116(9), 1229-1233.
- Shui, I., & Giovannucci, E. (2015). Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 33.
- Smith-Bindman, R., Lipson, J., Marcus, R., Kim, K.-P., Mahesh, M., Gould, R., De González, A. B., & Miglioretti, D. L. (2009). Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of internal medicine*, 169(22), 2078-2086.
- Smith, S. L. (2019). *Toxic exposures: mustard gas and the health consequences of World War II in the United States*. Rutgers University Press.
- Straif, K., Benbrahim-Tallaa, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Guha, N., Freeman, C., & Galichet, L. (2009). A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The lancet oncology*, 10(5), 453-454.
- Study, B. S. C., & Health, N. I. o. (2007). Information about Mental Illness and the Brain. In *NIH Curriculum Supplement Series [Internet]*. National Institutes of Health (US).
- Subramaniam, D. S., & Isaacs, C. (2005). Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Current treatment options in oncology*, 6, 147-159.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Suzuki, R., Orsini, N., Mignone, L., Saji, S., & Wolk, A. (2008). Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta- analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer*, 122(8), 1832-1841.
- Szklarczyk, D., Franceschini, A., Wyder, S., Forslund, K., Heller, D., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Roth, A., Santos, A., Tsafou, K. P., Kuhn, M., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2015). STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated

- over the tree of life. *Nucleic Acids Research*, 43(Database issue), D447-452. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1003>
- Şen, S. K., & Öztürk, Y. K. (2020). Sağlık algısı ile kanser taraması farkındalığı arasındaki ilişki. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 24(4), 175-183.
- Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T., & Zhang, Z. (2019). GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- Tiersten, A. (2020). *History of Breast Cancer*. <https://www.healthline.com/health/history-of-breast-cancer>
- Tillett, T. (2009). Bisphenol A, chapter 2: new data shed light on exposure, potential bioaccumulation. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), A210. <https://doi.org/10.1289/ehp.117-a210b>
- Troisi, R., Hatch, E., Titus- Ernstoff, L., Hyer, M., Palmer, J., Robboy, S., Strohsnitter, W., Kaufman, R., Herbst, A., & Hoover, R. (2007). Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. *International Journal of Cancer*, 121(2), 356-360.
- Tubiana, M., & Koscielny, S. (1991). Natural history of human breast cancer: recent data and clinical implications. *Breast cancer research and treatment*, 18, 125-140.
- Türker, A., Bülbül, E., Öksüz, A., & Karaca, G. Y. (2023). Kanser Teşhis ve Tedavisinde Nano/mikromotor Teknolojisi. *Gazi University Journal of Science Part C: Design and Technology*, 11(3), 652-672.
- Venkatesulu, B. P., Chandrasekar, V. T., Girdhar, P., Advani, P., Sharma, A., Elumalai, T., Hsieh, C. E., Elghazawy, H. I., Verma, V., & Krishnan, S. (2021). A systematic review and meta-analysis of cancer patients affected by a novel coronavirus. *JNCI cancer spectrum*, 5(2), pkaa102.
- White, A. J., Teitelbaum, S. L., Wolff, M. S., Stellman, S. D., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2013). Exposure to fogger trucks and breast cancer incidence in the Long Island Breast Cancer Study Project: a case-control study. *Environmental Health*, 12, 1-12.
- Willett, W. C. (2001). Diet and breast cancer. *Journal of internal medicine*, 249(5), 395-411.
- Wolff, M. S. (2006). Endocrine disruptors: challenges for environmental research in the 21st century. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076(1), 228-238.
- Wolff, M. S., Britton, J. A., Boguski, L., Hochman, S., Maloney, N., Serra, N., Liu, Z., Berkowitz, G., Larson, S., & Forman, J. (2008). Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental research*, 107(3), 393-400.
- Wolff, M. S., Collman, G. W., Barrett, J. C., & Huff, J. (1996). Breast cancer and environmental risk factors: epidemiological and experimental findings. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 36(1), 573-596.
- Wolff, M. S., Teitelbaum, S. L., Pinney, S. M., Windham, G., Liao, L., Biro, F., Kushi, L. H., Erdmann, C., Hiatt, R. A., & Rybak, M. E. (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental health perspectives*, 118(7), 1039-1046.
- Xu, F., Wang, X., Wu, N., He, S., Yi, W., Xiang, S., Zhang, P., Xie, X., & Ying, C. (2017). Bisphenol A induces proliferative effects on both breast cancer cells and vascular endothelial cells through a shared GPER-dependent pathway in hypoxia. *Environmental pollution*, 231, 1609-1620.

- Xue, M., Zhang, K., Mu, K., Xu, J., Yang, H., Liu, Y., Wang, B., Wang, Z., Li, Z., Kong, Q., Li, X., Wang, H., Zhu, J., & Zhuang, T. (2019). Regulation of estrogen signaling and breast cancer proliferation by an ubiquitin ligase TRIM56. *Oncogenesis*, 8(5), 30. <https://doi.org/10.1038/s41389-019-0139-x>
- Yadav, S. K., Bijalwan, V., Yadav, S., Sarkar, K., Das, S., & Singh, D. P. (2023). Susceptibility of male reproductive system to bisphenol A, an endocrine disruptor: Updates from epidemiological and experimental evidence. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 37(4), e23292. <https://doi.org/10.1002/jbt.23292>
- Yang, X. R., Chang-Claude, J., Goode, E. L., Couch, F. J., Nevanlinna, H., Milne, R. L., Gaudet, M., Schmidt, M. K., Broeks, A., & Cox, A. (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(3), 250-263.
- Yavuz, E., & Eyüpoğlu, C. (2019). Meme Kanseri Teşhisi İçin Yeni Bir Skor Füzyon Yaklaşımı. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 7(3), 1045-1060.
- Ye, X., Bishop, A. M., Reidy, J. A., Needham, L. L., & Calafat, A. M. (2006). Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environmental health perspectives*, 114(12), 1843-1846.
- Zhang, X., Yang, L., Huang, B., Yin, J., & Wei, Y. (2023). Identification and Validation of Cyclin A2 and Cyclin E2 as Potential Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res Treat*, 46(6), 246-258. <https://doi.org/10.1159/000530545>
- Zuryn, A., Krajewski, A., Klimaszewska-Wisniewska, A., Grzanka, A., & Grzanka, D. (2019). Expression of cyclin B1, D1 and K in non- small cell lung cancer H1299 cells following treatment with sulforaphane. *Oncology Reports*, 41(2), 1313-1323. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6919>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Mervenur AKKUŞ
Lise:	Erzurum – Merkez Anadolu Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi - Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Yüksek Lisans:	Atatürk Üniversitesi - Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	