

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA
SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN,
AİLESEL KANSER HİKAYESİNİN VE MESLEKSEL
MARUZİYETLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR ÖZLEM DÜZCE
TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR SEVİN BAŞER
DENİZLİ - 2007

İş bu çalışma jürimiz GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Fatma EVYAPAN

Üye

Prof.Dr. Mustafa KILIÇ

Üye

Doç.Dr. Göksel KITER

Üye

Doç.Dr. Sibel ÖZKURT

Üye

Doç.Dr. Sevin BAŞER

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2008

DEKAN

Prof.Dr. Zafer AYBEK
Dekan

7. ÖZET

AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN, AİLESEL KANSER HİKAYESİNİN VE MESLEKSEL MARUZİYETLERİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği'nde akciğer kanseri tanısı ile tedavi edilen ve izlenen hastalarda sosyodemografik özelliklerin, mesleki maruziyetin ve ailesel yatkınlığın akciğer kanseri gelişimi üzerine etkisinin araştırılması.

Metod: Çalışmaya, 1999 Eylül – 2007 Eylül yılları arasında izlenen, histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış 300 olgu alındı ve akciğer kanseri tanısı olmayan benzer cinsiyet ve yaşta 300 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 10.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunda ortalama yaş 60.3 ± 9.9 yıl (%91.7'si erkek, %8.3'ü kadın), kontrol grubunda ortalama yaş 60.4 ± 10.5 yıl (%95.0'i erkek, %5.0'ni kadın) idi. Olguların 172 (%57.3)'si skuamöz hücreli kanser, 10 (%3.3)'ü küçük hücreli kanser, 37 (%12.3)'ü adenokanser, 4 (%1.3)'ü büyük hücreli kanser idi. Erkeklerde skuamöz hücreli kanser daha sık saptanırken, kadınlarda adenokanser daha sık bulundu ($p < 0.01$). Akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre, ailesel kanser eğiliminin olmadığı ($p > 0.05$) ve aile öyküsü ile histoloji arasında ilişkinin olmadığı gösterildi ($p > 0.05$). Tarım sektöründe çalışanlarda akciğer kanseri riskinde artış görüldü (OR=1.89, 95% CI=1.17-2.98) ($p < 0.01$). Çalışmamızda inorganik toz maruziyetinin (OR=1.81, 95% CI=1.0-3.25) ($p < 0.01$) ve organik toz maruziyetinin (OR=1.89, 95% CI=1.0-3.25) ($p < 0.01$) ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış olduğu bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda akciğer kanserinde ailesel eğilimin olduğu gösterilemedi. İşyerlerinde maruz kalınan özellikle tarım sektöründe çalışanlarda, inorganik ve organik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda büro işi yapanlara göre akciğer kanseri yakalanma riski daha yüksek bulundu.

8. YABANCI DİL ÖZETİ

ASSESSMENTS OF SOCIDEMOGRAPHICS, FAMILY HISTORY AND OCCUPATIONAL EXPOSURE OF PATIENTS LUNG CANCER

Aim: To evaluate the effect of sociodemographics, family history and occupational exposure in the occurrence of lung cancer in patients with lung cancer who were diagnosed and treated at the Pamukkale University Medical Faculty.

Method: Three-hundred lung cancer patients diagnosed between September 1st 1999 and September 31st 2007 and 300 cases as a control group were enrolled to the study. The statistical analyses were performed with the statistical package program SPSS, version 10.0.

Results: The mean age of 300 lung cancer patients was 60.3 ± 9.9 yr (91.7% male and 8.3% female) and the mean age of control group was 60.4 ± 10.5 yr (95.0% male and 5.0% female). Histological types were; 172 (57.3%) squamous, 10 (3.3%) small cell, 37 (12.3%) adeno, and 4 (1.3%) large cell. Squamous type was frequent among males, where as adeno type was common amongst females ($p < 0.01$). We could not find any relation between having lung cancer and family history of cancer ($p > 0.05$). There was an increased risk of lung cancer occurrence among agriculture workers (OR=1.89, 95% CI=1.17-2.98) ($p < 0.01$). Inorganic dust exposure (OR=1.81, 95% CI=1.0-3.25) ($p < 0.01$) and organic dust exposure (OR=1.89, 95% CI=1.0-3.25) ($p < 0.01$) were found to be related with high frequency of having lung cancer.

Conclusion: We could not show any tendency of having family history of cancer in the occurrence of lung cancer. Workers who had occupational exposure of organic and inorganic dust, especially in the agricultural field, had higher risk of lung cancer occurrence when compared with the office workers.

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım, çağdaş dünya görüşleri ve mütevazi kişilikleri ile, bilgi ve tecrübelerini paylaşırken kendileriyle çalışan herkesin düşüncelerini ifade etmesine olanak sağlayan, yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum değerli eğitmenlerim; Prof. Dr. Fatma Evyapan, Doç. Dr. Sibel Özkurt ve Doç. Dr. Göksel Kıtır'e,

Birlikte çalıştığım dönem boyunca servis çalışmalarında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, titiz ve disiplinli çalışmalarını örnek aldığım, her konuda desteklerini hissettiğim değerli eğitmenlerim; Doç Dr. Sevin Başer ve Yard. Doç Dr. Neşe Dursunođlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Desteđi ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Murat Düzce'ye, bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. AKCİĞER KANSERİ İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1. CİNSİYET	4
2.2.2. YAŞ	5
2.2.3. IRK	5
2.2.4. SİGARA	5
2.2.5. SOSYOEKONOMİK DURUM	6
2.2.6. YAŞAM	6
2.2.7. DİYET FAKTÖRLERİ	6
2.2.8. AKCİĞER SEKEL LEZYON VARLIĞI	6
2.2.9. VİRAL ENFEKSİYONLAR	7
2.2.10. HAVA KİRLİLİĞİ	7
2.2.11. İYONİZE RADYASYON	7
2.3. GENETİK VE AİLESEL FAKTÖRLER	8
2.4. MESLEKSEL VE ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.4.1. GRUP I (BİLİNER KARSİNOJENLER)	10
2.4.2. GRUP II (OLASI KARSİNOJENLER)	19
2.4.3. GRUP III KARSİNOJENLER	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
4.1. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ	24
4.2. GRUP I (HASTA) OLGULARIN HASTALIK BİLGİLERİNİ İÇEREN TANIMLAYICI ÖZELLİKLER	25
4.2.1. HİSTOPATOLOJİK TİPLER	25
4.2.2. EVRE	25
4.2.3. TEDAVİ	27

4.2.4. EK HASTALIK	28
4.2.5. RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ BULGULAR	29
4.2.5.1. SİGARA	29
4.2.5.2. ALKOL	30
4.2.5.3. BESLENME ALIŞKANLIĞI	31
4.2.5.4. SOSYOEKONOMİK DURUM	31
4.2.5.5. YAŞAM YERİ	32
4.2.5.6. ÇEVRESEL ASBEST MARUZİYETİ	32
4.3. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARIN	
AİLEVİ KANSER VE AİLEVİ SİGARA İLİŞKİSİ	33
4.3.1. AİLEVİ KANSER İLİŞKİSİ	33
4.3.2. AİLEVİ SİGARA İLİŞKİSİ	35
4.4. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARININ	
MESLEKSEL MARUZİYETİ	36
4.4.1. MESLEK DAĞILIMLARI	36
4.4.2. KANSER RİSKİNİN MESLEK GRUPLARINA	
GÖRE DAĞILIMI	37
4.4.3. MESLEK VE HİSTOLOJİK TİP	37
4.4.4. MESLEK VE SÜRELERİ	38
4.4.5. KORUYUCU ÖNLEMLER	38
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	53
7. ÖZET	57
8. YABANCI DİL ÖZETİ	58
9. KAYNAKLAR	59
10. EKLER	68

TABLolar ÇİZELGESİ

	SAYFA NO
Tablo-1: Türkiye’de kadın ve erkek popülasyonlarında ölüm nedeni olarak bildirilen ilk beş kanser	4
Tablo- 2: IARC’e göre solunum sistemi kanserleri ile ilgili ajanlar ve hedef bölgeler	11
Tablo-3: Asbest minerallerinin sınıflandırılması	13
Tablo-4: Asbest maruziyeti ve riskli meslekler	14
Tablo-5: IARC’e göre solunum sistemi kanserleri ile ilgili olası ajanlar ve hedef bölgeler	19
Tablo-6: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri	25
Tablo-7: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların tümör histolojisi	26
Tablo-8: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların evresi	26
Tablo-9: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların uzak metastazı	27
Tablo-10: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların tedavisi	27
Tablo-11: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların ek hastalık özellikleri	28
Tablo-12: Çalışma gruplarına ait sigara içme alışkanlıklarının karşılaştırılması	30
Tablo-13: Çalışma gruplarına alkol içme alışkanlıklarının karşılaştırılması	31
Tablo-14: Çalışma gruplarına ait beslenme ve yaşam özelliklerinin karşılaştırılması	32
Tablo-15: Çalışma gruplarına çevresel asbest maruziyetinin karşılaştırılması	33
Tablo-16: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde kanser oranları	33
Tablo-17: Hasta ve kontrol gruplarında akciğer kanseri hikayesi olan yakınların dağılımı	34
Tablo-18: Hasta ve kontrol gruplarında akciğer dışı organ kanseri hikayesi olan yakınların dağılımı	34
Tablo-19: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde akciğer dışı kanser oranları	35
Tablo-20: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde sigara içme alışkanlıkları	36
Tablo-21: Hasta ve kontrol grupları meslek dağılımları	37
Tablo-22: Hasta ve kontrol grubunda maruziyet gruplarına ait akciğer kanserine yakalanma riski oranları	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, geçen yüzyılda sigara içiminin yaygınlaşması ve çevresel kirlenme nedeniyle özellikle endüstrileşmiş ülkelerde daha büyük oranlara ulaşan ölümcül bir hastalık halini almıştır bu bağlamda kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Akciğer kanserine yakalanan olguların uzun dönem sağkalım oranlarının düşük olması nedeniyle, bu hastalığın gelişiminin önlenmesi, daha erken tanınması ve tedavisinde yeni, etkin yöntemlere ihtiyaç vardır.

Türkiye’de kanser vakaları, gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi artmaktadır. Ancak ülkemizdeki kanser ihbar ve kayıt sistemi pasif sürveyans sistemi üzerine kurulduğu için bu konuda ayrıntılı ve güvenilir verilerin elde edilmesinde sorunlar vardır (2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi sistemine göre akciğer kanseri insidansı 11.5 / 100.000’dir (3).

İnsidansı ve mortalitesi yüksek olduğu için akciğer kanserindeki risk faktörlerinin ortaya konulması çok büyük bir önem taşımaktadır. Akciğer kanseri gelişmesinden %94 oranında sigara sorumludur. Etkili olduğu belirtilen diğer nedenler ise yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerdir. Tüm bu nedenler ise ancak %6 oranında etkilidir (4).

Akciğer kanseri; genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkileştikleri kompleks bir hastalıktır. Kanser, bir kompleks hastalık olarak, çevreden gelen kanserojen maddelerle konakçıda var olan yatkınlığın etkileşimiyle ortaya çıkar. Dolayısıyla birçok kimyasal, fiziksel ve radyoaktif maddelerle yoğun olarak temas edilen işyerlerinde kanser riskinin artması beklenen bir durumdur. Nitekim tüm kanserlerin yaklaşık %5’inin mesleksel ortamdan temas edilen ürünler sonucu geliştiği gösterilmiştir (5,6).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından tanımlanan kanserojenlerin pek çoğu ile iş yerinde karşılaşma şansı vardır (7).

Amaçlar

1. 1999 Eylül -2007 Eylül arasındaki 8 yıllık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz kliniğinde akciğer kanseri tanısı ile tedavi edilen ve izlenen hastaların sosyodemografik özellikleri, risk faktörlerinin tanımlanması ve bu faktörlerin hastalığın klinikopatolojik özellikleri üzerine etkileri,
2. Yukarıdaki risk faktörlerinin yanı sıra özellikle mesleki maruziyetin ve ailesel yatkınlığın ayrıntılı bir biçimde araştırılması.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (8). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden ve kanser ölümlerinin %17.8'inden akciğer kanseri sorumludur (9).

ABD'de kanser ölümlerinde erkeklerde birinci sırada olan akciğer kanseri, 1980'lerden sonra kadınlarda sigara kullanım alışkanlığının artması nedeni ile meme kanserinin önüne geçerek birinci sıraya yükselmiştir (10).

1990-1994 yılları arasındaki mortalite hızına bakıldığında erkeklerde artış hızı yılda %1.4 kadar azalmış, kadınlarda sigara içiminin artışına bağlı olarak %1.7 artmıştır (11).

Türkiye'de kanserle ilgili ilk organizasyon 1947 yılında kurulan Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu'dur. 1970 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde Kanser Savaş Müdürlüğü ve 1983 yılında ise Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı kurulmuştur. 1992 yılından itibaren kanser olgularının bildirim zorunlu hale gelmiştir. Ancak bildirimlerin tam olmaması nedeni ile güvenilir istatistiki bilgiler yoktur (12).

Tablo-1: Türkiye’de kadın ve erkek popülasyonlarında ölüm nedeni olarak bildirilen ilk beş kanser (1999)

Sıra no	Erkek			Kadın		
	Tanı	Sayı	Yüzde	Tanı	Sayı	Yüzde
1	Trakea, bronş, Akciğer habis tümörleri	6292	41.1	Trakea, bronş, Akciğer habis tümörleri	1154	14.9
2	Mide kanseri	1370	9.0	Meme kanseri	1059	13.7
3	Prostat kanseri	968	6.3	Mide kanseri	774	10.0
4	Barsak kanseri	910	5.9	Barsak kanseri	654	8.5
5	Lösemi	695	4.6	Lösemi	469	6.1
6	Diğer	5062	33.1	Diğer	3621	46.8
TOPLAM		15297	100.0	TOPLAM	7731	100.0

Kaynak: Devlet İstatistik Enstitüsü, Seçilmiş 150 Neden, Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Ölümler 1999

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5 / 100.000 ‘tir. Sağlık bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı baz alınarak hesaplanan yaşa-stardardize insidans, erkeklerde 61.6 / 100.000, kadınlarda 5.1 / 100.000’dir (3).

2.2. AKCİĞER KANSERİ İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde %85-100 oranında gelişiminin engelleneceği tahmin edilmektedir (8,13).

2.2.1. CİNSİYET

Erkekler ve kadınlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde saptanan çok büyük farklılıklar, büyük ölçüde sigara içme alışkanlığı temelinde açıklanabilir. Hızlar

kadınlarda daha düşüktür; çünkü az sayıda kadın sigara içicisidir, kadınlar erkeklerden daha sonraki bir periyotta, daha geç yaşlarda sigaraya başlarlar, daha az içerler ve daha az katran içeren ürünleri tercih ederler. Ancak son yıllarda insidans kadınlarda sigara kullanım alışkanlığının artması nedeni ile erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. Histolojik tipler ve sağ kalım açısından da cinsler arasında farklılıklar vardır. Kadınlarda adenokarsinom daha sık görülür, geç evrede tanı alır. Erkeklerde skuamöz hücreli karsinom daha sıktır (14).

2.2.2. YAŞ

Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. En sık 50-70 yaşları arasında görülür (%95). Tanının konulduğu ortalama yaş 60 civarındadır (15). Genç erişkinlerde sıklığı daha azdır. Bu toplulukta genellikle aile öyküsü vardır ve adenokarsinom en sık izlenen kanser tipidir, diğer histolojik alt tipler yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir (8).

2.2.3. IRK

Zencilerde daha fazla izlenmektedir (15).

2.2.4. SİĞARA

Sigara içimi, akciğer kanserinin oluşumundaki en önemli risk faktörüdür. Sigara içenlerde akciğer kanseri görülme riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Sigara ve akciğer kanseri ilişkisindeki açık bir doz-cevap ilişkisi mevcuttur. Akciğer kanseri riski, içilen sigara sayısı, içilen yıl, sigara içimine başlama yaşı, inhalasyon derecesi, sigaradaki katran ve nikotin miktarı, içilen filtresiz sigara miktarı ile artan ve sigarayı bırakma ile azalan bir doz cevap ilişkisi göstermektedir (16).

Sigara dumanında 4000'den fazla kanserojen madde vardır. Bu maddeler içerisinde en fazla 3-4 benzo-a-piren sorumlu tutulmaktadır (10,17,18). Pasif sigara içiminde risk %3.5'tir (10). Pasif içicilerin aldığı yan duman, sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekle birlikte sigara filtresinden de geçmediğinden, ana dumanındaki karsinojen ağırlığın tamamını bulundurmaktadır (17,18).

Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır; fakat sigaradan bağımsız olarak skuamöz hücreli karsinom erkeklerde, adenokarsinom ise kadınlarda daha sıktır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda olmak üzere küçük hücreli karsinomdur (19).

Günlük içilen sigara sayısı ve içme süresiyle yakın ilişkili bronşial epitelde, mukozal hiperplaziden, metaplazi, atipi, karsinoma insutu ve invaziv karsinomaya dönüşüm görülmektedir. Sigara bırakılması ile bu değişiklikler normale döner (20).

2.2.5. SOSYOEKONOMİK DURUM

Akciğer kanseri mortalitesi ile sosyoekonomik durum arasında ters orantı vardır, eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme prevalansı artmaktadır (15).

2.2.6. YAŞAM

Akciğer kanseri riski, kentsel bölgelerde kırsaldan daha yüksek olma eğilimindedir. Bu, kentlerde yaşayanlar arasındaki yüksek sigara içme prevalansına ve kentlerdeki hava kirliliği ile ilişkilidir (21).

2.2.7. DİYET FAKTÖRLERİ

Taze meyve ve sebzelerin ve de karotenoidlerin fazla tüketilmesi daha önce sigara kullanmış yada kullanmakta olan kişilerde akciğer kanseri gelişimini azaltmaktadır (22). Diyetteki antioksidan bileşiklerin karsinogenezi önleyici etkileri, içtikleri karotenoidler, vitamin C, vitamin E ve selenyum varlığı ile açıklanmakta ve bu etkiyi bileşiklerin sigaraya bağlı oluşan serbest radikallerin vücuttan temizlenmesi yoluyla sağladığı düşünülmektedir. Karotenoidler, antioksidan etkilerinin yanı sıra immün sistem stimülasyonu yapar ve hayvan modellerine karsinogenezi engeller (23). Birtakım çalışmalar insanlarda beta karoten ve retinol alımının akciğer kanseri insidansı ve mortalitesini azalttığını göstermiştir (24).

2.2.8. AKCİĞER SEKEL LEZYON VARLIĞI

İyileşirken akciğer ve bronşlarda sekel bırakan tüberküloz, bronşektazi, kronik abse, bronşta uzun süre kalan yabancı cisimlerin oluşturduğu organize doku ve diffüz

intertisiyel fibrozis olgularında, skar karsinoma gelişmektedir (4,25). Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezi hazırladığı düşünülmektedir. Bu hasta grubunda adenokarsinom, diğer kanser tiplerinden daha fazla görülmektedir (19).

2.2.9. VİRAL ENFEKSİYONLAR

Çeşitli virüslerin akciğer kanserine neden olduğu hakkında deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Human papilloma virüsünün laringo-trakeal papillomalar oluşturduğu ve bunun yassı hücreli akciğer kanserine neden olabileceği ileri sürülmektedir (26).

2.2.10. HAVA KİRLİLİĞİ

Dış ortam hava kirliliği akciğer kanseri oluşumunu artıran etmenler içinde yer almaktadır. Doğal kaynaklardan ve endüstriyel veya endüstriyel olmayan faaliyetler sonucu oluşan pek çok kanserojen madde atmosfere salınmaktadır. Hava kirliliğinde sorumlu başlıca faktörler taşımacılık, endüstri, ısıtma ve elektrik jeneratörleridir. Hava kirliliğine yol açabilecek zararlı maddeler arasında yakıtların yanmasından kaynaklanan polisiklik hidrokarbonlar ilk akla gelenlerdir. Kentsel bölgelerde havada bu maddeler saptanabilir. Veriler kentsel bölgelerde akciğer kanseri sıklığının kırsal bölgelerdekinden daha yüksek olduğu ortaya koymaktadır. Erkeklerde ortalama sigara kullanımı temel alındığında hava kirliliğinin her yıl 100.000 kişiden 10'unda akciğer kanserine yol açtığı sanılmaktadır. Hava kirliliğini oluşturan zararlı maddeler ile meslek yerlerinde karşı karşıya kalan kişilerde sigara kullanımının eklenmesi ile iki katına yakın bir risk artışı eklenmiştir (27).

Kapalı ortam hava kirliliğinin de akciğer kanseri oluşumunda rol oynadığı bildirilmektedir. Kapalı ortam havası, dış ortam havasına sigara dumanı, yapı malzemeleri, ısınma materyalleri, kişisel bakım ve ev temizliğinde kullanılan malzemelerden yayılan maddelerin katılması ile oluşur. Ancak epidemiyolojik kanıtlar yetersizdir (26,28).

2.2.11. İYONİZE RADYASYON

İyonize radyasyona uzun süreli maruz kalmanın akciğer kanseri riskini arttırdığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Uranyum parçalanma ürünleri, Radyum

226, Radon 222 ve Polonyum 210 türevlerinin etkisinde kalanlarda akciğer kanseri oluşma riski yüksektir. Ayrıca supradiafragmatik radyoterapi uygulanan hastalarda ve röntgen laboratuvarı teknisyenlerinde akciğer kanseri oranı artmaktadır (4,26).

2.3. GENETİK VE AİLESEL FAKTÖRLER

Akciğer kanserli olgularda yapılan genetik çalışmalar, kanserli olguların genlerinde mutasyona bağlı değişiklikler olduğunu göstermiştir. Genetik olarak kanser oluşumunda 3 gen grubu rol oynamaktadır (26).

1- Proto onkogenler: Fiziksel ve kimyasal etkenlerle oluşan nokta mutasyonları hücreleri kanser onkogenlerine dönüştürürler. Bunlar da hücre büyümesine ve farklılaşmasına neden olurlar.

2- Tümör supresör genler: Proto onkogenlerin tersine, tümör büyümesini ve hücre bölünmesini azaltan genlerdir. Akciğer kanserinde malign hücrelerin bölünmesini durduran ve tümörü baskılayan P53 genidir. Bu genin defektinde çeşitli organlarda tümörler, lösemi ve küçük hücreli akciğer kanseri çok görülür.

3- DNA tamir genleri: Bu genlerde oluşan mutasyonlar, diğer genlerde mutasyon oluşmasını artırır ve bu yol ile kanser oluşmasına zemin hazırlarlar (4,26).

Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmaktadır (15). Akciğer kanseri tanısı almış olguların birinci dereceden akrabalarında, akciğer kanseri olmayan kontrol grubuna göre akciğer kanserinin daha çok görüldüğüne dair birçok yayın vardır (29). Ayrıca, birçok çalışmada, akciğer kanseri tanısı almış hastaların birinci dereceden akrabalarında kontrol grubuna göre akciğer dışı kanser riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanserinin ailesel riski genetik faktörler ve / veya çevresel faktörlere bağlı olabilir (29,30).

Normal popülasyona göre bazı ailelerde, metabolizmada kullanılan bazı enzimlerin kalıtsal olarak daha fazla aktif olduğu ve bu enzimlerin akciğer karsinogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir. Suçlanan genetik faktörlerden biri olan sitokrom P-450 enzim sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin

artmış aktivitesidir. Bu enzimler, sigara dumanındaki polisiklik hidrokarbonları çok karsinojenik olan epoksitlere çevirir. Akciğer kanseri riskini 8 kat artırır (31).

2.4. MESLEKSEL VE ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ

Çevresel etmenlerden en kolay etkilenebilen sistemler solunum yolları ve deridir. Çünkü her iki sistemde de kanserojen maddeler malign dönüşüm yapacak hücreye doğrudan doğruya temas edebilirler (32).

Toz, partikül büyüklüğü 100 mikrondan daha az olan havada asılı parçacıkların genel adıdır. Başlıca solunum yolundan vücuda girdikleri için çoğunlukla solunum sistemi hastalıklarına neden olurlar (33).

Tozlar kimyasal yapılarına göre iki temel gruba ayrılırlar. Birinci grupta demir, kömür, kum, asbest, çimento gibi inorganik yapıda olan tozlar vardır. Diğer grupta ise pamuk tozu, şeker kamışı tozu, mantar sporu, kümes hayvanı tüyü gibi organik yapıda olan tozlar bulunur. Bu tozların bir bölümü akciğerlerde depolanır, bazıları da depolanmanın yanı sıra akciğerlerde fibrozise yol açar (fibrojenik toz). Bazıları ise fibrojenik özelliğe sahip değildir (inert toz). Fibrojenik potansiyeli en yüksek olan toz silisyum dioksittir, inert tozlara örnek olarak da çimento tozu, demir tozu, alüminyum tozu verilebilir. Daha çok organik tozların içinde bulunduğu grup ise akciğerlerde depolanmaz, doğrudan fibrojenik etki de göstermez, ancak bir tür allerjik mekanizma aracılığı ile solunum yollarında spazma neden olur (33).

Toza bağlı olarak meydana gelen hastalıklar başlıca 5 gruptur:

- 1.İritasyon: Gaz, duman, buhar
- 2.Hipersensivite pnömonisi: Organik toz inhalasyonu
- 3.Allerjik reaksiyon: Organik toz inhalasyonu
- 4.Malignansi: Silika, kömür, asbest
- 5.Pnömokonyozlar: Silika, kömür, asbest gibi inorganik tozlar

Tozların akciğerlerde hastalık oluşturması bakımından hem toza hem de kişiye ait bazı özellikler önem taşır. Toza ilişkin özellikler arasında tozun büyüklüğü, fibrojenik potansiyeli, ortamdaki yoğunluğu, depolanma niteliği, kişiye ait özellikler

arasında da kişinin genetik yapısı, sigara alışkanlığı, başka solunum sistemi rahatsızlığının varlığı gibi özellikler söz konusudur. Akciğerlerde hastalık meydana gelmesi bakımından 0.5-5 mikron arasındaki fibrojenik özelliği olan ve akciğerlerde depolanan tozlar önemlidir. Tozlara bağlı olarak meydana gelen akciğer hastalıkları sigara içen ve genetik yatkınlığı (alfa-1 antitripsin enzimi eksikliği) olan kişilerde daha sık görülür (34).

1981’ de, Doll ve Peto, mesleki maruziyetlerin Amerikalı erkeklerde akciğer kanserlerinin yaklaşık %15’ine, kadınlarda ise %5’ine neden olduğu bildirmişlerdir. Takip eden yayınlarda, akciğer kanserlerinin %0.6-40’ının mesleki maruziyete bağlı olduğu bulunmuştur. Tüm histolojik tipleri aynı sıklıkta görülür. Bis (klorometil) eter ve radon ise küçük hücreli kanserde oransız bir artışa neden olur (15).

Mesleki karsinojenler, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu’nun (International Agency for Research on Cancer-IARC) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (7).

2.4.1. GRUP I (BİLİNEN KARSİNOJENLER)

Epidemiolojik araştırmalarda insandaki karsinojenitesi konusunda yeterli kanıt bulunan ajanlardır. IARC’e göre sigara içiminden bağımsız olarak akciğer ile mesleki ilişkiler açısından 15 farklı ajan veya kompleks karışımlar ve 7 ilgili meslekler tanımlanmıştır. Bunlar Tablo-2’de gösterilmiştir (7).

Tablo- 2: IARC'e göre solunum sistemi kanserleri ile ilgili ajanlar ve hedef bölgeler

Ajanlar	Hedef bölgeler
Asbest	Akciğer, larinks, plevra
Arsenik ve bileşikleri	Akciğer
Berilyum ve bileşikleri	Akciğer
Bis (Klorometil) Eter	Akciğer
Kadmiyum ve bileşikleri	Akciğer
Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH)	Akciğer
Krom ve bileşikleri	Akciğer, burun
Hardal gazı	Akciğer, larinks
Nikel bileşikleri	Akciğer, burun
Asbest lifleri içeren talk	Akciğer, plevra
Kompleks karışımlar	
Kömür-katran	Akciğer
Kömür-katran ziftleri	Akciğer
İs-kurum	Akciğer
Sigara	Burun, akciğer, larinks
İlgili meslekler	
Alüminyum üretimi	Akciğer
Kömür üretimi	Akciğer
Kok kömürü üretimi	Akciğer
Demir ve çelik üretimi	Akciğer
Boyacılık	Akciğer
Radon üretimi	Akciğer
Madencilik	Akciğer

Kaynak: IARC, 1971-1994

Arsenik: Arsenik yer kabuğunda doğal olarak bulunan bir metaldir. Atmosferdeki inorganik arseniğin ana kaynağı sülfidik filizlerin (bakır, nikel, kobalt) eritilmesi ve fosil yakıtlarının yanısıra, odunun yanmasıdır. Deniz organizmalarındaki organoarsenikaller, insanlardaki organik arsenik maruziyet kaynağıdır (35).

Genel popülasyon; hava, su, toprak ve yiyeceklerden arseniğe maruz kalır. Kırsal bölgelerde atmosferdeki arsenik yoğunluğu $3 \text{ ng} / \text{m}^3$ 'ten azdır, kentlerde ise tipik olarak $20-30 \text{ ng} / \text{m}^3$ 'tür. Yetmiş yıl boyunca, $20 \text{ ng} / \text{m}^3$ arsenik içeren atmosfere 24 saat / günde maruziyette, ek kanser riski 10.000'de 1'dir (35). Arsenik ve arsenik bileşenleri bir dönemde tarımsal alanda kullanılan pestisitler ve insektisitlerin yapımında yaygın olarak kullanılmaktaydı (36). Arseniğe ağır maruziyetin söz konusu olduğu bakır ergitme işletmelerinde, pestisit üretim işletmelerinde özellikle akciğer kanseri riskinde artışlar bildirilmektedir (37).

Sınırlı veriler, bulaşık kuyu suyu içilmesinin, akciğer kanseri riskini arttırabileceğini göstermektedir, fakat ileri çalışmalara gerek vardır. Arsenikli pestisitlerin yapımı sırasında kurşun ve kalsiyum arsenat maruziyeti, akciğer kanseri riskini artırır. Bazı çalışmalarda özellikle adenokarsinomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. İnorganik arsenik bileşikleri için maruziyet sınırı, iş yaşamı için 8 saatte ortalama $0,10 \text{ mg} / \text{m}^3$ 'tür. Deniz ürünlerinin alımına bağlı olarak, genel popülasyonda serum ve idrar total arsenik konsantrasyonu büyük değişiklik gösterir (36).

Asbest: Asbest yüzyıllar boyu ve yaygın bir şekilde kullanıldığı halde, meydana getirdiği sağlık sorunları yirminci yüzyılın başında anlaşılmaya başlanmıştır. Asbest, lifsel yapıda kristalize silikat mineralidir. Asbest minerallerinin iki grubu vardır; Amphibol ve Serpantin grupları (Tablo-3) (38).

Tablo-3: Asbest minerallerinin sınıflandırılması (38)

Amfibol grubu mineraller	Serpentine grubu mineraller
Crocidolit (mavi asbest)	Chrysolite (beyaz asbest)
Amosit (kahverengi asbest)	
Tremolit	
Actinolit	
Anthophyllite	

Başta malign mezotelyoma olmak üzere asbestle ilişkili kanserlerin oluşmasında, crocidolite, amosit ve tremolit asbest türlerinin sorumlu olduğu hususunda fikir birliği mevcuttur (39).

Asbest endüstride, üç binin üstünde iş yerinde kullanılmıştır. Asbestin kullanıldığı iş yerleri arasında; kağıt yapımı, petrol ve şeker rafinerileri, elektrik sanayi, yapı işleri, izolasyon, kuyumculuk, saç kurutma makineleri ve diğerleri vardır (39). Asbest maruziyeti ve riskli meslekler Tablo- 4' de özetlendi.

Tablo-4: Asbest maruziyeti ve riskli meslekler (39)

Asbest maruziyeti	Riskli meslekler
Doğrudan temas	Asbest madeni çalışanları
	İzolasyon işçileri
	Asbestli çimento işçileri
	Balata, debriyaj plakası yapanlar
	Asbest tekstil işçileri
Dolaylı temas	Tersane işçileri
	Elektrikçiler
	Enerji kaynağı işçileri
	Demir yolu işçileri
	Oto tamircileri
	Su tesisatçıları
	Tersanede çalışan kaynakçılar
	Mekanisyenler, teknisyenler
	İnşaat işçileri
	Meslek dışı temas
Asbest işçilerinin aile bireyleri	
Çevresel yolla temas	Asbest maden ocakları ve değirmenlerin yanında çalışanlar
	Asbestli ürün atıklarının bulunduğu yerde oturanlar
Çevreden temas	Asbest üretilen, asbestli malzeme yapılan, kullanılan ve bu iş yerlerinin bulunduğu ortamda yaşayanlar

Asbestle ilgili çevresel hastalıkların ülkemizde en önemli kaynağının, içinde tremolit bulunan beyaz toprağın sıva ve badana malzemesi olarak sürülmesinden

kaynaklanmaktadır. Asbestozisli hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri akciğer kanseri ve diffüz malign plevral mezotelyomadır (DMPM) (39).

DMPM etyolojisinde bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan, asbest veya erionit ile temasıdır. DMPM tanısı almış olguların, serilerine göre değişmekle birlikte, %50-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (40,41).

DMPM, normal popülasyon için oldukça ender olarak beklenen bir kanserdir; hiç asbest veya mineral lif teması tanımlanamayan bir popülasyonda görülme sıklığı, bir yıl için, milyonda 1 ila 2.2 arasında bildirilmektedir (40).

Sigara dumanı ve mesleki karsinojenlere maruziyet akciğer kanseri riskini arttırır. En iyi örnek, sigara içme riski ile asbestozisin varlığı arasındaki ilişkidir. Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar (42).

Asbest ile yapılan deneysel çalışmalardan sigara dumanının asbest liflerinin akciğerde birikme şansını arttırdığı gösterilmiştir. Akciğer kanserine yakalanma sigara ile birlikte olduğunda daha da katlanarak artar. Asbest işçilerinde akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde, asbestin, sigaranın, gelişmiş fibrotik dokunun payı vardır (40).

Bis (Klorometil) Eter (BCME): Tekstil, boya ve ev inşaat endüstrisinde kullanılan klorometilasyon işlemlerinde hidroklorik asit ve formaldehidin karıştırılması ile oluşur. İlk temasdan 16-25 yıl sonra, akciğer kanseri riski 2.5-10 kat artar. Özellikle küçük hücreli akciğer karsinomu sıktır (33). BCME ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, ilk kez 1964 ve 1965'te, BCME ile klorometilasyon işlemi yapan iki genç işçinin akciğer kanserinden ölmesiyle ortaya çıkmıştır (35).

Takip eden 7 yıl içinde, 4 olgu daha bildirilmiştir. Geçerli risk 10 kat fazladır. Akciğer kanseri gelişen olguların yaşları 35-54 arasında olup latent dönem 8 yıl gibi kısadır. BCME artık ABD'nde üretilmemektedir, kullanımını küçük laboratuvarlarda sınırlıdır. Sekiz saatlik maruziyetin limiti 1 ppm'dir (35).

Nikel ve Nikel Bileşikleri: Mortalite, temas süresi ile ilişkilidir ve akciğer kanseri tanısına kadar en az 15 yıl geçmesi gerekir. Çeliğin kaynak yapılmasında çalışanlarda, oluşan nikel ve hekzavalan krom bileşikleri gibi katı aerosollerin oluşmasına bağlı akciğer kanseri riski artmaktadır. Bu epidemiolojik çalışmalarda asbest ve sigara teması genellikle akciğer kanseri riskini artırmaktadır. Nikele özgü etkiler ve nikel maruziyeti ile akciğer kanseri arasındaki doz-yanıt ilişkisi, ayrıntılı olarak araştırılan temel sorular arasındadır. Akciğer dokusundaki yüksek nikel miktarının, nikel işçilerindeki yüksek akciğer riskini gösterip göstermediği bilinmemektedir. İmmünojenik çalışmalar, nikelin “Natural Killer” hücre aktivitesini ve interferon üzerine olan baskılayıcı etkisinin, nikel karsinogenezisinin mekanizmaları içinde yer alabileceğini öne sürmektedir. Potansiyel bir mutajen olarak nikel, in vitro ve in vivo kromozom hasarına neden olabilir; nikel iyonları DNA ve nükleer proteinlere bağlanarak DNA hasarı oluşturur. Moleküler biyoloji ve onkolojinin hızlı gelişimi ile nikele bağlı mesleki akciğer kanserinin anlaşılması ve kontrolü için yeni yaklaşımlar ortaya konacaktır (43).

Genel popülasyon nikele hava, su ve yiyeceklerle maruz kalır. Nikelin atmosferik konsantrasyonu, kırsal ve kentsel alanlarda 1-328 mg / cm³’tür. Maruziyet limiti 0,05 mg / m³’tür (43).

Nikel alaşımları; ısı değiştiricileri, kaynak elektrotları, gaz turbo motorlar, deniz ve petrokimyasal aletler gibi birçok üründe kullanılır. Petrol, plastik ve lastik endüstrisinde katalizör olarak kullanılır (43).

Nikel maruziyeti sonrası nazal kanser riski 9-26 kat artar. Nikel karbonil olası bir insan karsinojenidir.. Nikel karbonil inhalasyonu hayvanlarda akciğer kanseri oluşturur. Eriyebilir nikel tuzlarına ve bazı nikel oksitlere maruz kalan kişilerde yapılan çalışmalar, akciğer kanseri ile bir ilişkili olabileceğini göstermektedir. Metalik nikelin de akciğer ya da nazal kansere neden olduğu gösterilmiştir (43).

Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH): Organik maddelerin tam olmayan yanması sonucu oluşurlar. Genel popülasyon maruziyetinin en büyük kaynağı diyetdir. Bunu hava ve su takip eder. Sigara dumanı, PAH maruziyetine neden olan en güçlü

faktördür. İnsan kaynaklı atmosferik PAH odun yanması, dizel ve gaz motorları, otomobil egzozu ve emisyonlardan oluşur; doğal kaynaklar ise orman yangınları ve volkanlardır (15).

Hayvan çalışmaları, PAH'ın çoğunun inhalasyonlardan, dermal temas ve oral alınımından sonra karsinojenik olduğunu göstermiştir. Benzo-a-piren, en fazla çalışan PAH'dan biri olup, maruziyet yoluyla da karsinojeniktir. PAH'ın kompleks karışımlarına mesleki maruziyet, artmış akciğer kanseri riski ile ilişkilidir (15).

Radyasyon: Doğada bulunan uranyum bozunma ürünleri arasında inert bir gaz olan radon yer alır. Bindokuzyüzellilerde akciğer zararı olan radyasyonun, radona bağlı olduğu anlaşılmıştır. Yüksek radon düzeylerinin bulunduğu uranyum madenlerinde solunum sistemi kanserleri nedeniyle ölümlerin arttığı bildirilmiştir. Radon evlerde biriktiğinden genel popülasyonda da akciğer kanserlerine neden olabilir. Binalardaki radon düzeyi, esas olarak topraktaki konsantrasyon ve ventilasyon hızına bağlıdır. Radon evlere tipik olarak yer ve duvarlardaki çatlaklardan, borulardan, elektrik tesisatı ve diğer girişlerden girer. Bina malzemeleri, evde kullanılan su, pişirme ve ısıtma için kullanılan doğal gaz da katkıda bulunabilir. İyi havalandırılmayan bodrum katlarında konsantrasyon en yüksektir (35).

ABD'ndeki akciğer kanserlerinin %6'sı genel çevredeki radona bağlıdır. Bu gerçek, radonu sigaradan sonra akciğer kanserinin en önemli nedeni olarak göstermektedir (35).

Winnipeg, Kanada'da yürütülen bir olgu kontrol çalışmasında, histolojik olarak akciğer kanseri tanısı almış 738 hasta, yaş ve cinsiyet olarak uygun 738 kontrol olgusu ile birlikte incelenmiştir. En az bir yıl süre ile bu bölgelerdeki kişilerin oturduğu tüm evlere radon dozimetreleri yerleştirilmiş, ortalama radon düzeyleri üst katlarda $120\text{Bq} / \text{m}^3$ bulunmuştur. Radona kümülatif maruziyetle olgularda gözlenen histolojik tipler açısından göreceli riskte herhangi bir artış belirlenmemiştir (44). İyonizan radyasyona düşük düzeyde mesleki maruziyetin, akciğer kanseri riskini arttırmadığı, ABD'nde nükleer bir enerji merkezinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (43).

Radon gazı, bilinen bir insan karsinojenidir. Mortaliteyi etkileyen faktörler ilk maruziyet sırasındaki yaş, total kümülatif doz ve maruziyet hızıdır. Düşük maruziyet hızları, her ünite doz başına daha yüksek risklere yol açar. Tüm histolojik tiplerin artmasına rağmen, küçük hücreli akciğer kanseri daha yüksek orandadır (15).

Krom: Hekzavalan krom bileşikleri bilinen insan karsinojenleridir. İn hale edilen krom, temasın bitmesinden sonra uzun süre akciğerlerde kalır ve bronş karsinomunda dokuda artmış bulunur. Akciğer kanseri birçok diğer meslek grubunda tanımlanmıştır. Bunlar arasında ziraatçılar, kasaplar, mezbaha işçileri, itfaiyeciler, basın endüstrisi çalışanları sayılabilir. Bu meslek gruplarındaki akciğer kanser riski konusundaki veriler sıklıkla seyrek, kontrolsüz ve kesin kanıtlanmamıştır (15).

Krom 3 kimyasal formda bulunan bir metaldir: krom (0), trivalan (III) ve hekzavalan (VI). Krom III doğada bulunan esansiyel bir elementtir. Krom VI ve krom (0) , endüstriyel aktiviteler sonucu oluşur, metal alaşımlar, çelik, krom tabakalama, dericilik, odun koruma, boya üretimi dahil birçok işlemden kullanılır. Yiyeceklerde ve suda da bulunur. In vitro genetik toksikoloji tayımları, krom VI 'nın bakterilerde mutajenik olduğunu, krom III'ün ise olmadığını göstermiştir. Hayvan çalışmaları karsinojenisiteyi göstermiş, inhalasyonu akciğer kanserlerine neden olmuştur. Suda eriyen krom VI tuzları düşük solubilitesi olanlarda daha büyük karsinojenik potansiyele sahiptir (15).

Krom III ve VI' ya maruz kalan işçilerde yapılan insan çalışmaları, yalnız hekzavalan bileşiklerin karsinojenik olduğunu göstermektedir. Kromatlar ve kromik asit için izin verilen limit $0.1 \text{ mg} / \text{m}^3$ 'tür. Krom maruziyetinin derecesi kan ve idrarın takibiyle tayımlanabilir (15).

Berilyum: Düşük ağırlıklı, çok sert ve yüksek ısı absorpsiyonu olan metaldir. Hayvan deneylerinde osteosarkom ve akciğer kanseri oluşturmuştur. Sıçanlarda test edilen en güçlü inorganik akciğer karsinojenidir ve krisotil asbestten 100 kat daha aktiftir. Akut beriliozis öyküsü olanlarda risk en fazla olup doz yanıt ilişkisi gösterir. Flörosan tüp sanayi, berilyumlu alaşımların, seramiklerin üretilmesi, işlenmesi, berilyum madeninin çıkarılması ve tesviyesinde çalışanlarda hastalık riski vardır (15).

Kadmiyum: İnhalasyon çalışmaları, sıçanlarda akciğer kanserleri oluşturmuştur. Artmış akciğer kanseri riski %25-50'dir ve doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan kohort çalışmalarında pil fabrika işçilerinde ve kadmiyum madeni artım işinde çalışanlarda akciğer kanseri riskinde artış saptanmıştır (7).

Alüminyum: Alüminyum azaltma işleminde yoğun uçuculara maruziyet, artmış akciğer kanseri mortalitesi ile ilişkilidir. Risk, temas süresi ile bağlantılı olup, genellikle 21 yıl sonra gelişir (15).

2.4.2. GRUP II (OLASI KARSİNOJENLER)

İnsanlardaki karsinojeniteleri konusunda sınırlı kanıtlar bulunan ancak deney hayvanlarındaki kanıtları yeterli olan ajanlardır. IARC'nin bildirdiği 8 ayrı ajan veya karışımın solunum sistemi organlarına karşı olası karsinojenik etki yaptığı düşünülmektedir (7). Bunlar Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: IARC'e göre solunum sistemi kanserleri ile ilgili olası ajanlar ve hedef bölgeler

Olası Ajanlar	Şüphelenilen Hedef Bölgeler
Akrilonitril	Akciğer
Azotyopürin	Akciğer
Formaldehid	Burun, larinks
Silika	Akciğer
Kompleks karışımlar	
Dizel-Egsoz	Akciğer
İlgili meslekler	
Kaynakçılık	Akciğer
Plastik sanayi	Akciğer
Böcek ilacı kullanımı ve üretimi	Akciğer

Kaynak: IARC, 1971-1994

Akrilonitril: Akrilik fibriller, reçineler, lastikler ve plastiklerin üretimi için kullanılan uçucu, yanabilir bir sıvıdır. Akrilonitril maruziyeti ve akciğer kanseri

arasındaki ilk ilişki Du Pant tarafından bildirilmiştir. Genel kanı, insanlardaki verilerin düşündürücü, ancak sınırlı olduğudur (7,15).

Formaldehid: İzolasyon materyalleri, lastik imalatı, tekstil, fotoğrafçılık, kozmetik sanayinde kullanılan yüksek reaktif bir moleküldür. Farelerde inhalasyon deneyleri, nazal kavitede skuamöz hücreli karsinomlara neden olmuştur. Patologlar, anatomistler, morgda çalışanlarda yapılan epidemiolojik çalışmalarda akciğer kanseri riskinde sabit bir artış saptanmamıştır. Halen mevcut kanıtlara göre formaldehid, nazal kavite ve nazofarinks kanserine neden olmakta, fakat akciğer kanserine neden olmamaktadır (7,15).

Vinil Klorid: Yaygın kullanılan bir plastik olan polivinil kloridin (PVC) yapımında kullanılan tatlı-kokulu, renksiz bir kimyasal maddedir. Halk vinil kloride zararlı çöp alanları, plastik fabrikalarına yakın oturma ve kontamine içme suyu ile maruz kalır. Farelerde vinil kloridle yapılan inhalasyon çalışmalarında, akciğer kanseri riskinde artma bildirilmiştir. Dört hafta süreyle 600 ppm'e yükselen konsantrasyonlarda akciğer kanserinde dozla ilişkili artışlar gözlenmiştir. Bir saat içinde 5.000 ppm'lik akut maruziyetler ve aralıklı bir saatlik 50 ppm'lik maruziyetler bronkoalveoler adenom riskini artırır (7,15).

Mesleki vinil klorid maruziyetinin akciğer kanseri oluşturmadaki rolü açık değildir ve maruz kalan işçilerde ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar gösterilmiştir. Ancak hayvan toksikoloji çalışmaları ve insanlardaki veriler, vinil kloride mesleki maruziyetin akciğer kanseri gelişiminde küçük bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (7,15).

Silika: Silis veya silikon dioksit (SiO_2) yer kabuğunun önemli bir bileşeni olup, kristalin ve amorf formlarda bulunur. Kristalin silisin 3 temel formu kuartz, tridimit ve kristobalittir. Silikozis riskinin olduğu iş kolları; taş ocakları, kuvars değirmenleri, kum püskürtme işçileri, madenciler, tünel kazıcıları, dökümcüler, cam sanayi, seramik, çimento üretimi, çanak çömlek yapımı ve vitray yapımıdır (43).

Ülkemizde riskli iş kollarında çalışan kişilerde yasal anlamda izin verilen kuvars düzeyi $0.25 \text{ mg} / \text{m}^3$ dür. Hayvan çalışmaları, kristalin silisin akciğer kanserine neden olduğunu göstermiştir. Farelerdeki inhalasyon çalışmalarında, kuartzın karsinojenik olduğu, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinoma neden olduğu bulunmuştur (43).

2.4.3. GRUP III KARSİNOJENLER

İnsanlarda karsinojenitesi konusunda sınırlı kanıt bulunan ancak deney hayvanlarında yeterli kanıt olmayan ajanlardır (7,15).

Asetaldehid: Plastik, sentetik lastik, reçine, boya, gibi birçok ürünün imalatında kullanılan kimyasal bir maddedir. Hayvan deneyleri, solunum sistemindeki karsinojenitesi konusunda yeterli kanıt sağlamıştır. 3,000 ppm konsantrasyona maruz bırakılan farelerde solunum sistemi tümörlerinin insidansında dozla ilişkili bir artış saptanmıştır. Tüm maruziyet düzeylerinde adenokarsinomlar, yüksek dozlarda ise skuamöz hücreli karsinomlar görülür. Asetaldehidle yapılan tek epidemiolojik araştırma Doğu Almanya'da işçilerde yapılmış, kaba total kanser insidansı genel popülasyondan fazla bulunmuştur. Olguların beşi akciğer kanseri olup, tümü sigara içen hastalardır. Maruziyet limiti 8 saatte 100 ppm'dir (15,7).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 1999 Eylül-2007 Eylül yılları arasındaki 8 yıllık dönemde başvuran akciğer kanseri tanısı almış hastalar dahil edildi. 300 hastanın klinik özellikleri, patolojik biyopsi ve sitolojik materyalleri ile sosyodemografik özellikleri detaylı biçimde incelendi. Çalışmamızda akciğer kanserine yakalanma olasılığını etkileyen risk faktörleri araştırıldı. Risk faktörlerinden özellikle ailevi akciğer kanseri, akciğer dışı kanser öyküsü ve meslek maruziyeti saptanmaya çalışıldı. Elde edilen veriler benzer yaş ve cinsiyette o ana kadar akciğer kanser tanısı almamış sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na çalışmanın amacını, nasıl yapılacağı, hangi kurallara uyulacağı hakkında bilgi verilip Etik Kurul'dan onay alındı. Hastalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu oluşturuldu. Görüşülen kişilerden görüşme öncesi çalışmanın amacı anlatılarak izin alındı. Yaşayan hastaların kendisiyle, ölmüş olanların hasta bilgi sisteminde yer alan hasta bilgileri kayıtlarından ve yakınlarıyla yapılan yüz yüze veya telefon görüşmeleriyle daha önce hazırlanan anket formu uygulanarak veriler elde edildi .

Hasta ve kontrol grubu üyeleri cinsiyet, yaş, çevresel asbest maruziyeti, maruziyet yeri, malignite dışı altta yatan hastalık öyküsü, ailede akciğer ve / veya diğer sistem kanser olup olmadığı, meslek anamnezi, sigara ve alkol alışkanlığı, beslenme alışkanlığı, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer sorgulandı. Vaka grubunda ayrıca dosya bilgilerinden histolojik tanı tespiti, tanı tarihi, evresi, tanı anında metastaz varlığı, kanser için aldığı tedavi veya tedaviler kaydedildi.

Yaşam yeri; şehir merkezi ve kırsal, beslenme alışkanlığı; bitkisel ve hayvansal ağırlıklı beslenme olarak ikiye ayrıldı. Sosyoekonomik durum aylık gelir olarak kaydedildi.

Çevresel asbest maruziyeti evde ak toprak kullanımının olup olmadığı, bu toprağa kaç yıl süre ile nerede maruz kaldığı sorgulandı.

Sigara öyküsü; sigara halen içen, hiç içmeyen ve bırakmış olarak şu şekilde tariflendi. Halen sigara içen: Hayatında en az 100 adet sigara içmiş veya halen içiyor ya da sigarayı bırakmış ancak sigarayı bırakmasının üzerinden 12 aydan daha kısa bir süre geçmiş olanlar bu gruba alındı. Bırakmış: Sigarayı en az 12 ay önce veya daha önceden bırakmış olanlar bu gruba alındı. Hiç içmemiş: Hayatında hiç sigara içmemiş ya da hayatında 100 taneden daha az sigara içmiş olanlar da bu gruba alındı. Paket / yıl, (sigara kullandığı süre (yıl olarak) x bu sürede günde kaç paket) şeklinde hesaplandı.

Sigara içen ya da bırakmışlarda toplam paket / yıl, bırakmış ise akciğer kanseri tanısından önce mi ya da sonra mı bıraktığı, bırakma süresi, ailede sigara alışkanlığı açısından baba, anne ve kardeş sigara içiciliği belirlendi. Sigara anamnezi olmayanlarda ailenin diğer fertleri de (örneğin eşler) sigara içiciliği açısından sorgulandı.

Akciğer kanseri dışı altta yatan ek hastalık olarak; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) , Bronşiyal Astım, geçirilmiş akciğer tüberkülozu, hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, baş-boyun kanseri araştırıldı.

Meslek anamnezinde; yaptığı iş, haftada kaç gün ve toplam kaç saat çalıştığı, iş yeri havalandırmasının olup olmadığı, maske takıp takmadığı, iş yerinde maruz kaldığı maddeler ayrıntılarıyla sorgulandı.

Ailede akciğer ve / veya diğer sistem kanser olup olmadığı, var ise yakınlığı ve ne kanseri olduğu belirlendi. Ailesel kanser hikayesi olanların baba, anne, kardeş, çocuk, dede ve ikinci derece yakınlarında (amca, hala, dayı) kanser hikayesi olanlar değerlendirildi.

Sonuçlar bilgisayara kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 10.0 programı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilerek İstatistiksel analizde Chi-Square tests, Student-t testi ve Lojistik Regresyon yöntemleri uygulandı.

4.BULGULAR

Araştırma kapsamına Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 1999- Eylül 2007 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile izlenen 300 hasta alındı. Elde edilen veriler benzer yaş ve cinsiyette o ana kadar hiç akciğer kanseri tanısı almamış 300 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bulgularımızı şu şekilde özetledik; hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler, hasta grubun hastalık bilgilerini içeren tanımlayıcı özellikler, her iki grupta akciğer kanserine yakalanma olasılığını etkileyen risk faktörleri ve akciğer kanserinde meslek maruziyeti ve ailevi kanser ilişkisi.

4.1. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

İzlenen hastalarda en eski tanı tarihi olarak 1999 yılı kaydedildi. Akciğer kanseri tanısı konulan 300 hastanın %6.7'sine (n=20) 1999–2001 yılları arası, %22.7'sine (n=68) 2002-2004 yıllarında, %70.7'sine (n=212) ise 2005-2007 yılları arasında tanı konuldu.

Hastalarda en küçük yaş 31, en yüksek yaş 83 olarak bulundu, ortalama yaş 60.3 ± 9.9 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise; en küçük yaş 36, en yüksek yaş 87 olarak görüldü, ortalama yaş 60.4 ± 10.5 yıl olarak hesaplandı.

Hasta grubunun %91.7'si (n=275) erkek, %8.3'ü (n=25) kadın hastalar, kontrol grubunda ise %95.0'i (n=285) erkek, %5.0'ni (15) kadın olgular oluşturdu. Kontrol grubu; akciğer kanseri tanısı konulan hasta grubuna göre yaş ve cinsiyet yüzdeleri açısından benzerlik göstermekteydi, cinsiyet dağılım yüzdelerine bakıldığında erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre daha yüksek olduğu görüldü, hasta ve kontrol grupları cinsiyetleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Grupların ortalama yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo-6'da sunuldu.

Hastaların %32.3'ünün (n=97) kendisi ile ölen akciğer kanserli hastalarda ise %20.0'nin (n=81) yakını, %40.7'sinin (n=122) dosya bilgilerine başvuruldu. Kontrol grubundaki tüm olguların yüz yüze görüşülerek bilgileri alındı.

Tablo-6: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu		
Ortalama yaş ± SD	60.3 ± 9.9		60.4 ± 10.5		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p >0.05
Erkek	275	91.7	285	95.0	
Kadın	25	8.3	15	5.0	

4.2. GRUP I (HASTA) OLGULARIN HASTALIK BİLGİLERİNİ İÇEREN TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

4.2.1. HİSTOPATOLOJİK TİPLER

Akciğer kanseri tanısı konulmuş olguların, kanserinin histopatolojik özellikleri incelendiğinde, en sık %57.3 (n=172) oranıyla skuamöz hücreli akciğer karsinomu bulundu. Bunu %23.1 (n=69) ile adenokarsinom ve % 12.3 (n=37) ile küçük hücreli akciğer karsinomu izledi. %3.3 (n=10) oranında mezotelyoma saptandı. Akciğer kanseri tanısı ile izlenen olguların tümör histolojileri Tablo-7’de sunuldu.

Skuamöz hücreli karsinom erkeklerde 169 kişide (%61.5), adenokarsinom kadınlarda 18 kişide (%72.0) en sık görülen histopatolojik kanser türü idi. İstatistiksel olarak cinsiyet ile kanser tipi arasında anlamlı bir fark gözlemlendi (skuamöz hücreli kanser için p<0.01, adenokarsinom için p<0.01).

4.2.2. EVRE

Hasta grubunun %9.1’ini (n=27) evre IIIA, %40.3’ünü (n=121) evre IIIB ve %38.0’ini (n=114) evre IV kanserler oluşturdu. Evre I’de yakalanan sadece %2 (n=6) olarak bulundu. Hasta grubunun evresi ile ilişkili bilgiler Tablo-8’de sunuldu.

Evre IV vakaların metastaz yeri incelendiğinde kemik %9.3 (n=28), beyin %8.0 (n=24) ve karaciğer %5.7’sini (n=17) oluşturdu. Hasta grubunun metastaz yerlerine ilişkin bilgiler Tablo-9’da sunuldu.

Tablo-7: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların tümör histolojisi

	Sayı	Yüzde
Skuamöz hücreli karsinom	172	57.3
Adenokarsinom	69	23.1
Küçük hücreli karsinom	37	12.3
Mezotelyoma	10	3.3
Diğer	7	2.3
Büyük hücreli karsinom	5	1.7

Tablo-8: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların evresi

	Sayı	Yüzde
Evre IA	1	0.3
Evre IB	5	1.7
Evre IIA	10	3.3
Evre IIB	22	7.3
Evre IIIA	27	9.1
Evre IIIB	121	40.3
Evre IV	114	38.0

Tablo-9: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların uzak metastazı

	Sayı	Yüzde
Kemik	28	9.3
Beyin	24	8.0
Karaciğer	17	5.7
Diğer akciğer	16	5.3
Surrenal	13	4.7
Kemik+Beyin	6	1.7
Kemik+Karaciğer	4	1.3
Surrenal+Karaciğer	2	0.7
Beyin+ Surrenal	2	0.7
Beyin+ Karaciğer	1	0.3
Kemik+Surrenal	1	0.3

4.2.3.TEDAVİ

Hasta grubunun tedavi özellikleri incelendiğinde, hastaların %14'ne (n=39) yalnızca cerrahi, %33.0'ne (n=99) yalnızca kemoterapi, %4.0'ne (n=12) sadece radyoterapi, %5.0'ne (n=15) cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi şeklinde kombine tedavi uygulandı. %7.3 (n=22) hastaya performansının kötü olması nedeniyle sadece destek tedavisi verildi. Hasta grubunun akciğer kanseri için aldığı tedaviler Tablo-10'da verildi.

Tablo-10: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların tedavisi

	Sayı	Yüzde
Kemoterapi (KT)	99	33.0
Radyoterapi+Kemoterapi	89	28.7
Cerrahi	39	14.0
Cerrahi+Kemoterapi	24	8.0
Destek	22	7,3
Cerrahi+ RT+KT	15	5.0
Radyoterapi	12	4.0

4.2.4. EK HASTALIK

Hastaların %46.3'nün (n=139) özgeçmişinde altta yatan ek hastalık öyküsü bulunmaktadır. En sık belirtilen sağlık sorunu %13.3 (n=40) oranıyla kanser dışı KOAH'dır. Akciğer kanseri tanısı konmuş vaka grubunun %3.3'de (n=10) daha önce tanısı konmuş ikinci primer kanser olarak larinks kanseri saptadı. Kontrol grubunun %50.7'sinin (n=152) altta yatan hastalık öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda en sık görülen sağlık sorunu %12.0 (n=36) ile Diabetes Mellitus'tu. KOAH yüzdesi ise %8.0 (n=24) ile hasta grubuna göre düşük olarak görüldü. Kontrol grubunda 3 (%1.0) hastada Larinks kanseri teşhisi mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunun altta yatan ek hastalıkları Tablo-11'de verildi.

Tablo-11: Akciğer kanseri tanısıyla izlenen hastaların ek hastalık özellikleri

	Hasta Grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
KOAH	40	13.3	24	8.0
B. Astım	1	0.3	18	6.0
Geçirilmiş akciğer tüberkülozu	11	3.7	6	2.0
D. Mellitus	14	4.7	36	12.0
Koroner arteriyel hastalık (KAH)	9	3.0	6	2.0
Hipertansiyon (HT)	34	11.2	26	8.6
Konjestif kalp yetmezliği(KKY)	2	0.7	5	1.7
Larinks kanseri	10	3.3	3	1.0
DM+KAH	2	0.7	2	0.7
DM+HT	11	3.7	20	6.7
HT+KAH	2	0.7	3	1.0
HT+KKY	3	1.0	3	1.0

4.2.5. RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ BULGULAR

4.2.5.1. SİGARA

Hasta grubunda %29.7'si (n=89) sigara içmekteydi, %57.7'si (n=173) sigara içmeyi bırakmıştı, %12.7'si (n=38) ise hiç sigara içmemişti, %11.0 (n=33) hastada da pasif içicilik mevcuttu. Kontrol grubunun sigara içme durumları incelendiğinde; sigara içenlerin yüzdesi %22.0 (n=66) , sigara içmeyi bırakanlar %48.3 (n=145), hiç sigara içmeyenler %29.7 (n=89) , pasif içicilik %5.3 (n=16) olguda mevcuttu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre pasif içicilik maruziyeti, halen sigara kullanma yüzdesi ve sigara bırakma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p<0.01). Sigarayı bırakan hasta grubunun %21.0'i (n=63) akciğer kanseri tanısından önce, %36.7'si (n=110) ise akciğer kanseri tanısından sonra sigarayı bırakmıştı. Sigara bırakma süreleri incelendiğinde, hasta grubunun %50.6'sı (n=88), kontrol grubunun ise %12.4'ü (n=18) bir yıldan kısa süredir sigarayı bırakmışlardı. Çalışma gruplarına ait sigara içme alışkanlıkları Tablo-12'de sunuldu.

Sigara içmiş veya içmekte olanların ortalama paket / yıl süreleri, hastalarda ortalama 56.24 ± 30.61 yıl, kontrol grubunda ortalama 32.80 ± 20.0 pakettir. Hasta grubunun paket / yıl ortalamasının kontrol grubunun paket / yıl ortalamasından anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p<0.01).

Tablo-12: Çalışma gruplarına ait sigara içme alışkanlıklarının karşılaştırılması

Sigara	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
İçmeyen	38	12.7	89	29.7	0.001
Bırakan	173	57.7	145	48.3	0.001
Akciğer kanseri tanısından önce	63	21.0			
Akciğer kanseri tanısından sonra	110	36.7			
Bırakma süresi					
Bir yıldan kısa	88	50.6	18	12.4	
Bir yıldan uzun	85	49.4	127	87.6	
İçen	89	29.7	66	22.0	0.001

Sigara içenlerde en sık skuamöz hücreli karsinom ($p<0.01$), içmeyenlerde adenokarsinom ($p<0.01$) en sık görülen histopatolojik kanser türü idi.

4.2.5.2. ALKOL

Hasta ve kontrol grupları arasında alkol içimi bakımından hasta grubunun % 27.3'ü ($n=82$), kontrol grubunun %21.0'i ($n=63$) alkol kullanıyordu. Alkol kullananlarda hasta grubunda haftanın her gün içenlerin yüzdesinin %47.6 ($n=39$), kontrol grubunda %39.7 ($n=25$) olduğu görüldü. Hasta ve kontrol grupları arasında alkol içimi bakımından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubunun alkol alışkanlıkları Tablo-13'de verildi.

Tablo-13: Çalışma gruplarına alkol içme alışkanlıklarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Alkol içen	82	27.3	63	21.0	p>0.05
Haftada hergün	39	47.6	25	39.7	
Haftada 2 günden fazla	27	32.9	16	25.4	
Haftada 2 günden az	16	19.5	22	34.9	
Alkol içmeyen	218	82.7	237	79.0	p>0.05

4.2.5.3. BESLENME ALIŞKANLIĞI

Beslenme alışkanlığı değerlendirildiğinde, vaka grubunun %47.3'ü (n=142), kontrol grubunun %32.7'si (n=98) hayvansal gıda ağırlıklı beslenmekteydi. Bitkisel ağırlıklı beslenme oranları ise vaka grubunda % 52.7'si (n=158) ve kontrol grubunda %67.3'üydü (n=202). Her iki grup karşılaştırıldığında hayvansal ağırlıklı beslenmenin vaka grubunda daha yüksek olduğu saptandı, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). (Tablo-13).

4.2.5.4. SOSYOEKONOMİK DURUM

Sosyoekonomik durum, aylık gelir seviyesi olarak belirlendi. Aylık kazanç tutarı YTL cinsinden 3 gruba ayrıldı. 500 YTL ve altında aylık kazancı olanlar düşük gelir seviyesi, 501-1000 YTL arası orta gelir seviyesi ve 1001 YTL üzeri yüksek gelir seviyesi olarak belirlendi. Hasta grubunda, %40.0'ı (n=120) düşük, %52.3'ü (n=157) orta ve % 7.7'si (n=23) yüksek gelir düzeyine sahipti. Kontrol grubunda ise düşük gelir seviyesi % 37.3 (n=112) , orta % 53.0 (n=159) ve yüksek %9.7 (n=29) olarak bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında düşük ve orta gelir seviyesine sahip kişilerin daha çok, yüksek gelir seviyesinin ise daha az olduğu tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

4.2.5.5. YAŞAM YERİ

Hasta ve kontrol grupları arasında yaşam yerine bakıldığında; hasta grubunun %44.3'ü (n=133) şehir merkezi, %55.7'si (n=167) kırsal bölgede yaşamakta idi. Kontrol grubunda ise şehir merkezi yüzdesi %51.7 (n=155), kırsal bölge %48.3 (n=145) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaşadıkları yer açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). (Tablo-13)

Tablo-14: Çalışma gruplarına ait beslenme ve yaşam özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hayvansal	142	47.3	98	32.7	0.001
Bitkisel	158	52.7	202	67.3	0.001
Şehir	133	44.3	155	51.7	$p>0.05$
Kırsal	167	55.7	145	48.3	$p>0.05$

4.2.5.6. ÇEVRESEL ASBEST MARUZİYETİ

Çevresel asbest maruziyeti incelendiğinde, hasta grubunun %58.3'ünde (n=175), kontrol grubunun ise %60.7'sinde (n=182) çevresel asbest maruziyet öyküsü alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında çevresel asbest maruziyeti açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Vaka ve kontrol gruplarında asbest maruziyeti olan kişilerde en sık %12.3 (n=44) Denizli'nin ilçeleri arasında Çal yöresinde görüldü.

Çevresel asbest maruziyet süreleri incelendiğinde vaka grubunda ortalama yıl 27.5 ± 14.0 , kontrol grubunda ise ortalama 19.8 ± 9.7 yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında çevresel asbest maruziyeti ortalama yıl olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Tablo-14'de çalışma gruplarının asbest çevresel maruziyetleri ve maruz kaldıkları ortalama yıl değerleri verildi.

Malign plevral mezotelyoma tanısı konulan 10 hastanın 9'da çevresel asbest maruziyeti mevcuttu, maruz kaldıkları süre ortalama 25.0 ± 10.9 yıl olarak bulundu.

Asbest teması olan hastalarda adenokanser görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo-15: Çalışma gruplarına çevresel asbest maruziyetinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Asbest maruziyeti					p>0.05
Olan	175	58.3	182	60.7	
Olmayan	125	41.7	118	39.3	
Asbest Ortalama yıl ± SD	27.5 ± 14.0		19.8 ± 9.7		0.001

4.3. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARIN AİLEVİ KANSER VE AİLEVİ SİGARA İLİŞKİSİ

4.3.1. AİLEVİ KANSER İLİŞKİSİ

Araştırmamıza katılan hasta grubunda ailesinde akciğer ve diğer sistem kanserleri öyküsü sorgulandığında, hasta grubunun ailesinde akciğer kanseri öyküsü olanlar %16.3 (n=49) iken, akciğer dışı kanser öyküsü olanlar %17.0 (n=51) olarak bulundu. Olgu ve kontrol grupları arasında, pozitif aile hikayesi ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05). Hasta ve kontrol gruplarına ait ailelerinde kanser oranları Tablo-16'da sunuldu.

Tablo-16: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde kanser oranları

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ailesinde akciğer kanseri					p>0.05
Evet	49	16.3	35	11.7	
Hayır	251	83.7	265	83.3	
Ailesinde başka sistem kanseri					p>0.05
Evet	51	17.0	49	16.3	
Hayır	249	83.0	251	83.7	

Çalışmamızda akciğer kanserli olgularımızın kardeşlerinde ve amca, dayı hala gibi ikinci derece yakınlarında akciğer kanseri görülme yüzdeleri belirgin olarak

yüksekti, her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ailesinde akciğer kanseri dışı diğer organ kanserlerinde en yüksek aile ilişkisi %56.3 ($n=18$) oranıyla babada, akciğer kanserinde en yüksek aile ilişkisi ise %80.0 ($n=20$) ile kardeşte saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında akciğer ve diğer sistem kanseri olan yakınlarının dağılım oranları; Tablo-16 ve Tablo-17’de sunuldu.

Tablo-17: Hasta ve kontrol gruplarında akciğer kanseri hikayesi olan yakınların dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Akciğer kanseri hikayesi olan yakınlar					$p>0.05$
Baba	10	35.7	18	64.3	
Anne	4	57.1	3	42.9	
Kardeş	20	80.0	5	20.0	
İkinci derece yakınları	13	68.4	6	31.6	
Dede	2	50.0	2	50.0	
Çocukları			1	100.0	

Tablo-18: Hasta ve kontrol gruplarında akciğer dışı organ kanseri hikayesi olan yakınların dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Akciğer dışı organ kanseri olan yakınlar					$p>0.05$
Baba	18	56.3	14	43.8	
Anne	8	50.0	8	50.0	
Kardeş	15	53.5	13	46.4	
İkinci derece yakınları	5	45.5	6	54.5	
Dede	3	37.5	5	62.5	
Çocukları	2	40.0	3	60.0	

Hasta ve kontrol grubunda ailesinde akciğer dışı kanser öyküsü pozitif olan olguların genel kanser yüzdelerine baktığımızda; vaka grubunun %27.5'nin (n=14) gastrointestinal sistem (GİS) ve aynı yüzde ile %27.5'nin (n=14) başboyun kanserleri, kontrol grubunda ise en sık %34.7 oranıyla genitoüriner sistem (GÜS) kanserleri saptandı, Tablo-18'de ayrıntılı bir şekilde sunuldu.

Tablo-19: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde akciğer dışı kanser oranları

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ailelerinde akciğer dışı kanserler					p>0.05
Cilt kanseri	5	9.8	1	2.0	
GİS kanseri	14	27.5	12	24.5	
GÜS kanseri	8	15.7	17	34.7	
Hematolojik kanser	3	5.9	3	6.1	
Başboyun kanseri	14	27.5	11	22.4	
Meme kanseri	7	13.2	5	10.2	

Histolojik tipte kanser anamnezi pozitif olan hasta grubu karşılaştırıldığında; adenokarsinom akciğer dışı kanser öyküsü olanlarda, büyük hücreli karsinom kanser tipi ise ailelerinde akciğer kanseri pozitif bulunanlarda daha fazla görüldü, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (%21.7, %40.0, p>0.05). Mezotelyoma tanısı olan olguların hiçbirinde aile öyküsüne rastlanmadı.

4.3.2. AİLEVİ SİGARA İLİŞKİSİ

Hastalar ve kontrol grubunun, aile üyelerinin sigara alışkanlıkları incelendiğinde; hasta grubunun %44.7'nin (n=134) babası, %4.3'nün (n=13) kardeşi ve %22.3'nün (n=67) baba ve kardeş ikisi birlikte, annede %1.0 (n=3) oranıyla sigara içme öyküsü vardı. Kontrol grubunda baba sigara alışkanlığı %28 (n=84), kardeş %16.0 (n=48) ve her ikisi birden %25.7 (n=77), anne sigara içme alışkanlığı %1.3 (n=4) olarak bulundu. Ailesinde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha çok akciğer

kanseri görüldüğü gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (baba için $p<0.01$, anne için $p<0.01$, kardeş için $p<0,01$). (Tablo-19)

Tablo-20: Hasta ve kontrol grubu ailelerinde sigara içme alışkanlıkları

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Baba	134	44.7	84	28	0.001
Kardeş	13	4.3	48	16.0	0.001
Anne	3	1.0	4	1.3	0.001
Baba+kardeş	67	22.3	77	25.7	0.001

4.4. GRUP I (HASTA) VE GRUP II (KONTROL) OLGULARININ MESLEKSEL MARUZİYETİ

4.4.1. MESLEK DAĞILIMLARI

Çalışmamızda olguları meslek gruplarına göre 5 ana grupta topladık.

Grup-I: Tarım sektöründe çalışanlar

Grup-II: İnorganik toz maruziyetinin ön planda olduğu meslekler

Grup-III: Organik toz maruziyetinin ön planda olduğu meslekler

Grup-IV: İritan maruziyeti olan meslekler

Grup-V: Herhangi bir mesleksen maruziyetin olmadığı meslekler

Hastaların ve kontrol grubunun çalıştıkları mesleklerde maruz olduğu bilinen yada şüphelenilen maddelere göre grup I'e tarım sektöründe çalışanlar; grup II'ye inşaat sektörü, madencilik ve seramik işçiliği yapanlar; grup III'e şeker-lokum üreticiliği, tekstil sektöründe çalışanlar ve fırıncılar; Grup IV'e ev hanımları, plastik sanayinde çalışanlar, elektrikçiler, demir-döküm işçileri, kahvehane işletmecileri, boyacılar, şoförler ve deri imalatında çalışanlar; Grup V ise büro işiyle uğraşanlar dahil edildi.

Hasta grubunda en sık rastlanan meslek grubu %26,7 ile (n=80) tarım sektörü iken, kontrol grubunda %37.0 (n=111) oranıyla iritan maruziyeti olan meslek kolunun da çalışanlardı. Hasta ve kontrol grubunun meslek dağılımları Tablo-20'de verildi.

Tablo-21: Hasta ve kontrol grupları meslek dağılımları

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Tarım sektörü	80	26.7	55	18.3
İnorganik toz maruziyeti olanlar	38	12.7	27	9.0
Organik toz maruziyeti olanlar	31	10.3	21	7.0
İrritan maruziyeti olanlar	84	28.0	111	37.0
Maruziyet olmayanlar	67	22.3	86	28.7

4.4.2. KANSER RİSKİNİN MESLEK GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları mesleksel maruziyetlerine göre karşılaştırıldığında da, tarım sektöründe, inorganik ve organik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma oranında anlamlı derecede artış saptandı ($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$). (Tablo-21)

Tablo-22: Hasta ve kontrol grubunda maruziyet gruplarına ait akciğer kanserine yakalanma riski oranları

	Hasta grubu		Kontrol grubu		OR	95% CI	p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde			
Grup I	80	26.7	55	18.3	1.89	1.17-2.98	0.009
Grup II	38	12.7	27	9.0	1.81	1.00-3.25	0.049
Grup III	31	10.3	21	7.0	1.89	1.00-3.59	0.05
Grup IV	84	28	111	37.0	0.97	0.63-1.49	>0.05

Bunun yanı sıra tarım sektöründe çalışan olgulara yılda kaç kez ilaçlama (pestisit maruziyeti) yaptıkları sorgulandığında, vaka grubunda yıllık ortalama ilaçlama sayısı 0.73 ± 1.37 kez, kontrol grubunda ise ortalama 0.44 ± 1.01 kez bulundu, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$).

4.4.3. MESLEK VE HİSTOLOJİK TİP

Hasta ve kontrol gruplarının meslekleri ile kanser tipi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

4.4.4. MESLEK VE SÜRELERİ

Çalışmamızdaki olguların haftada çalıştıkları toplam gün sayısı incelendiğinde, hasta grubunun ortalama 5.94 ± 0.66 gün, kontrol grubunda ise ortalama 6.17 ± 3.47 gün çalıştıkları görüldü, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Haftada çalıştıkları toplam saat sayısı değerlendirildiğinde ise hastaların ortalama 47.2 ± 11.3 saat, kontrol grubunun 47.5 ± 14.6 saat çalıştıkları görüldü, çalışma saatleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

4.4.5. KORUYUCU ÖNLEMLER

İşyeri havalandırması incelendiğinde hasta grubunda 248 kişide (%82.7), kontrol grubunda 238 (%79.3) kişinin iş yeri havalandırması vardı, istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p>0.05$).

Araştırmamızda olguların çoğunluğu işyerinde maske takmıyordu, sadece hasta grubunda 7 kişi (%2.3), kontrol grubunda 4 kişi (%1.3) maske kullanıyordu, her iki grupta işyerinde maske kullanma karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

4.TARTIŞMA

Akciğer kanserleri oldukça agresif seyreden ve uzun vadeli sağ kalım oranı düşük kanserlerdir ve beklenen yaşam süresi kısadır (45). Çalışmamızda dosyasına ulaştığımız 300 hastanın 8 yıllık süre içerisinde yaşayanların 97'sine ulaşıldı. Akciğer kanserleri oldukça agresif seyreden ve uzun vadeli sağ kalım oranı düşük kanserler olmasına rağmen buna mukabil hastaların %32.3'üne ulaşmamızın nedeni verilerimizin homojen olarak dağılmaması ve hastaların çoğunun son iki yılda toplanmış olmasıdır.

Akciğer kanseri, dünya genelinde erkeklerde sık görülen, kadınlarda insidansı düşük olmakla birlikte erkeklere kıyasla daha hızlı artan bir kanserdir (43). Erkek ve kadınların akciğer kanseri gelişme riski açısından farklı olmasında en önemli faktör, sigara içimindeki farklılıktır. Kadınlarda son yıllarda sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmıştır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde 1980-1992 yılları arasında akciğer kanseri tanısı konulan hastaların incelendiği bir araştırmada hastaların %85.3'ü erkektir (46). Açikel'in çalışmasında da primer akciğer kanseri tanısıyla izlenen olguların %87.8'inin erkek olduğu bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda hastaların %91.7'si erkek, %8.3'ü kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Hasta grubunun yaşı incelendiğinde, en küçük yaş 31, en yüksek yaş 83 olarak bulundu, ortalama yaş 60.3 ± 9.9 olarak hesaplandı. Tanı yaşı ülkemizde yapılan benzer araştırmalardan çok farklı değildir. Özlü ve arkadaşlarının Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yaptıkları araştırmalarında tanı sırasında ortalama yaş 61.3 olarak bildirilmiştir (47). Benzer olarak Erpolat ve arkadaşlarının çalışmalarında tanı sırasında ortalama yaş 57 olarak bildirmişlerdir (48).

Ülkemizde en sık izlenen kanser tipi skuamöz hücreli kanser (yaklaşık %45) görülmekte bunu benzer oranla (yaklaşık %20) küçük hücreli kanser ve adenokanser izlemektedir. Büyük hücreli kanser %2 oranıyla en az görülen kanser tipidir (49). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir, en sık %57,3 oranıyla skuamöz

hücreli kanser görülürken, sadece %1.7'sini büyük hücreli akciğer kanseri oluşturmuştur.

Hatcher ve arkadaşlarının çalışmasında 1979-1998 yılları arasında erkeklerde akciğer adenokarsinomun giderek arttığı, küçük hücreli akciğer kanserinin ve skuamöz hücreli kanserin giderek azaldığını, kadınlarda ise her üç histolojik tipin arttığını bildirirken (50), başka bir çalışmada 1959-1991 yılları arasında adenokarsinomun erkeklerde 10 kat, kadınlarda 17 kat artarak Amerika'da en sık gözlenen kanser tipi olarak öne çıktığı bildirilmiştir (51). Adenokarsinom tanısındaki bu artış 1970'li yıllardan itibaren fiberoptik bronkoskopi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi invaziv yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ve patolojik inceleme yöntemlerinin daha gelişmiş olmasına bağlanmaktadır (51). Çalışmamızda da erkeklerde skuamöz hücreli kanser (%61.5) ve kadınlarda adenokarsinom (%72.0) en sık görülen kanser tipi olmuştur.

Evreleme sisteminin en önemli fonksiyonu kanserli hastaları anatomik alt gruplar içinde toplayarak prognoz ve tedavi şekillerinin belirlenmesini sağlamaktır. Doğru bir evreleme, tedavi sonuçlarını kıyaslamak için önemlidir. Akciğer kanserleri genelde ileri evrede fark edildiğinden, hastaların %15'inden daha azı cerrahi şansını elde edebilmektedir (52). Açıkkel ve arkadaşları inceledikleri 405 akciğer kanser vakasının %33.9'unun evre IV, %26.0'sinin evre IIIB, %26.8'nin evre IIIA kanserler olduğunu bulmuştur (2). Öztuna ve arkadaşlarının çalışmasında %22.9'unun evre IV, %40.6'sının evre IIIB, %9.9'unu evre I olarak değerlendirmişlerdir (53). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalardı. 114 hasta evre IV'de, 27 hasta evre IIIA'da ve 121 hasta evre IIIB'de saptandı. Sadece 6 hasta ise evre I'de yakalandı. Yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki hastalara ileri evrede tanı konmaktadır.

Çalışmamızda Evre IV hastaların metastaz yeri incelendiğinde; kemik %9.3 ile en sık metastaz yeri olarak görüldü. Bunu beyin %8.0 ve karaciğer %5.7 oranlarıyla izledi. Metintaş ve arkadaşları 1340 akciğer kanserli hasta serilerinde benzer sonuçlar elde etmişler, en sık görülen ilk üç uzak metastaz bölgesini kemik, karaciğer ve beyin olarak saptamışlardır (54).

Sigara kullanımı akciğer kanserine ek olarak pek çok ciddi hastalıkla ilişkilidir. Sigaranın KOAH, koroner kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölümlerin sırasıyla %82, %21, ve %18'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (55). Sigara aynı zamanda hipertansiyon, ateroskleroz, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, akciğer tüberkülozu, pnömoni, astım ile de ilişkilidir. Dolayısıyla akciğer kanseri olan ve yoğun sigara içme öyküsü olan veya içmeye devam eden hastalar sigaranın neden olduğu hastalıklara bağlı ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Bu nedenle ilk bakışta tüm akciğer kanseri tanılı hastaların doğrudan akciğer kanserinden kaybedilebileceği düşünülse de, bu her zaman geçerli değildir. Ayrıca akciğer kanserine yakalanma ileri yaşlarda artmaktadır. Bu nedenle tanı anında ek hastalık sorunlarına rastlanma olasılığı artar. (56). Gönlügür ve arkadaşları; 80 akciğer kanserli olgunun %36'sında KOAH, %6'sında koroner arter hastalığı, %5'inde inaktif akciğer tüberkülozu, %3'ünde kronik viral hepatit, %2'sinde diabetes mellitus ve %1'inde hipertansiyon bildirmişlerdir (57). 2992 olguluk bir seride, %73 olguda akciğer kanseri ile eş zamanlı bir hastalık tespit edilmiş ve en sık KOAH rastlanmıştır (58) Bizim çalışmamızda hasta grubunda ek hastalık olarak en sık %13.3 oranıyla KOAH, kontrol grubunda ise diabetes mellitus görüldü. Sigara içme larinks kanseri gelişimi ile de ilişkilidir (59). Çalışmamızda hasta grubunda 10 kişi, kontrol grubunda ise 3 kişide larinks kanseri tanısı mevcuttu.

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik etkenin sigara içilmesi olduğu kesin olarak bilinen bir gerçektir. Akciğer kanseri olgularının erkeklerde %85-90, kadınlarda %65-70'i sigaraya bağlı olarak gelişmektedir (15). Akciğer kanseri ve sigara kullanımı arasındaki nedensel ilişki 1950'li yıllardan başlayarak yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada açık bir biçimde ortaya konmuştur. Açık ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin içmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu belirtmiş, ancak bireysel farklılıkların da karsinogenezi önemli bir faktör olabileceğini savunmuştur (2). Radzikowska ve arkadaşlarının 5404 akciğer kanseri tanısı olan hastada yaptıkları çalışmada ise sigara içenlerin içmeyenlere göre daha fazla olduğunu, 50 yaşın üzerindeki hastalarda bu oranın gençlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır (60). Başka bir çalışmada 1992-1995 yılları arasında izlenen 3211 akciğer kanserli olgunun sadece 368 hastanın sigara içmediği, geri kalan 2743 hastanın içmiş

yada içmiş bırakmış olduklarını bulmuşlardır (61). Kişiler sigaraya farklı yaşlarda başlamaktadırlar ve belirli bir yaş grubunda, farklı maruziyet süreleri olabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir vaka-kontrol araştırmasında 8 yıllık dönemde 2144 akciğer kanserli hastalar alınmış, sigara içme öyküsü öğrenilebilen 1436 olgunun 1372 'sinin ortalama 52.6 paket yıl sigara içmiş, 64 'ünün hiç sigara içmemiş olarak bulmuşlardır (62).

Bizim çalışmamızda da, önceki çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde 300 hastanın 277'si sigara içme öyküsü olduğu görüldü, akciğer kanseri riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre belirgin derecede yüksek olduğunu saptandı ($p<0.01$). Hastalar ortalama 56.24 ± 30.61 , kontrol grubu ise 32.80 ± 20.0 paket / yıl sigara içme öyküsü mevcuttu, gruplarda sigara içenlerin ve bırakanların paket / yıl ortalamaları karşılaştırıldığında, hasta grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$).

Akciğer kanseri gelişen kadınların %20'si sigara içmemektedir. Sigara içmediği halde akciğer kanseri olan bu hastalarda çevresel sigara dumanı maruziyeti söz konusu olabilir. Kendisi içmediği halde eşi sigara içen kadınlarda yapılan bir otopsi çalışmasında, bu kadınlarda sigara içmeyen erkeklerin eşlerine göre bronşlarda ve akciğer parankiminde daha fazla epitelial metaplazi, olasılıkla prekanseröz lezyonlar bulunmuştur (15). Zheng ve arkadaşları yaptıkları araştırmada pasif sigara içimi ile akciğer kanseri arasında kesin ilişki olduğunu ve pasif sigara maruziyetinin süresiyle riskin daha da arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada yıllık 200 adetten fazla maruz kalanlarda istatistiki olarak önemli akciğer kanser riski gözlemlenmiştir (63). Nishino ve arkadaşlarının yaptıkları kocası sigara içen ve içmeyen kadınların karşılaştırıldığı çalışmada; sigara ilişkili kanser ve akciğer kanserinin rölatif riski kocası sigara içen kadınlarda, kocası sigara içmeyen kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (64). Bizim çalışmamızda hasta grubunun %11.0'i ve kontrol grubunun ise %5.3'de pasif içicilik mevcuttu, gruplar karşılaştırıldığında pasif içiciliğin akciğer kanseri riskini arttırdığı gözlemlendi ($p<0.01$).

Sigara alışkanlığı ile tümör histolojisi arasındaki ilişki iyi bilinen bir konudur. Süreyyapaşa'dan Arınç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içmeyen grupta

adenokarsinom, sigara içen ve içip bırakmış gruplarda ise skuamöz hücreli karsinom oranlarını daha yüksek bulmuşlar (65). Khuder, çalışmasında sigara ile küçük hücreli ve skuamöz hücreli karsinom histolojileri arasında, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom histolojilerine göre daha güçlü bir ilişki bulunduğunu saptamıştır (66). Bu bulgular çeşitli çalışmaların sonuçları ile desteklenmiştir. Adenokarsinomun göreceli insidansı, özellikle sigara içmeyen kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Kadınların akciğerleri, sigara dumanının karsinojenik etkilerine erkeklerden daha hassas olabilir. Belirli bir düzeyde sigara için, kadınlarda akciğer kanseri gelişimi riski daha yüksektir (35). Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanısı konulan sigara içen hastaların 187'si skuamöz hücreli karsinom iken sadece 47'si adenokarsinom tanısı aldı, sigara alışkanlığı ile tümör histolojisi arasında en güçlü ilişki skuamöz hücreli karsinom, sigara içmeyen grupta ise adenokarsinom olarak bulundu ($p<0.01$).

Akciğer kanseri mortalitesi ile sosyoekonomik durum arasında ters orantı olduğunu bildiren birçok çalışma vardır. Meslek, gelir ve eğitim faktörleri göz önüne alındığında, düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında, mortalitede 2 misli fark vardır (67). Sigara içme şekilleri sosyoekonomik duruma göre değişiklik gösterir; fakat eğitim bu konuda en güçlü ilişkilerden biridir. Yüksek öğretim gören sigaraya başlama yaşı daha az, bırakma daha fazladır. Adolesanlarda sigara içme ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki daha belirgindir (35). Çalışmamızda her iki grupta da düşük ve orta gelir seviyesine sahip kişilerin daha çok, yüksek gelir seviyesinin ise daha az olduğu tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bizim araştırmamızdaki bu farklılık genel olarak ülkemizde gelir seviyesinin düşüklüğüne bağlı olabilir.

Gelişmiş ülkelerde kent havasında bulunan bazı zararlı maddelerin akciğer kanseri gelişiminde rol oynayabileceği uzun yıllardan beri düşünülmekte ve araştırmalar yapılmaktadır. Araştırmaların sonucu göstermiştir ki kentsel bölgelerde akciğer kanseri sıklığının kırsal bölgelere göre daha yüksektir (15). Bizim çalışmamızda hasta grubu kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kırsal bölgede yaşamaktaydı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu farklı sonucu etkileyen önemli faktörlerden birisi kırsal bölgede yaşayanların gelir ve eğitim

faktörleri göz önüne alındığında göre sigara içme şekilleri farklı olabileceği gibi, özellikle tarım sektöründe çalışanlarda mesleksi maruziyetin etkileri de söz konusu olabilir.

Uygun beslenme, bireyin sağlık ve biyolojik düzeninde önemli bir faktör olduğundan dolayı, ilke olarak beslenme durumu; kimyasallar, ilaçlar ve çevresel kirliliklerin hücresel düzeydeki advers etkilerine karşı, hücreleri koruyabilir. Bazı epidemiyolojik ve laboratuvar araştırmaları retinoidlerin akciğer kanseri gelişimin önlenmesinde rol oynadığını göstermişlerdir (68). Doll ve arkadaşları sigara içimi A vitamini eksikliği ile birleştirildiğinde, skuamöz hücreli karsinom riskinin önemli derecede yüksek bulunduğunu (69). Uluslararası ekolojik çalışmalar, sigara içenler arasında akciğer kanseri gelişme riskinde diyetin yağ içeriğinin anahtar rol oynayabileceğini göstermiştir. Yüksek oranda yağlı diyetle beslenen sigara içicilerde akciğer kanseri gelişim riski daha yüksek bulunmuştur (67). Çalışmamızda hayvansal beslenme alışkanlığı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, hayvansal beslenmenin akciğer kanseri riskini arttırdığı saptandı ($p < 0.05$).

Hongbing Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alkol kullanımının kontrol grubunda hasta grubuna göre daha fazla olduğunu fakat istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (70). Bu sonuç bizim çalışmamızla korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda da alkol kullanım alışkanlığı kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Goodhard ve arkadaşları 1959 yılında sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin içmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu belirtmiş, ancak bireysel farklılıkların da karsinogenezde önemli bir faktör olduğunu savunmuştur (71). Karsinogenlere maruziyetten bağımsız olarak gelişen kanserli hastalardaki bu bireysel özellikler bazı kanser türlerinde (ailesel retinoblastoma, ailesel melanoma) görüldüğü gibi akciğer kanserinde de “ailesel geçiş var mıdır?” sorusunu akla getirmektedir. Akciğer kanserinde ailesel risk artışı, ilk olarak 1960’lı yılların başlarında bildirilmiştir (72).

Bazı ailelerde, normal popülasyona göre metabolizmada kullanılan bazı enzimlerin kalıtsal olarak daha fazla aktif olduğu ve bu enzimlerin akciğer karsinogenezinde rol oynadıkları bilinmektedir (73). Bu enzimlerin kalıtsal olarak yüksek düzeyde taşıyan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski önemli derecede yüksektir. Sigara dışındaki etyolojik etkenler konusunda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, akciğer kanserine yatkın kişilerin, bu özelliklerini muhtemelen Mendel yasalarına bağlı olarak genlerle kazanmış olabileceklerini düşündürmektedir (74). Akciğer kanserlerinde kalıtım özellikleri uzun yıllardan beri merak konusu olmuştur. Bir hipoteze göre mutasyonlu onkogenler veya tümör baskılayıcı genler, karsinojen metabolizmasındaki değişkenlikler, DNA replikasyon veya onarımındaki anormallikler kişinin karsinojen etkiye meyilli olmasını sağlar (75).

Bu durumda, akciğer kanseri olgularında ailesel yatkınlık veya bazı ailelerde akciğer kanserinin bir kümelenme oluşturup oluşturmadığı sorusu araştırmaya değer bulunmuştur.

Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre, ailesel kanser eğiliminin olmadığı ($p>0.05$) ve aile öyküsü ile histoloji arasında ilişkinin olmadığı gösterildi ($p>0.05$). Adenokarsinom hücre tipinde akciğer dışı kanser öyküsü olanlarda, büyük hücreli karsinom kanser tipi ise ailelerinde akciğer kanseri pozitif bulunanlarda daha fazla görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sigara içme alışkanlığının da ailesel olduğu ve anne-babası sigara içen çocukların sigara anamnezinin daha çok olduğunu gösteren çalışmalar vardır (75). Çalışma sonuçlarımız bu literatür görüşünü desteklemektedir. Hastalar ve kontrol grubunun, aile üyelerinin sigara alışkanlıkları incelendiğinde; hasta grubunun %44.7'nin babası, %4.3'nün kardeşi ve %22.3'nün baba ve kardeş ikisi birlikte, annede ise %1.0 oranıyla sigara içme öyküsü vardı. Kontrol grubunda baba sigara alışkanlığı %28, kardeş %16.0 ve her ikisi birden %25.7, anne sigara içme alışkanlığı %1.3 olarak bulundu. Ailesinde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha çok akciğer kanseri görüldüğü gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (baba için $p<0.01$, anne için $p<0.01$, kardeş için $p<0.01$).

Kardeşler arasında akciğer kanseri görülme sıklığı hakkında yapılan araştırmalar da vardır. Brisman ve arkadaşları, sekiz kardeşin dördünde akciğer kanseri geliştiğini göstermişlerdir (76). Çalışmamızda da 49 akciğer kanserli hastanın kardeşlerinden 20 kişi akciğer kanseri ve 15'i diğer sistem kanseri idi.

Aile içi kümeleşmede belirli bir histolojik tipin önceliğini araştıran çalışmalarda vardır. Akciğer adenokarsinomanın sigara ile ilişkisi diğer histolojik tiplere göre daha zayıftır. Bu nedenle adenokarsinomalı hastalarda ailesel yatkınlık hep ilgi çekmiştir. Shaww ve arkadaşları ailesel riski; adenokarsinomalılarda 2.1, skuamöz hücreli karsinomalılarda 1.9, küçük hücrelilerde 1.7 olarak bildirmiştir (76). Çalışmamızda da akciğer dışı kanser öyküsü olanlarda adenokarsinom daha fazla görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Akciğer kanserlerinin diğer kanserle olan birlikteliği de araştırılmıştır. Akciğer ve sindirim sistemi gibi kanserlerde ailesel kümelenme olması, ortak genlerin çeşitli kanserlerin oluşma riskini arttırdığını düşündürmektedir (77). Çalışmamızda da akciğer ve sindirim sistemi kanserlerinde ailesel kümelenme görüldü.

Akciğer kanserini etyopatogenezinde son yıllarda yoğunlaşan tartışma konularından biride, etyolojide önemli yeri olduğu görülen, ancak bu yerin boyutu hakkında kanaatlerin kesinleşmediği “asbest teması”dır (78,79).

Türkiye’de insanların meslek dışı asbest solunması en sık çevresel asbest maruziyeti ile olmaktadır. Newhouse ve Thompson’nun çalışması (80) ve daha sonra 1968 yılında Selikoff’un (81) yayınladığı makaleden sonra asbestin çevresel ve mesleki potansiyel sağlık sorunlarına yol açtığı konusu tartışılmaya ve bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bölgemizde “aktoprak” veya “çorak” adıyla adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Asbest teması ve akciğer kanseri ilişkisi süreye bağımlı olduğu öne sürülmektedir. Asbest teması kırsal alanda doğumla başlar. Yani temas dozu arttıkça ve ilk temasdan sonra geçen süre (latent periyot) uzadıkça risk artar (82). Araştırmamızda kontrol grubunda asbest maruziyeti

olanlar, hasta grubuna göre daha fazla olsa da toplam maruz kaldıkları asbest süreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda çevresel asbest maruziyeti ortalama yıl olarak anlamlı derecede yüksek bulundu, bu da literatür çalışmalarını desteklemektedir.

Asbest teması olan hastalarda akciğer adenokarsinomun çok olduğunu, asbest temasının kendi başına adenokarsinom riskini arttırabileceği gösteren çalışmalar vardır (83,84), çalışmamız literatür sonucunu desteklemektedir.

İtalya'da çevresel asbest maruziyeti olan kadınlar üzerindeki kohort mortalite çalışmasında, solunumsal hastalık ve kansere ait mortalitede anlamlı artış izlenmiş, farklı lif tiplerinde maruz kalan olgularda bu maddelerin farklı karsinojenik potansiyeli olduğuna ve farklı konsantrasyonların değişik yanıtlar oluşturabileceğine dikkat çekilmiştir (60). Çalışmamızda asbest lif konsantrasyon ölçümü ve tip ayrımı yapılamamıştır.

Çalışmamızda en sık rastlanan meslek grubu %26.7 ile tarım sektörüydü ve tarımsal üretimde çalışanlarda akciğer kanseri riskinde artış görüldü (OR=1.89, 95% CI=1.17-2.98) (p<0.01). Tarımsal alanda pestisit uygulaması çok yaygındır. Literatürde akciğer kanseri ile pestisit maruziyeti ilişkisini dolaylı yoldan ortaya koyan belirli sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar, pestisit üreten fabrika işçileri, özel pestisit uygulayıcıları, tarım işçileri ve çiftçiler üzerinde yapılmıştır. Bu araştırmaların çok azında pestisit maruziyeti ile akciğer kanseri arasında bir ilişki saptanmazken, çoğunda istatistiksel düzeyde anlamlı farklar içeren sonuçlara ulaşılmıştır (85).

Almanya'da 1948-1972 yıllarında pestisit maruziyeti olan erkek tarım işçilerinde yapılan retrospektif bir çalışmada akciğer kanseri mortalitesinde artış görmüşlerdir (85). Florida'da 3827 pestisit uygulayıcısı ile yapılan bir başka çalışmada, lösemi, beyin kanserleri ve akciğer kanserlerinde anlamlı artış saptanmıştır (86). Galler'de yapılan prospektif bir mortalite araştırmasında 1980-1984 tarihlerinde 1485 erkek pestisit kontrol çalışanı izlenmiş, hiçbir kanser türünde beklenenden anlamlı ölçüde fazla ölüme rastlanmamıştır (87). İsveç'te yapılan başka bir çalışmada da sigara içimi

standardize edilip mesleklere göre akciğer kanseri yakalanma riski araştırılmış, çiftçilerde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (88).

Araştırmaların pestisitlere maruz kalan meslek gruplarında yürütülmesindeki temel hipotez, pestisitlerin içerdiği arseniğin akciğer kanseri riski üzerindeki etkisinin dolaylı yoldan değerlendirilmesidir. Arseniğe ağır maruziyetin söz konusu olduğu üretim yerleri, maden ocakları, üzüm bağlarında yapılan çalışmalar, arsenik maruziyetinin akciğer ve deri kanserine yakalanma riskini artırdığını ortaya koymuştur (89).

Almanya ve Fransa'da yapılan üzüm bağı çalışanlarının hem solunum hem de deri teması yoluyla arsenikli pestisitlere ağır maruziyetin söz konusu olduğunu ortaya kondu. Arsenik zehirlenmesi nedeni ile ölen üzüm bağı işçilerinin postmortem incelemelerinde kronik arsenizm ile akciğer kanseri arasında ilişki saptandı: Bu ölen 27 kişinin 12'sinin otopsisinde akciğer kanseri saptandı (90).

Çalışmamızda çiftçilerin yılda yaptıkları ilaçlama sayısı (pestisit maruziyeti) ile akciğer kanserine yakalanma riski arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p < 0.05$). Buna karşın çiftçilerin kullandıkları pestisitlerin arsenik içerikleri ve bileşimleri tam olarak aydınlatılamadı.

İnorganik tozların vücudun çeşitli organlarında çeşitli hastalıklara ve akciğer kanserine yol açtıkları birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (91,92). Çalışmamızda inorganik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış olduğu bulundu ($OR=1.81$, $95\% CI=1.0-3.25$) ($p < 0.01$).

Silika kristalleri, asbestoz, kömür ve ağır metaller (nikel, krom, molibden, kadmiyum) inorganik tozlara başlıca örneklerdir. İnorganik tozlarının insan sağlığı üzerindeki etkileri temel olarak tozların tane boyutlarına ve mineralojik yapılarına bağlıdır. Almanya'nın Bochum Slikoz Araştırma Merkezi'nde (93), tozun akciğerlerde tutulması ile ilgili yapılan araştırmalarda; $0.5 \mu m$ 'den küçük olan

taneciklerin geri atılmasının tozun kimyasal yapısına ve özgül ağırlığına bağlı olduğu bildirilmiştir.

Endüstrideki başlıca serbest silika kaynakları; dökümcülük, madencilik, çimento üretimi, çanak çömlek yapımı, yol ve bina inşaatı, taş kırma ve seramik yapımı gibi işlerdir. Taş ve maden endüstrisi işçilerinde akciğer kanseri riskini arttığını gösteren birçok çalışmalar mevcuttur. Almanya'daki taş ve maden ocaklarında çalışan işçilerde yapılan kohort çalışmasında toplam 440 işçiye silikozis nedeniyle tazminat ödenmiş, 16 kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmüştür (94). 10 kohort çalışmasının birleştirilmesiyle yapılan bir meta analizde, Barthel ve arkadaşları 45 yıldan uzun süre silikaya maruz kalındığında, ciddi akciğer kanseri riskinin %1.1-%1.7 aralığında olabileceğini öngörmüşlerdir (94). Japonya'da kömür madeninde çalışan 1796 olgunun 8 yıllık izleminde sigara içimi ile madende çalışmanın akciğer kanseri riskini arttırmada sinerjik etkisinin olduğunu vurgulamışlardır (95).

1953-2000 yılları arasında çok merkezli bir çalışmada yol yapımı, asfalt dökümü ve çatı izolasyonunda çalışan 29.820 işçi ile bina yapımında çalışan 32.245 inşaat işçisi karşılaştırılmış, yol yapımı, asfalt dökümü ve çatı izolasyonunda çalışanlarda inorganik dozlara bağlı akciğer kanseri riskinde rölatif artış görülmüşlerdir (96).

Organik tozlar polen, yün, pamuk, saman, keten, kenevir gibi tozlardır. Organik tozlara birçok endüstri kolunda maruz kalınabilir, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu' u (IARC) organik toz maruziyeti olan tekstil, deri ve kağıt endüstrisinde çalışmada akciğer kanseri ve nazal kavite kanseri riskinde artış saptamışlardır (97,98).

1970 yıllardan beri tekstil endüstrisinde çalışanlarda akciğer kanseri riskinde artış görülmüştür. Pamuk tozu ve işlenmemiş pamuk fiberlerine kontamine olmuş bakteriyel endotoksinlerin ve immünolojik mekanizmaların sorumlu olduğunu düşünen hipotezler söz konusudur. Çinde bayan tekstil işçilerinde endotoksin maruziyeti ile akciğer kanseri riski araştırılmış endotoksin maruziyeti olanlarda anlamlı bir artış saptanmıştır (99).

Rusya’da yapılan bir vaka- kontrol çalışmasında ise, organik ve inorganik toz maruziyetini karşılaştırılmış keten tozuna maruz kalanlarda akciğer kanserine yakalanma riskini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (98). Richiardi ve arkadaşları dokumacılarda ve terzilerde (100), Miller ve arkadaşlarının mobilya işçilerinde yaptıkları bir başka çalışmada artmış akciğer riski saptamışlardır (101). Çalışmamızda organik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış olduğu bulundu (OR=1.89, 95% CI=1.0-3.59) (p<0.01).

Bazı çalışmalarda farklı sonuçlarda görülmüştür. Kanada’da yapılan vaka-kontrollü çalışmada ise özellikle sentetik fiber ya da yün tozuna maruz kalan tekstil işçilerinde akciğer kanseri riskinde artış görmemişlerdir (102).

Endüstride çözücü olarak kullanılan birçok sıvı kimyasalın insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri vardır. Endüstride başlıca hastalık oluşturan çözücüler alifatik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (benzen, toluen), alkoller ve aminlerdir. Üretilen benzenin yaklaşık yarısı strene üretimi için kullanılır. Toluen ve ksilen boyalar yapıştırıcılarda kullanılır. Bu maddelerin plastik sanayinde kullanımları yaygındır. ABD’de benzin yaklaşık %2-3 benzen ve %30-50 diğer aromatikleri içerir (103).

Epidemiyolojik çalışmalarda reaktif kimyasallar ile kanser ilişkisi araştırılmış ancak sınırlı verilere ulaşılmıştır. Kaliforniya’da plastik sanayi işçilerinin izlendiği, 1948-1977 yıllarında yürütülen bir kohort çalışmasında, strene maruz kalmanın akciğer kanseri ile ilişkisi saptanmamıştır (104). Wolfgang ve arkadaşlarının 1004 olguluk vaka-kontrol çalışmasında, kanser riskini artıran meslek kolları olarak plastik sanayi ve metal üretimi olarak bulmuşlardır (105).

Organik maddelerin tam olmayan yanmaları sonucu, polisiklik aromatik hidrokarbonlar oluşurlar. Sigara dumanı PAH maruziyetine neden olan en güçlü faktördür. Odun ve biomass yanması, dizel ve gaz motorları, otomobil egzozu PAH kaynaklarıdır (15).

Yapılan birçok geniş çaplı çalışmalarda dizel ve egzoz gazının akciğer kanseri riskini artırdığına dair sınırlı verilere ulaşılmıştır (106). Akciğer kanseri riskini artırdığı belirtilen araştırmalarda ise maruz kalınan doz seviyesiyle akciğer kanseri oluşumu arasındaki ilişki net bir şekilde açığa çıkarılamamıştır (107). 1993-1995 yılları arasında Fransa'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, otobüs ve kamyon şoförlerinde akciğer kanseri riskinde anlamlı bir artış saptamışlardır (108). Çalışmamızda kimyasal iritan maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış saptamadık (OR=0.97, 95% CI=0.63-1.49) (p>0.05).

Birçok çalışmada spesifik karsinojenler ile akciğer kanseri histolojisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Arsenik ile adenokarsinom, klorometil eter ve uranyum ile küçük hücreli akciğer kanseri, vinil klorid ile büyük hücreli kanser bağlantılıdır. Fakat hiçbir çalışma kesin olarak, akciğer kanseri histolojisi ile spesifik fiziksel ve kimyasal karsinojenler arasında ilişki saptayamamıştır (36). Bizim çalışmamızda da meslek grupları ile kanser tipi arasında ilişki saptanmadı (p>0.05).

Çalışmamıza katılan olguların çoğunun çalıştıkları işlerde maske takma, işyeri havalandırması gibi koruyucu önlem almadıklarını saptadık. Hasta ve kontrol grupları koruyucu önlemler açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık bulunmadı (P>0.05). Çalışma ortamında tozların zararlı etkilerinden korunmak için çalışan işçi sayısı makineleşmenin artması yoluyla azaltılmalı; havalandırma yoluyla ortam tozlarından arındırılmalıdır. Kaynakta ve ortamda önlemler alınmıyor ve işçiler bu risklerle yüzleşiyorsa, bu alanlarda çalışan işçiler solunum koruyucu maskeler ve solunum aygıtları (respiratörler) kullanmalı ve tehlikeli tozlarla olan temas kesilmelidir. Tersine durumda çok ciddi hastalıklarla karşı karşıya kalma olasılığı oldukça yüksektir.

Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olması nedeni ile, veri toplanmasındaki kısıtlılıkta en önemli sorun olguların çoğunluğunun ölmüş olması, ölenlerin dosya bilgilerinde eksikliklerin bulunması, yaşayanların ise çalıştıkları meslek kollarındaki maruz kaldığı maddeler hakkında kesin bilgi sahibi olmamasıydı.

Ayrıca adres ve telefon değişiklikleri, şehir dışında olma, görüşmeyi reddetme anket uygulamadaki diğer karşılaştığımız zorluklarımızdı.

6. SONUÇLAR

1. Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 1999- Eylül 2007 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı ile izlenen 300 hastanın %6.7'sine 1999–2001 yılları arası, %22.7'sine 2002-2004 yıllarında, %70.7'sine ise 2005-2007 yılları arasında tanı konuldu.
2. Hasta grubunun %91.7'si erkek, %8.3'ü kadın hastalar oluşturdu. Hasta grubunun ortalama yaşı 60.3 ± 9.9 yıl olarak hesaplandı.
3. Akciğer kanseri tanısı konulmuş olguların, kanserlerinin histopatolojik özellikleri incelendiğinde, en sık %57.3 oranıyla skuamöz hücreli akciğer karsinomu bulundu. Bunu %23.1 ile adenokarsinom ve % 12.3 ile küçük hücreli akciğer karsinomu izledi. %3,3 oranında mezotelyoma saptandı
4. Erkeklerde skuamöz hücreli kanser (%61.5) ve kadınlarda adenokarsinom (%72.0) en sık görülen kanser tipiydi.
5. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evre hastalardı,114 hasta evre IV'de, 27 hasta evre IIIA'da ve 121 hasta evre IIIB'de saptandı. Sadece 6 hasta ise evre I'de yakalandı.
6. Evre IV hastaların metastaz yeri incelendiğinde; kemik %9.3 ile en sık metaztaz yeri olarak görüldü. Bunu beyin %8.0 ve karaciğer %5.7 oranlarıyla izledi.
7. Hasta grubunda ek hastalık olarak en sık KOAH, kontrol grubunda ise diabetes mellitus görüldü. Çalışmamızda hasta grubunda 10 kişi, kontrol grubunda ise 3 kişide larinks kanseri tanısı mevcuttu.
8. 300 hastanın 277'si sigara içme öyküsü olduğu görüldü, akciğer kanseri riskinin sigara içenlerde içmeyenlere göre belirgin derecede yüksek

olduğunu saptandı ($p<0.01$). Hastalar ortalama 56.24 ± 30.61 , kontrol grubu ise 32.80 ± 20.0 paket / yıl sigara içme öyküsü mevcuttu, gruplarda sigara içenlerin ve bırakanların paket / yıl ortalamaları karşılaştırıldığında, hasta grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$).

9. Akciğer kanseri tanısı konulan sigara içen hastaların 187'si skuamöz hücreli karsinom iken sadece 47'si adenokarsinom tanısı aldı, sigara alışkanlığı ile tümör histolojisi arasında en güçlü ilişki skuamöz hücreli karsinom, sigara içmeyen grupta ise adenokarsinom olarak bulundu ($p<0.01$).
10. Her iki grupta da düşük ve orta gelir seviyesine sahip kişilerin daha çok, yüksek gelir seviyesinin ise daha az olduğu tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
11. Hasta grubu kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kırsal bölgede yaşamaktaydı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
12. Hayvansal beslenme alışkanlığı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu, hayvansal beslenmenin akciğer kanseri riskini arttığı saptandı ($p<0.05$).
13. Alkol kullanım alışkanlığı hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksekti, fakat aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).
14. Akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre, ailesel kanser eğiliminin olmadığı ($p>0.05$) ve aile öyküsü ile histoloji arasında ilişkinin olmadığı gösterildi ($p>0.05$). Adenokarsinom hücre tipinde akciğer dışı kanser öyküsü olanlarda, büyük hücreli karsinom kanser tipi ise ailelerinde akciğer kanseri pozitif bulunanlarda daha fazla

görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

15. Ailesinde sigara içenlerde içmeyenlere göre daha çok akciğer kanseri görüldüğü gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (baba için $p<0.01$, anne için $p<0.01$, kardeş için $p<0.01$).
16. Akciğer dışı kanser öyküsü olanlarda adenokarsinom daha fazla görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).
17. Akciğer ve sindirim sistemi kanserlerinde ailesel kümelenme görüldü.
18. Araştırmamızda kontrol grubunda asbest maruziyeti olanlar, hasta grubuna göre daha fazla olsa da toplam maruz kaldıkları asbest süreleri karşılaştırıldığında; hasta grubunda çevresel asbest maruziyeti ortalama yıl olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
19. Asbest teması olan hastalarda akciğer adenokarsinomun daha çok olduğunu görüldü.
20. En sık rastlanan meslek grubu %26.7 ile tarım sektörüydü ve tarımsal üretimde çalışanlarda akciğer kanseri riskinde artış görüldü (OR=1.89, 95% CI=1.17-2.98) ($p<0.01$).
21. Çiftçilerin yılda yaptıkları ilaçlama sayısı (pestisit maruziyeti) ile akciğer kanserine yakalanma riski arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p<0.05$).
22. İnorganik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış olduğu bulundu (OR=1.81, 95% CI=1.0-3.25) ($p<0.01$).

23. Organik toz maruziyetinin ön planda olduğu mesleklerde çalışanlarda akciğer kanserine yakalanma riskinde anlamlı artış olduğu bulundu (OR=1.89, 95% CI=1.0-3.59) ($p<0.01$).
24. Çalışmaya katılan olguların çoğunun çalıştıkları işlerde maske takma, işyeri havalandırması gibi koruyucu önlem almadıklarını saptandı.

KAYNAKLAR

1. Shields TW. Presentation, diagnosis and staging of bronchial carcinoma and of the asymptomatic solitary pulmonary nodule. In: Baltimore, Philadelphia, London; William & Wilkins, eds. General Thoracic Surgery: Baltimore, TW Shields 1995; 15:1122–1155.
2. Açıkel C. Akciğer kanserli olguların sosyodemografik özellikleri, hastalıklarının tanımlanması ve sağkalım olasılıkları; Uzmanlık tezi, Ankara 2005.
3. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
4. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999; 17-22 .
5. Bott J, Brochard L, Gadrin J. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1205-9.
6. Thorens B. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disease. Am Rev Respir 1982;126: 941-51.
7. Boffetta P, Elisabete W. Respiratory Cancer. <http://www.İlo.org/encyclopaedia/?print&nd=857400206&nh=0> adresinden 13.04.2007 tarihinde ulaşılmıştır.
8. Spiro SG, Porter JC Lung cancer – Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1166–1196.
9. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. Canser J. Clin 1999; 49: 33–64.
10. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J Clin, 2000; 50: 7-33
11. Schottenfeld D, Pass H. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Mitchell J, Johnson D, Turrisi A, Minna J, eds: Lung cancer. Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 20: 367-388.

12. Devlet İstatistik Enstitüsü, Seçilmiş 150 neden, cinsiyet ve yaş gruplarına göre ölümler Ankara, 1998.
13. Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. Incidence of lung cancer in Denmark: Historical and actual status. *Lung cancer* 2000;27:107-118.
14. Minna JD, Pass H, Glatstein E, et al. Cancer of the lung. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*, Philadelphia: Lippincott, 1989;591-705.
15. Haydaroglu A, İtil O. Akciğer kanserlerinde tanı ve tedavi. In: Haydaroglu A, Yalman D, eds. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi: 2000;15-30
16. Garfinkel L, Stellman SD. Smoking and lung cancer in women, findings in a prospective study. *Cancer Res* 1988;48:6951-6955.
17. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuvkle HS. Does breathing other people's smoke cause lung cancer? *Br Med J* 1986;293:1217-1222.
18. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the USA, 1943-76. *Ann NY Acad Sci* 1979;330:91-116.
19. Postmus PE. Epidemiology of lung cancer. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *USA. The Mc Graw-Hill Companies*, 1998;1706-1725.
20. Anderson GH. Cytologic screening programs. *Comprehensive cytopathology*. In: Bibbo M, eds. Philadelphia, Saunders, 1991; 48-58.
21. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, tobacco smoking, 38, Lyon, IARC, 1986.
22. Currie PJ. The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029.
23. Dorgan JF. Antioxidant micronutrients in cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995; 5:43-68.
24. Currie PJ. The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
25. Aydılek R, Kunter E. Akciğer Kanseri, İstanbul, 1995.

26. Ursavaş A. Akciğer kanserleri, akciğer hastalıkları el kitabı. In:Nihat Özyardımcı, eds. Akciğer kanserinde genetik, Bursa:Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2001;2: 456-492.
27. Çelik İ.Akciğer kanserleri tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. In: Engin K, Özyardımcı N, eds. Akciğer kanserinde epidemiyoloji:Bursa, Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001; 50-57.
28. Özyardımcı N. Primer bronş kanseri, nonspesifik akciğer hastalıkları: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999;2:783-746.
29. Susan T, Joan B, Dwing T. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. Cancer Epidemiology Biomarkers-Prevention 1999; 8:1065-1069.
30. Sellers TA, Potter JD, Folsom AR. Association of incident lung cancer with family history of female reproductive cancers.The Iowa womens Health Study. Genetic Epidemiol 1991;8:199-208.
31. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N; eds. 6. Uludağ Onkoloji sempozyumu kitabı ve konsensus raporu. Bursa:Uludağ Üniversitesi yayımları; 2001;35-38.
32. Weston A,Haris CC. Chemical carcinogenesis. In: Basy RC, Kufe DW, Pollack RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E eds. Cancer Medicine, American Cancer Society Publications .Ontario: BC Decker Inc,2000;186-94.
33. Bilir N, Yıldız A. Mesleki Akciğer Hastalıkları. In: Yavaş S eds. Hacettepe Üniversitesi yayımları,Ankara:2002; 20-30.
34. Kavak O, Dalgıç A, Şenyiğit A. İnsan sağlığına etki eden mineraller ve analiz yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi 2004; 31:69-75.
35. Burns DM: Cigarette Smoking. Thoracic Oncology ,1997;51-65.
36. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans . Some inorganic and organometallic compounds: Arsenic and inorganic arsenic compounds, Lyon, WHO/IARC;2:1973;48-73.
37. Axelson O. Arsenic compound and cancer. J Toxicol Environ Health; 1980;6:1222-1235.
38. Vuyst PD, Dumortier P, Jacobovitz D, Emri S, Çöplü L, Barış İ. Environmental asbestosis complicated by lung cancer. Chest 1994;105:1593-5.

39. Barış İ, Akay H, Emri S. Türkiye’de asbest ve erionit ile ilgili hastalıklar. In: Çöplü L, Selçuk ZT eds. Toraks Dergisi yayımları, Ankara, 2007;8:1-45.
40. Light RW. Tumors of pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, Philadelphia: Saunders: 1994;2222-2230.
41. Metintaş M, Özdemir N, Hilledal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999;93: 349-55.
42. Barış İ: Asbestos and erionite related chest diseases . Ankara. 1987;63-67.
43. Ernster VL, Mustacchi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer. Textbook of respiratory medicine. In: Murray CF, Nadel CA eds. USA, WB Saunders company: 1994;1504-1527.
44. Letourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddart MJ. Case control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* 1994;140:310-22.
45. Meerbeeck JP. Bronchogenic carcinoma. In: Grassi C, Brambilla C, et al. Pulmonary Diseases: McGraw-Hill, 1999;325-47.
46. Arı O., Son 12 yılda Anabilim Dalımızda Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi; Uzmanlık Tezi, İstanbul-1999
47. Özteki İ, Üskent N, Baloğlu H, Savran B. Türkiye’de akciğer üzerine bir araştırma. *Medikal Dergi* 1984;39-46.
48. Erpolat P, Göksel F, Bora H, Akmansu M, Ünsal D, Öztürk C, Egehan İ, Aşıkoğlu H. Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda tedavi gören küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif analizi, *Tüberküloz ve Toraks* 2005;53(2):139-147.
49. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of Lung Cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration*, 2002;69:207-210.
50. Hatcher J, Dover DC. Trends in histopathology of lung cancer in Alberta. *Can J Public Health*. 2003;94:292-296.
51. Thun Mj, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW JR. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1580-1586.
52. Singhal S, Kaiser R. Multimodality therapy for nonsmall lung cancer. In: Shields TW, Lo Cicero J, Ponn RB eds. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams; 2000:1415-42.

53. Öztuna F, Özlü T, Bülbül Y. Akciğer kanserini hangi evrede yakalıyor ve nasıl tedavi ediyoruz. *Tüberküloz ve Toraks* 2003;51(2):152-156 .
54. Metintaş M., Yıldırım H. 50 yaşın altındaki bireylerde akciğer kanseri. *Lung* 2007;279-286.
55. US Department of Health and Humans Services. Reducing the health consequences of smoking. 25 years of progress; a report of the surgeon general. Atlanta, Georgia :US Department of health and humans services, centers for disease prevention and health promotion, Office on smoking and health, 1989.
56. Doll R. Cancers weakly related to smoking. *BMJ Bull* .1996;52:35-49.
57. Gönügür U, Akkurt İ, Kaptanoğlu M, Efeoğlu T. 80 primer akciğer kanserinin retrospektif analizi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2003; 17 (2): 59-63.
58. Lopez-Encuentra A. Comorbidity in operable lung cancer: a multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer* 2002; 35: 263-9.
59. Meerbeeck JP. Bronchogenic carcinoma. In: Grassi C, Brambilla C, eds. *Pulmonary Diseases*. Italy: Mcgraww-Hill, 1999;325-47.
60. Radzikowska E, Roszkowski K. Lung cancer in patient under 50 years old . *Lung Cancer* 2001;33:203-211.
61. Yılmaz A, Baran R, Bayramgöl B. Lung cancer in non-smokers; *Chest* 2000;1:14-16.
62. Erbaycı AE, Emin A. Akciğer kanserli olgularda eşlik eden hastalıklar. *Akciğer Arşivi* 2006;7:16-18.
63. Zheng S, Fan R, Wu Z. Studies on relationship between passive smoking and lung kanser in smoking women, *Zhoghua yu Yi Xue za Zhş* 1997 May; 31(3):163-5.
64. Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, Komatsu S, Kanemura S, Nakatsu H, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S. Passive smoking at home and lung kanser risk: a population-based prospective study in Japanese nonsmoking women. *Cancer causes Control* 2001 ; 12(9):797-802.
65. Arınç S, Ertuğrul M. Primer akciğer kanserinde bronkoskopi bulgularının sigara alışkanlığı ile ilişkisi. *Toraks Dergisi* 2007;6-9.

66. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31:139-48.
67. US Department of Health and Humans Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress; a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia :US Department of Health and Humans Services, Centers for Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989.
68. Chiong TL, Matthay RA. Lung cancer, pulmonary Respiratory Therapy Secrets. In: Parsons PE, Heffner JE eds. Philadelphia,1997;331.
69. Doll R. The strategy for detection of cancer hazards to men. *Nature* 1977; 265:589-595.
70. Hongbing S, Margaret R, Li-E Wang, Waun K. Hong and Qingyi Wei. Polymorphism of MTHFR and risk of lung cancer:A Case-Control Study. *Lung Cancer* 2001;65-67.
71. Goodharad CB. Cancer-proneness and lung cancer. *Practitioner* 1959; 182:574.
72. Kern JA, MC Lenan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In:Fishman AP, eds.Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw-Hill,1998;1695-705.
73. Carter D, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology:etilogy, pathology. In:Baue AE eds. Glennis Thoracic and Cardiovasculer Surgery .Appleton-Large, East Norwalk, 1991;313.
74. Aydilek R, Işıtmangil G. Akciğer kanserinde ailesel yatkınlık. In:Hastürk S, Yüksel M eds. Akciğer Kanseri, Bilmedya Grup, İstanbul 2000;385-90.
75. Greenbaltt MS, Reddel RR, Harris CC.Carcinogenesisi and cellular and molecular biology of lung cancer. In:Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH eds. Thoracic Oncology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995;51-56.
76. Brishman R, Baker RR, Elkins R, Hartmann WH. Carcinoma of the lung in four siblings. *Cancer* 1967;20:2048-53.
77. Shaw GL, Falk RT, Pickle LW, et al. Lung cancer risk associated with cancer relatives. *J Clin Epidemiol* 1991;44:429-37.

78. Merewether ERA. Asbestosis and carcinoma of the lung. In: Annual report for the chief inspector of factories for the year 1947, London: Her Majesty's Stationer Office, 1949;79-41.
79. Dement JM, Brown DP. Lung Cancer, Pulmonary respiratory therapy secrets. In: Parsons PE, Heffner JE eds. Philadelphia, 1997; 331.
80. Newhouse ML, Thompson H. Mesothelioma of pleural following exposure to asbestos in London area. Br J Ind Med 1965;22:261-265.
81. Selikof I. Occurrence of pleural calcification among asbestos insulation workers. Ann NY Acad Sci 1968; 132:354-361.
82. Metintaş S, Metintaş M,Uçgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. Chest 2002; 122:2224-2229.
83. Metintaş M, Metintaş S. Çevresel asbest teması olan bronş kanserli olguların epidemiyolojik özellikleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2004; 52: 15-13.
84. Germani D, Belli S, Bruno C. Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. Am J Ind Med 1999;59:4570-3.
85. Blair A, Grauman DJ, Lubin JH, Fraumeni JF. Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. J Natl Cancer Inst 1983;1:31-37.
86. Thomas HF, Winter PD. Cancer mortality among local authority pest control officers in England and Wales,1996;53:787-790.
87. Carstensen JM, Pershagen G. Smoking-adjusted incidence of lung cancer among Swedish men in different occupation. Int J Epidemiol1988;4:753-758
88. Axelson O. Arsenic compounds and cancer. J Toxicol Environ Health1980;6:1229-1235.
89. Arsenic and arsenic compounds, Some Metals and Metallic Compounds, IARC Monographs,1985;23:39-141.
90. Wolfgang A, Jöckel K. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. Int J Epidemiol,1998;27:549-560.
91. Brown JS JR. Role of selenium and other trace elements in the geography of schizophrenia. Schizophr Bull 1994;20:387-398.
92. Howarth RF. Grain dust; some effects on health. HSE Research Paper 28. London: Health and Safety Executive, 1989.

93. Morales Suarez-Varela M, Llopis Gonzales A, Tejerizo perez ML, Ferrandiz Ferragud J. Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1993;12:229-236.
94. Barthel E. Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. *J Toxicol Environ Health* 1981;3: 1027-1040.
95. Miyazaki M ,Hiroshi U Risk of lung cancer among Japanese coal miners on hazard risk and interaction between smoking and coal mining. *J Occup Health* 2001;43:225-223.
96. Boffetta P , Burstyn I, Partanen T Cancer mortality among European asphalt workers: An international epidemiological study. *Journal of medicine* 2003;43:18-27.
97. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Wood dust and formaldehyd. Lyon: IARC ,1995.
98. Tretikova M, Lomtev A. Risk of lung cancer from exposure to dusts and fibers in Leningrad Province, Russia. *Am J Ind Med* 2006 ;49(6):460-7.
99. Astrakianakis G, Noah S. Gao L, Feng Z, Lung Cancer Risk Among Female Textile Workers Exposed to Endotoxin. *Natl Cancer Inst* 2007 ;99: 339.
100. Richiardi L, Boffetta P, Simonato L. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy *Cancer Causes Control* 2004;15:285–94.
101. Miller BA, Blair A, Reed EJ. Extended mortality follow-up among men and women in a U.S. furniture workers union. *Am J Ind Med* 1994;25:537–49.
102. Exposures in the textile manufacturing, IARC Monographs,1990;48:215.
103. Anık F., Aksu Ş.; Saraç A.: Kimyasallar, İş Sağlığı ve Güvenliği Sertifika eğitim Programları İşyeri Hekimliği Ders Notları Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim Ve Araştırma Merkezi, Ankara 2004 .
104. O Wong, LS Trent and MD Whorton. An updated cohort mortality study of workers exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry *Occupational and Environmental Medicine*, Vol 51, 386-396.
105. Wolfgang A, Jöckel K. Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany. *Int J Epidemiol*,1998;27:549-560.
106. Lipsett M, Campleman S. Diesel fuel and exhaust emissions. *Am Public Health* 1999;89:1009-1017.

107. Stayner L, Bailer AJ, Gilbert S. Atmospheric Environment. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1994;28:3061-3071.
108. Occupational exposures and lung cancer in New Caledonia G Menvielle, D Luce, J Févotte, I Bugel, C Salomon, P Goldberg, M-A Billon-Galland, M Goldberg *Occupational and Environmental Medicine* 2003;60:584-589.

10. EK (1)

‘Akciğer CA- MESLEK-Aile İlişkisi’

Hasta adı-soyadı/dosya no			
Yaş			
Cinsiyet	Erkek <input type="checkbox"/>	Kadın <input type="checkbox"/>	
Tel			
Görüşme tipi	Kendisi <input type="checkbox"/>	Yakını <input type="checkbox"/>	Dosya <input type="checkbox"/>
Asbest Maruziyeti			

Altta yatan başka hastalık			
KOAH	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Astım	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Tbc	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
DM	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
KKY	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hipertansiyon	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Meslek maddeler	İşyerinde Maruz kalınan		
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

İşyeri havalandırması	Maske	Saat/gün
-----------------------	-------	----------

CA TURU	Küçük hücreli dışı ACCA <input type="checkbox"/>	Küçük hücreli AC CA <input type="checkbox"/>
Evre		
Tanı tarihi		
Tanıda Bilinen metektazı	Beyin <input type="checkbox"/>	Surrenal <input type="checkbox"/> KC <input type="checkbox"/> Kemik <input type="checkbox"/> diğer
Ailede başka CA var mı	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Yakınlığı	
Ailede başka AC CA var mı	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Yakınlığı	
Tipi	GIS <input type="checkbox"/>	Baş-boyun <input type="checkbox"/> Meme <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
CA için aldığı Tedavi	Cerrahi <input type="checkbox"/>	Kemoterapi <input type="checkbox"/> Radyoterap <input type="checkbox"/> Sadece destek
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>

Sigara	
İçiyor	<input type="checkbox"/>
Bırakmış	<input type="checkbox"/>
Hiç içmemiş	<input type="checkbox"/>
Bırakma süresi	<input type="checkbox"/> ay
Paket yıl	<input type="checkbox"/>
AC CA tanısından önce bırakmış	<input type="checkbox"/>
AC CA tanısından sonra bırakmış	<input type="checkbox"/>
AC CA tanısından sonra devam etmiş	<input type="checkbox"/>
Pasif sigara maruziyeti	<input type="checkbox"/>

Ailede Sigara		
Kardeş <input type="checkbox"/>	Anne <input type="checkbox"/>	Baba <input type="checkbox"/>

Sosyo-ekonomik durum				

Beslenme	
Bitkisel <input type="checkbox"/>	Hayvansal gıda <input type="checkbox"/>

Alkol alışkanlığı	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

Yaşadığı yer	
Şehir merkezi <input type="checkbox"/>	Kırsal <input type="checkbox"/>