

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**DUDAK VE ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE BAZI ESER ELEMENT VE  
AĞIR METAL (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Derya ÇAY DEMİR  
DANIŞMAN: Prof. Dr. Halit DEMİR  
2. DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi. Nazım BOZAN

VAN-2018



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

**DUDAK VE ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE BAZI ESER ELEMENT VE  
AĞIR METAL (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) DÜZEYLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Derya ÇAY

Bu çalışma VAN YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FYL-2017-6088 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2018

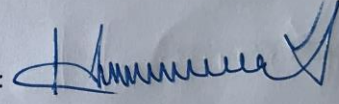


## KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Halit DEMİR danışmanlığında, Derya ÇAY DEMİR tarafından hazırlanan "DUDAK VE ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE BAZI ESER ELEMENT VE AĞIR METAL (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 27/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Halit DEMİR

İmza:



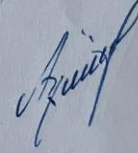
Üye: Prof. Dr. İbrahim YÖRÜK

İmza:



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ayhan GÜLER

İmza:



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 27.06.2018 tarih ve 2018/31-T sayılı kararı ile onaylanmıştır.

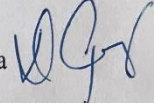




## TEZ BİLDİRİMİ

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

İmza



Derya ÇAY DEMİR





## ÖZET

### **DUDAK VE ORAL KAVİTE KANSERLERİNDE BAZI ESER ELEMENT VE AĞIR METAL (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

ÇAY DEMİR, Derya  
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Halit DEMİR  
2. Danışman: Dr. Öğr. Üyesi. Nazım BOZAN

Haziran 2018, 93 Sayfa

Bu çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı kliniğinde ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Boğaz Burun polikliniğinde tanı alan ve takibi yapılan, yaşları 18-65 arasında değişen, toplam 21 tane Dudak ve Oral Kavite kanseri hastadan ve aynı yaş aralığında sağlıklı 30 bireyden alınan kan örnekleri üzerinde çalışıldı. Daha sonra dudak ve oral kavite kanserlerinde bazı eser element ve ağır metal (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) düzeyleri incelendi. Dudak ve oral kavite kanserli hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan kan serumlarındaki Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb düzeyleri Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre yöntemi ile tespit edildi. Bu tez çalışmasında, hasta bireyler ile sağlıklı bireylerin kan serumlarındaki Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları incelendi, hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlara göre insan vücudu için gerekli iz elementler olan Zn, Fe, Mn, Mg ve Cu'nun hasta bireylerdeki düzeyleri sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). İnsan vücudu için zararlı ve toksik etkisi olan Cd, Co ve Pb'un ise hasta bireylerdeki seviyeleri sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, dudak ve oral kavite kanserlerinde iz elementler ve ağır metallerin, hastalığın prognozu için önemli ve belirleyici olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Dudak ve oral kavite kanseri, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Pb, Zn.



## ABSTRACT

### **DETERMINATION OF SOME TRACE ELEMENTS AND HEAVY METALS (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co and Pb) LEVELS IN LIP AND ORAL CAVITY CANCERS.**

ÇAY DEMİR, Derya  
M.Sc. Thesis, Department of Chemistry  
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Halit DEMİR  
Second Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi. Nazım BOZAN  
June 2018, 93 Pages

In this study, blood samples taken from 21 lip and oral cavity cancer patients aged between 18 and 65 who were diagnosed and followed up in Van Yüzüncü Yıl University, Medical Faculty, Department of Otorhinolaryngology and T. C. Ministry of Health, Bağcılar Training and Research Hospital, Otorhinolaryngolog Clinic and blood samples taken from 30 healthy individuals in the same age range were examined and the levels of some trace elements and heavy metals (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co and Pb) were investigated. Levels of Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co and Pb in blood serums taken from patients with lip and oral cavity cancer and from healthy individuals were determined by Atomic Absorption Spectrophotometer method. In this thesis study, when the descriptive statistics and comparison results of Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co and Pb levels in blood serums of patients and healthy individuals were examined, the difference between the averages of patients and control groups was found statistically significant ( $p<0.05$ ). According to these results, levels of Zn, Fe, Mn, Mg and Cu, which are trace elements necessary for human body, were found to be significantly lower in patients than in healthy control groups ( $p<0.05$ ). The levels of Cd, Co and Pb, which are harmful and have a potential toxic effect to the human body, were found significantly higher in the patients than in the healthy control groups ( $p<0.05$ ). In conclusion, it can be said that trace elements and heavy metals in Lip and Oral Cavity cancers are important and determinant for the prognosis of the disease.

**Key words:** Lip and oral cavity cancer, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Pb, Zn.



## ÖNSÖZ

Bu çalışmada dudak ve oral kavite kanseri hastalarda bazı eser element ve ağır metal (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) düzeyleri incelenerek, dudak ve oral kavite kanserinin biyokimyasal olarak patogenezi ve eser elementler ile ilgili literatür bilgilerine katkı sunmak amaçlandı. İncelenen Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb elementlerinin düzeylerinin hastalığın teşhis ve tedavisi için önemli olduğu kanısına varılmıştır. Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Halit DEMİR'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışmamızın istatistiklerini yapan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sağlık Teknikerliği Bölümü Tıbbi Dökümantasyon ve Sekreterlik Programı Öğretim Görevlisi Sayın Canan DEMİR'e, kanların toplanması ve çalışmamıza desteklerinden ötürü Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sayın Nazım BOZAN'a ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde Uzman Doktor olarak görev yapan Sayın Şeyda BELLİ'ye, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK'e, Hakkari Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Dr. Öğr. Üyesi Sayın Ayhan GÜLER'e, Van YYÜ Turizm ve Otel İşletmeciliği Yüksekokulu, Seyahat İşletmeciliği Bölümü, Öğretim Üyesi Sayın Hacer ARSLAN KALAY'a, laboratuvar çalışmasındaki desteği nedeniyle Hawre İbrahim HAJI'ye ve Arş. Gör. Kemal TEMİZER'e teşekkür ederim. Bu çalışmayı yapabilmem için manevi desteğini esirgemeyen değerli eşim Doç. Dr. Fethi DEMİR'e ve özellikle de annem Sıdika ŞENGEZER'e yürekten teşekkür ederim.

2018

Derya ÇAY DEMİR



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ VE KAYNAK BİLDİRİŞLERİ .....	1
1.1. Kanser.....	1
1.1.1. Kanserın moleküler ve genetik temelleri.....	2
1.1.2. Kanser epidemiyolojisi .....	4
1.1.2.1. Dünya’da ve Türkiye’de kanser .....	4
1.1.3. Kanser etiyojisi.....	6
1.1.3.1. Virüsler, bakteriler ve parazitler .....	7
1.1.3.2. Fiziksel ve çevresel faktörler .....	7
1.1.3.3. Kimyasal faktörler ve sigara.....	8
1.1.3.4. Beslenme ve yaşam tarzı .....	9
1.1.3.5. Mesleki maruziyet .....	9
1.1.3.6. Cinsel sağlık ve doğurganlık .....	11
1.1.3.7. İlaçlar ve hormonlar.....	12
1.1.3.8. Genetik ve ailesel özellikler .....	12
1.1.4. Kanser hastalığında tanı ve tedavi .....	13
1.1.5. Kanserden korunma.....	19
1.2. Dudak ve Oral Kavite Kanserleri .....	20
1.2.1. Dudak ve oral kavite anatomisi .....	23
1.2.2. Dudak ve oral kavite kanserleri .....	25
1.2.3. Dudak ve oral kavite kanserlerinin epidemiyolojisi .....	25
1.2.4. Dudak ve oral kavite kanserlerinde etiyojisi ve risk faktörleri .....	26
1.2.4.1. Tütün ve sigara kullanımı .....	27
1.2.4.2. Alkol kullanımı:.....	29
1.2.4.3. Virüsler: .....	30

	<b>Sayfa</b>
1.2.4.4. Beslenme: .....	31
1.2.4.5. Ağız hijyeni: .....	32
1.2.4.6. Radyasyon ve ultraviyole (UV) ışınına maruziyet: .....	32
1.2.4.7. Genetik yatkınlık: .....	32
1.2.4.8. Meslek .....	33
1.2.5. Dudak ve oral kavite kanserlerini anatomik olarak sınıflandırılması.....	33
1.2.5.1. Dudak kanserleri.....	34
1.2.5.2. Dil kanserleri .....	35
1.2.5.3. Bukkal mukoza kanserleri .....	36
1.2.5.4. Ağız tabanı kanserleri .....	37
1.2.5.5. Retromolar bölge kanserleri .....	37
1.2.5.6. Gingiva kanserleri.....	38
1.2.5.7. Sert damak kanserleri .....	39
1.2.6. Dudak ve oral kavite kanserlerinin belirtileri ve tanısı.....	40
1.2.7. Dudak ve oral kavite kanserlerinde tedavi .....	43
1.3. İz Elementler Ve Ağır Metaller .....	45
1.3.1. İz elementler .....	45
1.3.1.1. Çinko .....	46
1.3.1.2. Demir .....	47
1.3.1.3. Manganez .....	49
1.3.1.4. Magnezyum .....	50
1.3.1.5. Bakır .....	52
1.3.2. Ağır metaller.....	53
1.3.2.1. Kadmiyum .....	53
1.3.2.2. Kobalt .....	55
1.3.2.3. Kurşun .....	56
2. MATERYAL VE YÖNTEM .....	61
2.1. Cihaz ve Malzemeler.....	61
2.2. Analiz Metotları .....	62
2.2.1. Ağır metal, eser element ve iz element tayini .....	62
2.2.2. İstatistiksel analizler .....	62
3. BULGULAR .....	63
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	65



	<b>Sayfa</b>
KAYNAKLAR.....	77
ÖZ GEÇMİŞ.....	87





## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.....	6
Çizelge 1.2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserlerin Dağılımı .....	6
Çizelge 1.3. İnsanda Kanser Yaptığı Kesin Olan Maddelerin Başlıcaları.....	11
Çizelge 3.1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu eser element düzeyleri. ....	63
Çizelge 3.2. Dudak ve oral kavite kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubu bulguları....	63



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Tüm Kanserler Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2009-2013 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009-2013) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide).....	5
Şekil 1.2. İleri evre ağız kanseri vakalarında genellikle yüzeysel iri nodül şeklinde ülser .....	22
Şekil 1.3. Erken evre ağız kanserlerinde kırmızı plak şeklinde yüzeysel ülser.....	22
Şekil 1.4. Erken evre ağız kanserlerinde beyaz plak şeklinde yüzeysel ülser .....	23
Şekil 1.5. Oral kavite anatomisi.....	24
Şekil 1.6. Alt dudakta skuamöz (yassı) hücreli kanser.....	34
Şekil 1.7. Dil serbest yan kenarının orta 1/3'lük bölümünde görülen skuamöz hücreli karsinom.....	35
Şekil 1.8. Bukkal mukoza kanseri .....	36
Şekil 1.9. Ağız tabanı kanseri.....	37
Şekil 1.10. Retromolar trigon kanserleri .....	38
Şekil 1.11. Gingiva kanserleri .....	39
Şekil 1.12. Sert damak kanseri .....	40



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
<b>cm</b>	Santimetre
<b>°C</b>	Santigrad derece sıcaklığı
<b>dk</b>	Dakika
<b>g</b>	Gram
<b>h</b>	Saat
<b>L</b>	Litre
<b>mL</b>	Mililitre
<b>ml</b>	Mikrolitre
<b>mg</b>	Miligram
<b>mM</b>	Milimolar
<b>M</b>	Molar
<b>N</b>	Normal
<b>rpm/dk</b>	Devir/dakika
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>µm</b>	Mikrometre
<b>Al</b>	Alüminyum
<b>As</b>	Arsenik
<b>Ba</b>	Baryum
<b>Ca</b>	Kalsiyum
<b>Cd</b>	Kadmiyum
<b>Cl</b>	Klor
<b>Cr</b>	Krom
<b>Co</b>	Kobalt
<b>Cu</b>	Bakır

<b>Fe</b>	Demir
<b>Hg</b>	Civa
<b>I</b>	İyot
<b>K</b>	Potasyum
<b>Mg</b>	Magnezyum
<b>Mn</b>	Mangan
<b>Mo</b>	Molibden
<b>Na</b>	Sodyum
<b>Ni</b>	Nikel
<b>P</b>	Fosfor
<b>Pb</b>	Kurşun
<b>Sb</b>	Antimon
<b>Se</b>	Selenyum
<b>Sn</b>	Kalay
<b>V</b>	Vanadyum
<b>Zn</b>	Çinko

#### **Kısaltmalar**

#### **Açıklama**

<b>AAS</b>	Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
<b>ADH</b>	Alkol aldehid dehidrogenaz
<b>ADNKS</b>	Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi
<b>APC</b>	Adenomatöz poliposis coli
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBV</b>	Epstein Barr virüsü
<b>FDA</b>	Amerikan Besin ve İlaç idaresi
<b>HHV</b>	Human herpes virus
<b>HPV</b>	Human papilloma virüs
<b>HSV</b>	Herpes Simpleks virüsü
<b>IARC</b>	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıkları



<b>LS</b>	Lenfosintigrafi
<b>LHRH</b>	Luteinizanhormon Salgılatıcı Hormon
<b>MRI</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OSHK</b>	Oral Skuamöz Hücreli Karsinom
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PVC</b>	Polivinil Klorür
<b>SHK</b>	Skuamöz Hücreli Karsinom
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>TPRECD</b>	Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği
<b>UKVB</b>	Ulusal Kanser Veri Bankası
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>UV</b>	Ultraviyole ışınları
<b>VCM</b>	Vinil Klorür Monomeri
<b>WHO</b>	World Health Organization



## 1. GİRİŞ VE KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

### 1.1. Kanser

Kanser, kısaca hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanır. Hücreler kontrolsüz olarak çoğalırken bazen normal hücrelere göre yapısal farklılıklar bazen de işlevsel farklılıklar ortaya çıkabilir. Hatta kimi zaman normalde yapması gereken işlevleri yerine getirmezken kimi zaman da yeni işlevler yapmaya başlayabilir (Kutluk ve Kars, 1992). Zamansız ve aşırı çoğalan kanser hücreleri, bulunduğu yerdeki doku ve organların görev yapmasını engellerken daha uzaktaki organları işgal edip onların da görev yapmasını engelleyebilir. Kanser hücrelerinin üremeleri sınırsızdır ve toksit ve proteolitik enzimler salgılayarak kendilerine yer açmak ve kapladıkları alanı büyütme için dokuların sağlıklı hücrelerini eriterek fagosite ederler. Ayrıca kanser hücreleri normal hücrelerin besinlerine ortak olurlar, bu davranışları sayesinde giderek sayılarını artırarak normal hücrelerin besin yetersizliğine sebep olurlar (Dalgıç ve ark., 1998). Kanser, hastadan hastaya hem türü bakımından hem de gelişimi ve sonuçları bakımından farklılık gösteren, mortalitesi yüksek kompleks bir hastalıktır. Bu hastalık hücrelerin anormal ve zamansız çoğalmalarına yol açan, bağışıklık sisteminin denetiminden kaçan ve sonuçta uzak dokulara sıçrayarak metastaz yapan, bu dokuları istila edip görev yapmalarını engelleyen çok aşamalı bir süreci kapsar (Çığlıdağ Dügöl, 2011; Çetin, 2013). Bu çok aşamalı sürecin gelişmesinin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluştuğu günümüz teknolojisi ve araştırmalarıyla önemli oranda ortaya çıkarılmıştır.

Kanser hastalığını önemli kılan temel etkenlerin başında Dünya'da ölüm sıralamasında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada bulunmasıdır (Yılmaz, 2011). Bunun yanı sıra en çok sakat bırakan ve en yaygın görülen hastalık olması, tedavisinin pahalı ve uzun süreli olması da hastalığın önemini artırmaktadır

### 1.1.1.Kanserin moleküler ve genetik temelleri

Kanser, uzunca bir süreçte mutasyonlar sebebiyle genetik materyalin hasara uğramasıyla oluşur. Demirelli (2003), malign dönüşüme yol açan mutasyonları şu şekilde sınıflandırmıştır: Büyüme ve hücre üreyişini teşvik eden proto-onko genlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasını denetleyen tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması, programlanmış hücre ölümü apoptozisin engellenmesi, DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu. Bu sıralanan sebeplerden dolayı oluşan karsinogenezis, yaşamsal hücresel yönetimin ve denetim mekanizmalarının tek tek devre dışı kalması ve neticede kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olarak çevre dokuların invazyonuna ve uzak dokulara metastaz olmalarına yol açan bir süreci kapsar (Demirelli, 2003).

Proto-onko genler, hücrelerin yaşam süreçleri boyunca büyümelerini, farklılaşmalarını, çoğalmalarını denetlemenin yanı sıra programlanmış hücre ölümü olan apoptozis için aldıkları sinyalleri hücre zarından itibaren çekirdeğe kadar iletiminde rolü olan birçok proteinin ekspresyonundan sorumlu olan genlerdir (Konukoğlu, 2012). Çığlıdağ Düngül (2011) tarafından bildirildiğine göre Oláh, bu proto-onko genlerin çeşitli nedenlerle mutasyona uğradıklarında onkogene dönüştükleri ve hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmalarına neden olup kanserleşmeye yol açtıklarını belirtmiştir. Proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşmesi yani onkogen aktivasyonu nokta mutasyonları, kromozom translokasyonu, gen amplifikasyonu ve hipometilasyonları gibi birçok farklı şekilde gerçekleşebilir (Demirelli, 2003). Onkogenler, büyüme faktörlerinin hücre çoğalmasını uyarmasından ve bunların hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanmasından ayrıca nukleusta genetik materyalin hücre bölünmesi ile ilgili kısmının transkripsiyonundan sorumlu proteinleri kodlar (Demirelli, 2003). Ayrıca onkogenler hücre döngüsünün normal çalışma mekanizmasını bozmak suretiyle yeterli derecede polifere olmayan hücreleri yok ederek apoptozisin de tetiklenmesine neden olurlar (Yokuş ve Ülker, 2012).

Kanser oluşumunda önemli rolü olan bir diğer gen, tümör baskılayıcı genlerdir. Bunlar hücrede poliferasyonu baskılar ve apoptozisin indüklenmesinde görev alırlar (Çığlıdağ Düngül, 2011). Hücresel döngünün her aşamasında devamlı olarak mutasyonlar oluşur ve bu mutasyonlar genetik materyalin bütünlüğünden sorumlu genler tarafından

kodlanan proteinlerce saptanarak etkisiz hale getirilir. Genomu denetleyen bu genler hücrenin aşırı ve kontrolsüz çoğalmasına neden olan mutasyonları ortadan kaldırır (Demirelli, 2003). Konukoğlu (2012) tümör baskılayıcı genleri Rb geni, p53 geni, CDK-inhibitörleri, Kadherinler ve BRCA-1/2 olarak tanımlamıştır. Tümör baskılayıcı genlerden en kapsamlı olarak bilineni p53 genidir. P53 geni DNA'da bir hasar oluştuğunda hücre bölünmesini durdurarak hasarı değerlendirir. Şayet hasar onarılabilecek boyuttaysa DNA onarım enzimleri hasarlı segmentin çıkarılmasını ve doğru sıralama ile yeniden sentezlenmesini sağlar. Ancak hasar onarılamayacak şekilde büyük düzeyde ise hücre bölünmesi iptal edilir, apoptozis aktive edilerek programlanmış hücre ölümü gerçekleşir (Geçkil, 2012). Hücre siklusunda ve hücre bölünmesinde yaşamsal öneme sahip p53 geninin mutasyonu insan kanserlerinde en sık görülen mutasyonlardır (Aydın Özgür ve ark., 2006).

Dokulardaki homeostazinin korunması ve onkogen oluşumunun başlamaması için apoptozis çok önemlidir (Çefle, 2003). Tümör hücrelerinin en önemli özelliklerinden biri apoptozisten kaçacak mekanizmalar geliştirebilmeleridir. Bu durum tümör hücrelerinin genomlarındaki birçok anormalliğe rağmen yaşamaya ve çoğalmaya devam etmelerine ve ölümsüzleşmelerine neden olur (Çefle, 2003; Çığlıdağ Dügöl, 2011).

Tümör baskılayıcı genler tarafından kontrol edilen diğer bir hücrenel mekanizma ise senesens yani hücrenel yaşlanmadır. Çığlıdağ Dügöl (2011) tarafından bildirildiğine göre Campisi, senesensi bir kanser önleyici mekanizma olarak tanımlamıştır; Çünkü senesens, DNA hasarı, onkogen oluşumu ve mitojenik sinyaller ile indüklenen hücrenin poliferasyon yeteneğinin geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesidir.

Hücrelerin kanserleşmesini engelleyen diğer bir fizyolojik etken ise DNA hasarlarının onarımını sağlayan enzimlerdir. Demirelli'ye göre (2003) bu enzimleri etkisiz hale getiren mutasyonlar somatik olarak gelişebildiği gibi kalıtsal olarak da yeni kuşaklara aktarılabilir.

Sonuç olarak kanser, oldukça komplike ve uzunca bir süreçte gelişen, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına ve farklılaşmasına yol açan, DNA onarımında rol alan enzimlerin fonksiyonlarının bozulmasına neden olan bir dizi mutasyonlar sonucu gerçekleşen, tedavisi zor, masraflı ve uzun süreli olan, dünyada baş ve boyun kanserlerinden sonra ölüm sıralamasında ikinci basamakta yer alan bir hastalıktır (Kutluk ve Kars, 1992; Demirelli, 2003; Çığlıdağ Dügöl, 2011; Çetin, 2013).

### **1.1.2. Kanser epidemiyolojisi**

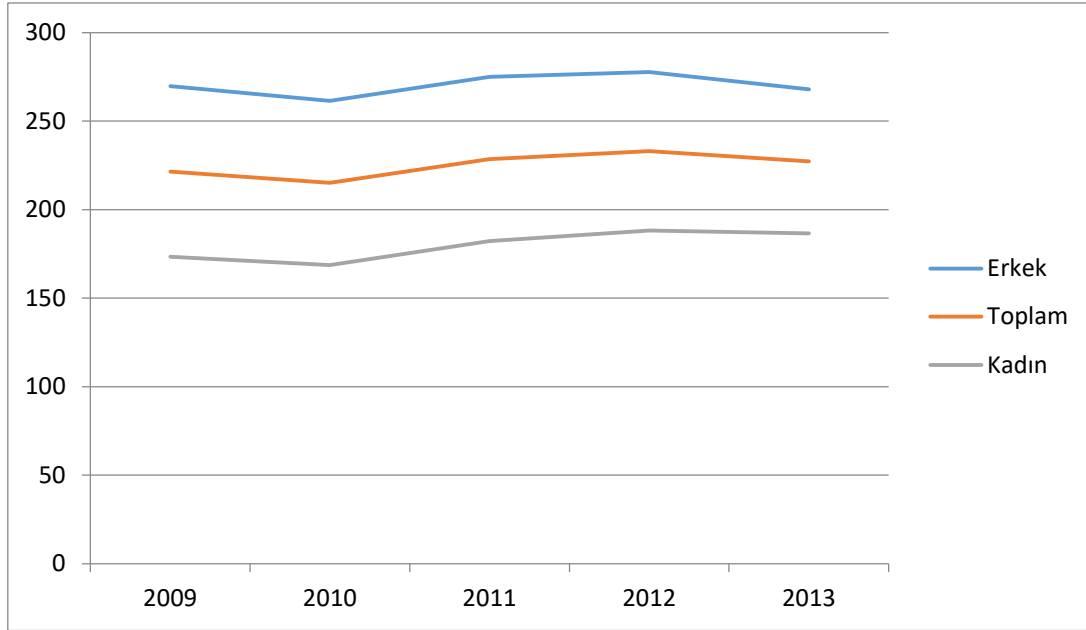
Epidemiyoloji, hastalıkların görülme sıklığına, yaygınlığına ve dağılımına dair veriler kullanılarak sebeplerini araştıran bir bilim dalıdır. Kanser epidemiyolojisi ise bir toplumdaki kanser özelliklerini ve sebeplerini araştırarak kökeni hakkındaki bilgilere katkıda bulunur. Kanser epidemiyolojisindeki son çalışmalar göstermiştir ki, dünyada kanser hastalığının görülme sıklığı ve ölüm oranlarındaki değişimler; bazı kanserlerdeki özgün risk faktörleri, potansiyel koruma stratejileri ve kanser etyolojisindeki genetik farklılıklar sonucu oluşur (Çetin, 2013). Kanser kalp ve damar hastalıklarından sonra ölüm nedenleri arasında ikinci sırada olduğu için dünyada neredeyse tüm ülkelerde mortalite ve morbidite oranları bakımından en önemli sağlık sorunlarının başında gelir. Kanserin çeşitliliği, dağılımı ve görülme sıklığı her ülkede farklılık gösterdiği gibi aynı ülkenin farklı bölgelerinde ve şehirlerinde de farklılık gösterir (Jemal ve ark., 2004).

#### **1.1.2.1. Dünya’da ve Türkiye’de kanser**

Kanser kayıtçılığı kanserle mücadelenin önemli adımlarından biridir. Ülkemizde kanser kayıtçılığı yetersiz düzeyde olsa da son yıllarda önemli çalışmalar yapıldığını söylemek mümkündür. Türkiye 2007 yılı itibarı ile nüfus bilgileri Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) ile toplanmaya başlanmıştır. ADNKS’ye göre yerleşim yerlerinin nüfus yoğunluğu, yaş ve cinsiyet yapısı ile ilgili sonuçlar net bir şekilde her yıl güncellenmektedir (Anonim, 2016). Yine ADNKS’ye dayanarak doğum hızı ve ölüm hızı istatistikleri güncel ve doğru bir şekilde belirlenebilmektedir. “Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri”nin düzenli, güvenilir ve güncel olması sağlık planlaması ve sağlık politikalarında önceliklerin belirlenmesi bağlamında önemlidir. Kanser kayıtçılığında ise ölüm nedenleri ve ölüm hızı istatistikleri hem veri kalitesini ve tamlığını değerlendirmek hem de yaşam süresi analizlerinin yapabilmek açısından büyük öneme sahiptir. (TC. Sağlık Bakanlığı, 2016).

Kanserin kontrol edilebilmesi için kanser yükünün insidans ölüm sayısı cinsinden tahmin edilebilmesi önemlidir. Meclis Araştırma Komisyonu Raporu (2010)’nda belirtildiği üzere “En son uluslararası verilere göre 2008 yılı tamamında 12,4 milyon ortaya çıkan yeni vaka 7,6 milyon ölüm meydana gelmiştir.” İnsidans yönünden dünyada en yaygın görülen kanserler akciğer kanseri (1,5 milyon), meme kanseri (1,29 milyon) ve

kolorektal kanser (1,15 milyon)dir (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010). Akciğer kanseri kötü prognoz nedeniyle ölüme neden olan kanserler sıralamasında 1,31 milyon ölüm ile ilk sırada bulunmaktadır, onu 780 bin ölüm ile mide kanseri, 699 bin ölüm ile karaciğer kanseri takip etmektedir.



Şekil 1.1. Tüm kanserler yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre 2009- 2013 yılları arasındaki dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009-2013) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 kişide).

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu (2016)'na göre Şekil 1.1.'de belirtildiği gibi Türkiye'de 2013 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüzde 267.9 iken kadınlarda yüzde 186,5'dir. Toplamda kanser insidansı ise yüzde 227.2'dir. Bu tarih aralığında Türkiye'de toplam 174 bin kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu (2016)'nda Türkiye kanser insidansı şu şekilde belirtilmiştir: "Türkiye kanser insidansı, dünya insidansının üzerinde seyrederken, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir. Ülkemizde görülen ilk 5 kanser türünün dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki örüntü ile benzerlikler gösterdiği görülmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri (59.3/100000 kişide YSH),

kadınlarda ise meme kanseri (45.9/100000 kişide YSH) en sık görülen kanser türleridir.” (Çizelge 1.1 ve Çizelge 1.2).

Çizelge 1.1. Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globocan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk beş kanser türünün dağılımı

	Türkiye	Dünya	IARC'a üye 24	AB (28ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013.

Çizelge 1.2. Uluslararası kanser ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globocan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk beş kanserlerin dağılımı

	Türkiye	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Akciğer	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus Korpusu	Tiroid
5	Uterus Korpusu	Uterus Korpusu	Uterus Korpusu	Uterus serviksi	Uterus

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013.

### 1.1.3. Kanser etiyojisi

Kanser bağlamında en sık sorulan ve en fazla araştırılan konuların başında kanserin nedenleri gelir. Kanser nedeni ve oluş mekanizması aslında tam olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmaların bu konuyu görece aydınlattığı söylenebilir. İnsanlarda oluşan kanserlerin 1/3'ünde nedenler tam olarak saptanamamakla birlikte birçok kanserin çıkışında çevresel faktörlerin etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Kutluk ve Kars, 1992). Bununla birlikte yine yapılan çalışmalarla genetik faktörlerin de kanser oluşumunda etkili olduğu görülmüştür. Ancak yine de genetik bazı faktörlerin temelinde çevresel karsinojenlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (Kutluk ve Kars, 1992). Sonuçta kanserin sadece bir nedene bağlı olmadığını, birden çok sebeple ortaya çıktığını söylemek mümkündür. Modern tıp, kanseri oluştuktan sonra tedavi etmektense ortaya çıkmadan engellemeyi asıl amaç olarak



belirler. Bu bağlamda kanserin nedenlerinin bilinmesi ve araştırılması modern tıp açısından daha büyük önem taşımaktadır (Baykara, 2016).

Kanser hastalığındaki etiyolojik etkileri; tütün ve ürünlerinin kullanımı, tütün çiğnenmesi, alkol kullanımı ve kötü beslenme, obezite, virüsler, mesleki hastalıklar, çevresel kirleticiler, kimyasal maddeler, iyonize radyasyon, uzun süreli güneş ışığı maruziyeti, uzun süreli hormonal uygulamalar ve kalıtsal nedenler olarak sıralamak mümkündür (Çakmak, 2012; Baykara, 2016; Yaman, 2009). Tüm bu etyolojik faktörlerde kişilerin cinsiyetlerinin, yaşlarının, yaşadıkları yerin, mesleklerinin ve kalıtımlarının etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Çakmak, 2012; Turna, 2003)

#### **1.1.3.1. Virüsler, bakteriler ve parazitler**

Hepatit B, Hepatit C, HPV gibi virüsler kanser oluşumunda en etkili virüslerin başında gelir (Blackadar, 2016). Virüs, parazit ve bakterilerin karsinogeneze etkilerini şu şekilde sıralamak mümkündür (Hande, 2003):

- Epstein-Barr virüsü nazofarenks ve lenfomaya,
- Helicobacter pylori mide ve maltomaya,
- Hepatit B ve C virüsü Karaciğer kanserine,
- Herpes virüs-8 ve HIV virüsünün Kaposi sarkomuna,
- HTLV-1 T hücreli lenfomaya,
- Papilloma virus tip- 16 ve18 Serviks kanserine,
- Opisthorchis viverrini Kolanjiokarsinoma,
- Schistosoma haematobium mesane kanserine yol açar.

#### **1.1.3.2. Fiziksel ve çevresel faktörler**

Fiziksel ve çevresel karsinojenleri güneş ışığı (ultraviyole), iyonize radyasyon, X ışınları, radyoaktif etkenler (alfa, beta, gama ışınları), hipertermi, kronik iritasyon ya da inflamasyon, aflatoksinler, asbestos, benzen, kadmiyum, kömür tozu, DDT, PAH, radon olarak sınıflandırabiliriz (Benekli, 2016; Kurt Sadırlı, 2008). Bu karsinojenler başta

akciğer kanseri olmak üzere lösemi, karaciğer, meme, tiroit, deri kanserleri, kemik ve yumuşak doku sarkomları gibi birçok kansere neden olmaktadır (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010). Bununla birlikte hava kirliliğinin de akciğer kanserlerinin % 10'unda rol oynadığı bilinmektedir (Kutluk ve Kars, 1992).

### 1.1.3.3. Kimyasal faktörler ve sigara

Yapılan çalışmalar sonucunda tüm kanser çeşitlerinde %38 etken olarak belirlenen sigarada 4000 çeşit zehirli kimyasal madde bulunmaktadır (Yaman, 2009). Akciğer kanserlerinin ise %90'ına sigara neden olmaktadır. Yaşanılan bölge, mesleki maruziyet gibi nedenlerle bazı kimyasallardan etkilenen insanlarda görülen çeşitli kanser türlerini şu şekilde kategorize edebiliriz (Turna, 2003):

- Alüminyum, Silisyum tuzları, Talk, Berilyum, Hardal Gazı, Bis(klorometil), eter ve Dioksin Akciğer kanserine;

- 4-aminobifenil ve 2-Naftilamin mesane kanserine;

- Arsenik akciğer ve deri kanserine;

- Asbest mesotelyoma, akciğer ve larinks kanserine;

- Benzen lösemiye; benzidin mesane kanserine;

- Etilen Oksid lefoma ve lösemiye;

- Kadmiyum prostat, solunum sistemi ve genitouriner sistem kanserlerine;

- Krom bileşikleri akciğer ve paranazal kanserlere;

- Mineral yağları, kömür tozu ve artıkları ile kurum deri (skrotum) kanserlerine;

- Nikel bileşikleri akciğer ve nazal sinüs kanserlerine;

- Talaş nazofarenks kanserine;

- Tetraklorodibenzo-p-dioksin lenfoma ve sarkoma;

- Vinil klorid hemanjiosarkom, karaciğer, beyin, akciğer kanserlerine neden olmaktadır.

#### 1.1.3.4. Beslenme ve yaşam tarzı

Beslenme ve kanser etkileşiminde tüketilen besinlerin içeriği ve miktarı ile besinlere uygulanan işlemlerin yanı sıra besinlerdeki mitotoksinler ve doğal karsinojen maddeler de etkili olmaktadır (Akdemir ve Birol, 2005). Kanser riskini artıran beslenme faktörlerini; yağ, alkol, tuz, tütülenmiş, tuzlanmış, yanmış et, diyetle alınan posa miktarının yetersiz olması, etlerin korunmasında kullanılan nitrit ve nitrat tuzları, doğal veya sentetik antioksidanlar, renk vericiler, zayıflama ve diyabet diyetlerinde kullanılan yapay tatlandırıcılar, bulgur, mısır, yer fıstığı ve diğer yağlı tohumlarda üreyen küfler ve onların toksinleri, yüksek kalorili diyet, A, C ve E vitaminlerinden eksiklik, lifli besinlerin az tüketimi ve yüksek proteinli besinler olarak sıralayabiliriz (Kurt Sadırlı, 2008; Çetin, 2013). Kanser riskini azaltan besinleri ise lifli ve posalı besinler, A, E, C ve B grubu vitaminleri, çinko ve selenyum, İndol içeren; lahanası, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası, soya filizi ve karatonoidlerden; havuç, domates, ıspanak, kayısı, şeftali, koyu yeşil ve sarı sebze ve meyveler olarak sıralayabiliriz (Kurt Sadırlı, 2008). Ayrıca uzun süre alkol kullanımı ile ağız boşluğu, yutak, gırtlak, yemek borusu, karaciğer, kolon, rektum ve kadınlarda meme kanseri arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Çetin, 2013). Sonuç olarak kanserli hastalarda günlük gıda alımı 30 kal/kg/gün olmalıdır ve bu gıda alımının da günlük 1.5 gr/kg/gün oranında protein içermesi gerekmektedir (Damcı, 2003).

#### 1.1.3.5. Mesleki maruziyet

Çalışma hayatında maruz kalınan kimyasalların kansere sebep olduğu çok uzun zamandır bilinmektedir. Meclis Araştırma Komisyonunun Raporuna göre (2010) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) mesleğe bağlı olarak kesin kansere neden olan kimyasal maddelerin başlıcalarını asbest, aromatik aminler, benzen, krom, nikel olarak belirlemiştir. Buna göre bu maddelerin başlıcaları ve çalışma alanları Çizelge 1.3.de gösterilmiştir. Tabloda da belirtildiği gibi mesleğe bağlı kanser türleri arasında en yaygın olanı akciğer kanseridir. Akciğer kanserini deri kanseri, mesane kanseri, lösemi kanserleri takip eder. Mesleki maruziyet tüm kanserlerin yaklaşık % 5'ini oluştururken akciğer kanserlerinin ortalama % 15'ini oluşturur. Mesleki maruziyet sonucu oluşan kanserler diğer kanser türlerine göre erken yaşlarda oluşur ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülür (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010).

Akciğer kanserine neden olan mesleki faktörlerin başında asbest gelir. Asbesti arsenik, kloro metil eter, krom, silis tozu, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve radon gazı takip eder (Boyle ve Levin, 2008).

Mezotelyoma yani akciğer zarı kanserinin oluşumunda tek suçlu olarak asbest ve lif yapısındaki erionit ve benzeri maddeler görülür. Akciğer zarı kanserinin tamamında mesleksel ve çevresel asbest maruziyeti vardır (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu 2010). Çevresel olarak halk arasında beyaz toprak, çorak toprak, gök toprak, çelpek, höllük veya ceren toprağı şeklinde adlandırılan asbestin bilinçsizce kullanımı mezotelyomanın temel nedenlerindedir. Hastalık için en olumsuz durum ise belirti ve bulguların asbest maruziyetinden yaklaşık 20-50 yıl sonra ortaya çıkmasıdır (Türk Göğüs Cerrahisi Derneğı, 2017).

Lösemi ve diğer hematolojik malign hastalıkların oluşumunda mesleki maruziyetler arasında başrolü iyonize radyasyon ve benzen oynar. Bunların yanısıra asbest, tarım işleri, lastik endüstrisi, triklor etilen maruziyeti de hematolojik malign hastalıkların oluşmasında önemli rol oynar (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu 2010).

Mesane kanserinin oluşumunda en önemli etkileşim maddesi aromatik amin maruziyetidir. Mesane kanseri için en riskli iş dallarının başında lastik ve boya endüstrisi gelir (Kutluk ve Kars, 1992; Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010).

Nadir bir tümör tipi olan karaciğer hemanjiyo sarkomunda başlıca risk grubunu plastik endüstrisinde çalışanlar oluşturur. Plastik sanayiinde Polivinil Klorür (PVC) ile plastiğin hammaddesi olan Vinil Klorür Monomerine (VCM) maruz kalma, hastalığın temel nedeni olarak bilinmektedir.

Kadınlarda en yaygın görülen kanser çeşidi olan meme kanserinin birçok nedeni olmakla birlikte kimya ve ilaç endüstrisinde çalışan kadınlarda ve kuaförlerde daha sık olarak görülür (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010; Sönmez, 2012).

Prostat kanserinin oluşumunda beslenme, mesleki ve çevresel maruziyet rol oynar. Prostat kanseri ile kadmiyum arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Buna göre prostat kanseri bakımından riskli meslekler ve iş dalları tarım, kaynak, metal ve tekstil işleri, lastik sanayi, pil yapımı ve öğretmenlik olarak sıralanabilir (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010; Varol Saraçoğlu, 2017).

Beyin kanserleri görece ender görülen bir tümör çeşidi olmasının yanısıra bazı mesleksel etkenlerin bu tümörün oluşmasında etkisi olduğu yapılan çalışmalarla ortaya

konulmuştur. Buna göre vinil klorür, formaldehit, bazı çözücüler, kurşun, iyonize radyasyon ve elektromanyetik alanların beyin tümörüne neden olduğu ve tarım işçilerinin, itfaiyecilerin, petrol rafinerisinde ve lastik sanayisinde çalışanların beyin tümörü bakımından risk taşıdığı söylenebilir (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010; Eralp, 2018).

En sık rastlanan kanser türlerinden olan deri kanserine mesleki ve çevresel maruziyet bakımından en başta ultraviyole ışın neden olur. Bunun yanı sıra arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve iyonize radyasyon da deri kanserine neden olmaktadır (Eralp, 2010; Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2018).

Çizelge 1.3. İnsanda kanser yaptığı kesin olan maddelerin başlıcaları (Meclis Araştırma Komisyonu Raporu, 2010)

Etken	İlgili Çalışma Alanı	İlgili Kanser Türü
Aflatoksin	Tarım işleri,	Karaciğer tümörü
Amino bifenil	Lastik endüstrisi	Mesane
Arsenik ve bileşikleri	Pestisid üretimi	Akciğer, deri
Asbest	İzolasyon işleri	Akciğer, plevra
Benzen	Boya, ayakkabı	Lösemi
Benzidin	Lastik ve boya işleri	Mesane
Kadmiyum	Pil yapımı, metal işi	Prostat
Krom	Krom kaplama	Akciğer
Naftil amin	Lastik ve boya işleri	Mesane
Nikel	Nikel rafinerisi	Burun, akciğer
Radon	Madencilik	Akciğer
Vinil klorür	Plastik endüstrisi	Karaciğer anjiyosarkom
İyonize radyasyon	Sağlık işleri	Lösemi, akciğer, kemik
Ultraviyole ışın	Tarım, denizcilik	Deri

#### 1.1.3.6. Cinsel sağlık ve doğurganlık

Üreme faktörlerinin rahim, meme, serviks ve yumurtalık kanserleri ile yakından ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Menstrual döngünün başlama yaşı, menopoz yaşı, ilk ve son doğumun yapıldığı yaş, doğum sayısı gibi durumların tamamı rahim, meme, serviks ve yumurtalık kanserleriyle ilişkilidir (Çetin, 2013). Hiç gebelik geçirmemiş olmak endometriyum ve over kanseri riskini artıran bir faktördür (Turna, 2003). Bu bağlamda üretken çağının uzun olması kadınlarda kanser riskini azaltan bir faktördür. Ayrıca endojen cinsiyet hormonlarına uzun süre maruziyet de menopoz sonrası dönemde kadınlarda meme kanseri ve endometriyum kanseri riskini artırır (Çetin, 2013).

### 1.1.3.7. İlaçlar ve hormonlar

Endojen hormon seviyesi prostat, meme ve uterus kanserini etkiler (Kurt Sadırlı, 2008). Menstrual döngünün başlamasından sonra uzun süre oral kontraseptif kullanılması meme ve endometriyum kanseri riskini artırır. Ayrıca östrojen replasman tedavisi hepatoselüler karsinom ve meme kanseri riskini düşük oranda artırmakla birlikte over kanseri ile endometriyum kanserinin oluşmasında azalmaya neden olur (Akdemir ve Birol, 2011). Çocukluk dönemi kanserleri sebebiyle alkilleyici ajanlarla kemoterapi gören çocuklarda yetişkinlik dönemlerinde bu kullandıkları ilaçlar nedeniyle ikincil kanser gelişim riski vardır (Turna, 2003). Fetus döneminde anneleri DES (dietilesterol) maruziyetine uğramışsa bu kişilerde berrak hücreli yumurtalık karsinomu gelişme riski artar (Turna, 2003).

Turna, (2003) bazı ilaç ve hormonların kullanımının hangi kansere neden olduğunu aşağıdaki gibi kategorize etmiştir:

<u>İlaçlar ve Hormonlar</u>	<u>Tümör Tipi</u>
Azatioprin (immünosupresif)	Lenfoma
Bisulfan	Lösemi
Fenasetin	Renal Pelvis, mesane
Klorambusil	Lösemi
Melfalan	Lösemi
Metoksilen ve PUVA	Bazal hücreli ve skuamöz hücreli deri kanseri
Nitrosourea	Lösemi
Oral Kontraseptifler	Endometrium
Östrojenler	Endometrium, karaciğer
Siklofosfamid (immünosupresif)	Lösemi
Siklosporin	Lenfoma
Tamoksifen	Endometrium
Tiotepa	Lösemi, meme, tiroid, akciğer

### 1.1.3.8. Genetik ve ailesel özellikler

Kanser hastalıklarının çoğu çevresel etkenlere bağlı olsa da kalıtsal faktörlerin rolü yaklaşık olarak %20 civarında kabul edilmektedir (Bilici, 2014). Otozomal dominant kalıtsal kanser sendromlarında sonraki nesile aktarılan bir alleldeki tümör baskılayıcı bir gendeki nokta mutasyonu etkilidir. Buna en iyi örnek çocukluk çağı retinoblastomasıdır. Bu hastalığın yaklaşık olarak %40'ı kalıtsal geçişlidir. Ayrıca bu hastalarda osteosarkoma başta olmak üzere diğer malign tümörlerin oluşma olasılığı yüksektir. Adenomatöz poliposis coli (APC) mutant tümör baskılayıcı geni bulunan hastalarda doğumdan itibaren

sayısız kolon polipleri görülür. Bu hastaların tamamında 50 yaşına kadar kolon kanseri görülür (Çetin, 2013). Meme kanserlerinde ise kalıtsal geçiş yaklaşık % 5-10 olarak kabul edilmektedir. Bunlara ek olarak prostat ve over kanserinde de kalıtsal geçiş yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Bilici, 2014). Buna göre ailede kanser vakası varsa ortaya çıkan relatif risk birinci derecede akrabalar için 3.6 iken ikinci derecede akrabalar için 2.9'dur (Bilici, 2014).

#### **1.1.4. Kanser hastalığında tanı ve tedavi**

Kanser tarama testlerinin amacı, kanserin belirtileri ortaya çıkmadan araştırılmasıdır. Diğer bir deyişle kanser tarama testleri kanserin erken evrede ve tedavi edilebilir dönemde saptanmasını sağlar. Ya da kanser belirtisi olmadan, çoğunlukla kanser tanısı bile konulmayacak kişilerde basit test ve muayenelerin yapılmasıdır (Kurt Sadırlı, 2008). Kanser tarama testleri hasta olup olmadığı tam olarak bilinmeyen asemptomatik bireylere yapılırken, tanıya yönelik testler semptomatik hastalara uygulanır (Çakmak, 2012). Ayrıca ailesinde kanser geçmişi olan bireylerde yapılan genetik testler ile erken teşhis yapılabilir.

Kanser çeşitlerine göre yapılan genetik testler şunlardır: Meme ve over kanserinde BRCA1 ve BRCA2; over, kolorektal, endometriyal ve beyin kanserlerinde MSH2, MLH1, MSH6; göz, kemik ve cilt kanserlerinde RB1; meme, sarkom, lösemilerde TP53; kolon, rektum, ince bağırsak, mide ve cilt kanserlerinde APC genlerindeki değişimler genetik testlerle saptanabilir (Baykara 2016). Tanılama ve teşhis koymada öncelikle anamnez, hastanın öz geçmişi yani yaşı, cinsiyeti, mesleği, kan akrabaları arasında kanser vakası olup olmadığı incelenmelidir. Ayrıca sigara, alkol ve beslenme alışkanlıkları doğru ve tam olarak sorgulanmalıdır. Ayrıntılı klinik muayene ve gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (Yaman, 2009). Tümör belirleyiciler, endoskopik incelemeler, sitolojik incelemeler, biyopsi ve röntgen çalışmaları, bilgisayarlı tomografi taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kanserin tanınması ve teşhisi için kullanılan yöntemlerdir (Yaman, 2009; Çakmak, 2012).

Kanser tek tür bir hastalık değildir, değişik çeşitleri olan değişik organları tutan bir hastalıktır. Bu nedenle bazı kanser türlerinde tedavi mümkünken bazı türlerinde ise tedavi çok zordur. Kanser tedavisinin başarısı, kanserin türüne, erken teşhisine,

yaygınlığına, tedavinin doğru ve düzenli olmasına ve iyi planlanmasına bağlıdır. Buna göre kanserin tedavisi tek bir doktor tarafından değil onkolog, radyoterapist, cerrah ve patoloğun bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır (Kutluk ve Kars, 1992). Kanser tedavisinin iki önemli amacından ilki semptomların tamamen yok edilmesidir ve hastanın beklenen yaşam süresini bu semptomlardan kurtulmuş olarak sürdürmesidir. İkincisi ise semptomların azaltılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır (Çakmak, 2012). Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler: kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, immünoterapi, kemik iliği transplantasyonu ve hormon tedavisidir. Bu yöntemlerin her birinin avantajları ve dezavantajları bulunmakla birlikte kanserin kişiye has bir hastalık olması hasebiyle kanser tedavileri de kişiye göre farklılık gösterir. Bu nedenle kanserin tek ve kesin bir yöntemle tedavisinden bahsedilemez (Baykara, 2016).

Cerrahi Yöntemler: Genellikle ilk tedavi yöntemi olarak kullanılan cerrahi, eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Kanserde kullanım amacına göre cerrahi dört başlıkta kategorize edilebilir: tanısal cerrahi, önleyici cerrahi, küratif (radikal) cerrahi ve palyatif cerrahidir. Tanısal cerrahi teşhis ve tanı koymak için yapılır ve kanserli dokudan biyopsi alınarak veya kanserli dokunun tamamı çıkarılarak yapılır (Kutluk ve Kars, 1992). Önleyici cerrahi kanser olmamasına rağmen kesin olarak kansere dönüşebilecek dokuların çıkarılmasıdır (Kutluk ve Kars, 1992). Küratif cerrahide kanserli doku ve yayılma olasılığı yüksek olan komşu dokular çıkarılır (Kutluk ve Kars, 1992). Palyatif cerrahi ise kanser hastalığının ileri evrelerinde hastanın yaşamını uzatmak amacı ile acilen düzeltilmesi gereken sorunları, bulguları düzeltmek ve önlemek amacı ile yapılır (Kutluk ve Kars, 1992).

Kemoterapi: Kanser hastalıklarının ilaçla tedavi edilmesi anlamına gelen kemoterapi 1940'lı yıllarda mustard gazının kan hücrelerine etkisinin gözlenmesi ile başlamıştır (Kutluk ve Kars, 1992; Akdemir ve Bilal, 2011). Kemoterapi hastanın normal hücrelerine zarar vermeden kanser hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak ve yok etmek amacıyla kimyasal ajanlarla yapılan bir tedavidir (Çetin, 2013; Çakmak, 2012). Sitotoksik ya da antineoplastik olarak adlandırılan bu kimyasallar cerrahi operasyon öncesinde kanserli dokuyu küçültmek için neoadjuvan tedavi şeklinde ya da tek başına uygulanabilir (Baykara, 2016). Alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, anti metabolitler, anti tümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörler kemoterapide kullanılan ilaçlardır (Baykara, 2016). Alkilleyici ajanlar, DNA



transkripsiyonunu durdurarak protein üretimini engeller. Yang ve arkadaşlarına göre kortikosteroidler, steroid benzeri ilaçlar olup enflamasyonu azaltır ve bağışıklık sistemini baskılar (Baykara, 2016). Anti metabolitler, metabolit de denilen bu özel kimyasallar sinyal iletimi, enzimlerin uyarılması ya da baskılanmasını sağlayan küçük moleküllerin durdurulmasını sağlar (Baykara, 2016). Antitümör antibiyotikleri denilen kimyasallar kanser hücrelerinin DNA ve RNA sentezini baskılayarak büyüme ve bölünmesini yavaşlatır veya durdurur (Patil ve ark., 2016). Mitotik inhibitörler hücrede bölünme ve şeklin oluşmasından sorumlu olan mikrotübüllerin oluşmasını engelleyen ve hücrenin mitoz fazını baskılayan ajanlardır. Topoizomerez inhibitörleri, DNA'nın transkripsiyonun gerçekleşmesi için süper dönümler yaparak katlanmış ipliklerin açılması ve düz hale gelmesini sağlayan özel bir molekül olan topoizomeraşı inhibe ederek DNA transkripsiyonunu engeller ve hücrenin apoptoza gitmesine yol açar (Baykara, 2016). Kemoterapinin çeşitleri ve kullanım amaçları ise şöyle sıralanabilir: Palyatif kemoterapi, tümör hücrelerinin kitlesini azaltmak amacıyla; Küratif kemoterapi, kanserli dokunun tamamen yok edilmesi amacıyla; Adjuvan kemoterapi ise cerrahi ve radyoterapiye ek olarak tümörün lokalize evrelerinde kullanılan yöntemlerdir (Çakmak, 2012).

Radyoterapi: Radyoterapi, iyonizan ışınlar kullanarak malign hücreleri tahrip etmek için kullanılan ancak normal hücre maruziyetini de minimumda tutmayı hedefleyen kanser tedavisindeki önemli yöntemlerden biridir. Radyoterapi, radyoaktif ışın ve atom partiküllerinin yaydıkları enerjinin kanserli dokuyu hedef alıp, hücre atomlarını iyonize ederek kanser hücrelerinin bölünme sırasında yok edilmesini amaçlar (Yeter, 2006). Vücudun lokal bir bölgesine uygulanabildiği gibi bütün vücuda da uygulanabilir. Radyoterapinin hastalığa ya da hastanın özelliklerine göre uygulanan farklı çeşitleri bulunmaktadır. Bunlar: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (Three Dimensional Conformal Radiotherapy-3D-CRT), Konformal Proton Işın Radyasyon Terapi (Conformal Proton Beam Radiation Therapy), Yoğunluk Aracılı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy-IGRT) şeklindedir (Baykara, 2016). Bu metotların temel amaçları ise yok edilmek istenen kanserli dokulara maksimum etki etmek, sağlıklı dokulara ise minimum zarar vermektir (Baykara, 2016). Radyoterapinin kullanım amaçları arasında radikal ve palyatif metotlar vardır. Radikal radyoterapi bazı erken dönem beze kanserlerinde, beyin

tümörlerinde, rahim ağzı kanserlerinde cerrahiden sonra uygulanabilir. Palyatif radyoterapi ise ameliyat şansı kalmamış hastalarda ya da ameliyatı yüksek risk taşıyan hastalarda ağrı, kanama ve organ tıkanıkları benzeri durumları düzeltmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla yapılır (Kutluk ve Kars, 1992).

İmmünoterapi: Kanser hastalıklarının bazı immünolojik yaklaşımlarla tedavi edilmesi olarak tanımlanan tümör immünoterapisi iç ve dış uyaranlara karşı vücudun bağışıklık sistemini kullanmasıdır (Çetin 2013; Baykara, 2016). İmmünoterapinin amacı bağışıklık sisteminin kanserli hücrelere saldırmasını sağlamaktır. Vücut bunu kendi savunma sistemi ya da sentetik uyarıcılar ile yapabilir. Kanser hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan üç temel molekül grubu sitokinler, antikorlar ve hücrelerdir (Baykara, 2016). Antikor tedavilerinde genellikle kullanılan ajanlar; monoklonal antikorlar, konjuge monoklonal antikorlar, çıplak monoklonal antikorlar ve bispesifik monoklonal antikorlardır (Baykara, 2016). Monoklonal antikorlar, belli bir proteine karşı özel olarak üretilmiş olup aynı soydan gelen kanser hücreleri üzerinde tek bir epitopu tanımak üzere üretilir ve hücre sinyallerini engelleyerek bağışıklık sistemini aktive eder ya da hücrelere ilaç taşır (Baykara, 2016). Konjuge monoklonal antikorlar kemoterapi ilacını ya da radyoaktif bir parçacığı hücreye taşır ve bunları hedef antijene bağlanarak bırakır. Böylece hücrenin ölmesini sağlar. Ayrıca sağlıklı hücrelere de mümkün olduğunca az zarar verir (Baykara, 2016). Çıplak monoklonal antikorlar kimyasal ya da radyoaktif olarak işaretlenmemiş olup kanser tedavisinde çok yaygın olarak kullanılırlar ve immün sistemini hızlandırıp hangi hücrenin yok edileceğini gösteren adeta bir fener gibi işlev görürler (Baykara, 2016). Bispesifik monoklonal antikorlar ise aynı anda iki proteine bağlanarak iki monoklonal taşıyan antikorlar olup akut lenfositik lösemi ve kronik lenfositik lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Bunların dışında non-spesifik kanser immünoterapileri, bağışıklık sistemini uyaran destek tedavilerdir ancak belirli bir tip hücreyi hedeflemezler. Non-spesifik kanser immünoterapilerinde kullanılan ajanlar: enfeksiyonlara karşı direnci artıran interferonlar, hücre büyümesinde ve B, T hücrelerinin sinyalleşmesinde görev yapan interlekinler ve kemik iliğinde kan hücrelerinin üretilmesinde rol oynayan granülosit makrofaj koloni stimulan etmenlerdir (Baykara, 2016).

Kemik İliği Transplantasyonu: Yüksek dozda kemoterapi ve radyoterapiye yanıt veren hastalarda uygulanan kemik iliği transplantasyonu kemik iliğinin zarar görmesini

önleyerek transfer edilen kemik iliği boşluğundaki kök hücrelerin ve eksik olan hematopoetik elementlerin yeniden oluşmasını sağlar (Karadakovan ve Eti Aslan, 2017).

Hormon Tedavisi: Vücudun doğal yolla ürettiği ya da dışarıdan kimyasal madde olarak alınan hormonlar dolaşıma katılarak endokrin sinyaller yoluyla organları kontrol eder. Hormonlar genellikle meme, endometriyum ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılır. Hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar kanserli dokuda büyütücü yönde etki gösteren hormonla hücrenin bağlantısını keser ve sitostatik etki oluşturur. Bu etkiyi hormonu hücreden uzaklaştırarak veya hücredeki hormon reseptörünün kullanılmasını engelleyerek oluşturur (Çetin, 2013). Hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar; hormon sentez inhibitörleri, hormon reseptör antagonistleri ve hormon takviyesi olmak üzere genel olarak üç alt gruba ayrılır (Baykara, 2016). Hormon sentez inhibitörleri, hormonun üretildiği yerde sentezlenmesini engellerler. Hormon reseptör antagonistleri, hormonun hücre üzerindeki reseptörüne bağlanarak mevcut hormonun bağlanmasına izin vermez, sonuçta hücreye büyüme sinyali gitmez ve büyümesi durur. Bunlar belli bir hormonun hücre üzerindeki alıcısına (reseptör) bağlanıp o hormonun bağlanmasını engelleyen ve böylece hücre içine büyüme sinyali gitmesini önleyerek hücrenin büyümesini durduran moleküllerdir. Hormon takviyesinde ise vücudun doğal işleyişinde herhangi bir hormonun miktarı arttığında, başka bir hormon, artan hormonu azaltıcı yönde etki yapar, işte bazı durumlarda dışarıdan hormon takviyesi yapılarak hormon düzeyleri artırılır ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik bir etki oluşturulur (Baykara, 2016). Ayrıca LHRH (Luteinizing hormone releasing hormone) analogları ve antiandrojenler prostat kanserinde testosteron, meme kanserinde östrojen ve endometrium kanserinde progesteron düzeylerini azaltır (Çetin, 2013).

Kök Hücre Tedavisi: Başka hücrelere dönüşebilen özel hücreler olan kök hücreler, bölündüğünde ya yeni bir kök hücreyi ya da başka bir hücreyi oluşturur ve kendilerini bölünerek yenileyebilir. Embriyonik kök hücreler ve embriyonik olmayan kök hücreler olmak üzere temelde iki çeşit kök hücre vardır. Başta kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılan kök hücrelerin bazı özellikler taşıması gerekir. Bu özellikler istenilen ve hedeflenen hücreye dönüşebilmesi, transfer edilen dokuda sağlam kalması ve doğru bir şekilde işlevini yerine getirirken diğer doku ve organlara zarar vermemesi olarak sıralanabilir. İnsanlarda kök hücre tedavileri; vericinin bir başka kişi olduğu allojenik transplantasyon, bireyin kendi kök hücrelerinin kullanıldığı olog

transplantasyon ve vericinin alıcının ikizi veya üçüzü olduğu sinjeneik transplantasyon olmak üzere üçe ayrılır (Baykara, 2016).

Biyolojik tedaviler: Biyolojik tedavilerde, kanser monoklonal antikorlar, kanser aşılı, anti tümörojenikler (kanserin büyümesini engelleyiciler), anti anjiyogenikler (kan damarlarının büyümesini engelleyiciler), interferonlar, interlökinler ve gen terapi gibi biyolojik maddeler ve yöntemler kullanılır (Baykara, 2016).

Kanser aşılı, zayıflatılmış moleküllerin kullanılmasıyla bağışıklık sisteminin uyarılması ve böylece hastalıkları önlemesi yönüyle geleneksel aşılara benzer. Ancak kanser aşılılarının temel hedefi kanser hücreleridir. Human Papilloma Virüs (HPV) ve Hepatit B Virüsü (HBV) gibi virüsler için üretilmiş olan aşılı B lenfositlerini antikor üretmek üzere tetikler. Ancak kanser aşılılarının kansere karşı etkinliğı henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), Amerikan Besin ve İlaç İdaresi (FDA)'nin rahim kanserine neden olan HPV'ye karşı geliştirilen sadece iki aşılıya onay verdiğini bildirmiştir. Fakat bu aşılıların yararları hakkında çok sayıda olumlu görüş olmasının yanında pazarlama amacıyla abartıldığına dair birçok olumsuz görüş de mevcuttur. Kanser aşılı ile ilgili en temel nokta, bu aşılıların kanseri tedavi etmediğı, bu virüslere maruz kalınmadan önce koruma amacıyla yapılması gerektiğidir (Baykara, 2016).

Gen terapilerinin amacı işlevi bozuk, eksik ya da fazla genlerin düzeltilmesidir. Bu yöntemle genler doğrudan veya dolaylı olarak hücre içine koyulur. Bu uygulama ex vivo olarak hücre dışında laboratuvar koşullarında yapılabilmele beraber doğrudan in vivo olarak canlı hücrenin içine de koyulabilir (Baykara, 2016).

Diğer tedavi yöntemleri: Anlatılan kanser tedavilerinin dışında her kişiye ve kanser çeşidine uygun olmayan farklı kanser tedavi yöntemleri de vardır. Bunlar; kanser hücrelerini 50/100 0C'ye kadar ısıtarak protein ve lipid bilayer yapısını bozup bu hücrelerin ölmesine neden olan radyofrekans ablasyon tedavisi, LED ya da lazer ışık kullanarak hücreler için toksisite oluşturan fotodinamik tedavi ve kanser hücrelerine yoğun bir şekilde oksijen gönderip toksit etki oluşturan hiperbarik oksijen tedavisi şeklinde sıralanabilir (Baykara, 2016).

Sonuçta kanser insanlar için en önemli sağlık sorunudur. Tanısı ve tedavisi çok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Birçok bilim insanı ve hekim bu sorunun çözümü için

çalışmaktadır Teknolojik gelişmelerle beraber bu sorunun çok yakın bir zamanda çözüme ulaşacağına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

### **1.1.5. Kanserden korunma**

Kanser hastalığında genetik faktörlerin rolü olmakla birlikte %70-80 oranında çevresel faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Kanseri başlatan, devam ettiren çeşitli maddeler ve faktörlerin varlığı bilinmektedir. Bu faktörlerle etkileşimin önlenmesi ya da temasın kesilmesi kanserin sıklığında azalmaya neden olabilmektedir (Kutluk ve Kars, 1992). Bu bağlamda kanserden korunmayı primer korunma, sekonder korunma ve tersiyer korunma olarak sınıflandırabiliriz (Akdemir ve Birol, 2011).

Primer koruma, kanser yapıcı etkileri bilinen maddelerden korunmayı hedef alan ve bununla ilgili olarak gerekli önlemlerin alınması ve eğitimlerin yapılmasını kapsayan, sonuç olarak da kanser oluşumunu önlemeye yönelik koruma şeklidir. Primer koruma çeşitli eğitimler yardımıyla alkol ve tütün kullanımının engellenmesi, doğru ve düzenli beslenme, fiziksel aktivitelerin artırılması gibi konularda farkındalık yaratarak toplumun kanser konusunda bilgilenmesini ve bilinçlenmesini sağlar (Kurt Sadırlı, 2008; Çetin, 2013).

Sekonder koruma, çeşitli tetkikler ve tarama testleriyle kanseri erken teşhis etmeyi hedefler, iyileşme olanağını ve yaşam kalitesini yükseltir (Gençtürk, 2007).

Tersiyer korumanın hedefi ise bir hastalık olarak kanser ortaya çıktıktan sonra en iyi düzeyde tedavi edilerek yaşam süresini uzatmak, sakatlıkları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak, tedavi komplikasyonlarını en aza indirmek ve rehabilitasyonu sağlamaktır (Kutluk ve Kars, 1992; Kurt Sadırlı, 2008).

Kanserden korunma çalışmaları ile kanseri önlemek amacıyla etkinliği kanıtlanmış bazı önerileri şu şekilde sıralamak mümkündür (Kutluk ve Kars, 1992; Kurt Sadırlı, 2008; Çetin, 2013):

- Aşırı kilo ve obeziteden kaçınmak, beden kitle indeksini korumak
- Fiziksel aktiviteyi günlük yaşamın bir parçası haline getirmek
- Sigara ve alkolden kesinlikle uzak durmak

- Şeker ve katkı maddeli gıdalardan, aşırı kalorili ve enerjisi yüksek yiyecek ve içeceklerden uzak dırmak
- Bitkisel ağırlıklı beslenmek, mevsiminde doğal sebze ve meyve tüketmek
- İşlenmiş, yanmış, kızarmış ve tütsülenmiş kırmızı etlerden uzak durmak
- Aşırı tuz tüketmemek
- Küflenmiş gıdaları kesinlikle tüketmemek
- İhtiyaç duyulan ve tüketilen tüm besinleri sadece doğal yiyeceklerden karşılamak, vitamin ve mineral takviyesi ilaç kullanımını azaltmak
- Anne sütünün önemini anlatmak ve verilmesini yaygınlaştırmak
- Kimyasallardan, uzun süreli güneş ışığından, iyonize radyasyon maruziyetinden kaçınmak.

## 1.2. Dudak ve Oral Kavite Kanserleri

Günümüzde en önemli sağlık sorunlarının başında gelen kanserin erken teşhis ve erken dönem tedavileriyle iyileşmesinde başarı kaydedilmektedir. Baş ve boyun kanserleri tüm malignitelerin %5-8'ini oluşturmakta ve bu kanserlerin arasında %25-35'lik oranla oral kavite kanserleri larenks kanserlerinden sonra en sık görülen türdür (Şen, 2008). İnsanlarda görülme sıklığı altıncı sırada olan ağız boşluğundaki skuamoz hücreli karsinom, ölüm sıralaması bakımından da sekizinci sırada yer alır (Basıry, 2015).

Baş ve boyun bölgesine dâhil olan kanserleri deri, nazal kavite ve paranasal sinüsler, nazofarenks, dudak, oral kavite, orofarenks, larenks, hipofarenks ve servikal özofagus, servikal trakea, boyun, tükürük bezleri, parafarengeal bölge tümörleri şeklinde sıralayabiliriz. Bu kanserlerin biyolojik davranışları, klinik seyirleri ve uygulanan tedaviye cevapları birbirinden farklıdır (Aydemir, 2014).

Kanser oluşumu birçok faktörün etkileşimi ile gelişen bir süreç olmakla birlikte oral kavite kanserlerinde %90 oranında karsinojenlere maruziyet söz konusudur (Aydemir, 2014). Etiyolojisinde başta alkol, tütün kullanımı olmak üzere genetik faktörler, çevre faktörleri, dental travmalar, kötü ağız hijyeni, human papilloma virüs, nutrisyonel faktörler, tersiyer sifiliz olan oral kavite kanserlerinin %90'ından fazlası çok katlı yassı

epitelden gelişen skuamöz hücreli karsinomdur (Şen, 2008; Özçakır Tomruk ve Özkan, 2011).

Basit ağız muayenesi ile erken tanı koyulabilmesine rağmen, oral kavite kanserlerinde vakaların neredeyse %50'sinde ileri evrede tanı koyulmuştur. Ağız kanserlerinde erken tanı ve tedavi hastaların yaşam sürelerini artırmada en önemli faktörlerin başında gelir (Basıry, 2015). Dolayısıyla ağız kanserlerinin öldürücü olmasının nedeni bölgesel lenf metastazlarıyla birlikte geç dönemde saptanmasıdır ve cerrahi müdahalelere rağmen nükslerin engellenememesidir (Yıldırım ve ark., 2011). Bunlarla birlikte ağız kanserleri diğer kanserlere göre diş hekimleri, pratisyen hekimler, kulak burun boğaz uzmanları ve hatta hastanın kendisi tarafından kolaylıkla saptanabilecek, göz önünde bulunan bölgede gelişmesi nedeniyle erken teşhis edilme olanağına sahiptir (Yıldırım ve ark., 2011).

Oral skuamöz hücreli karsinom erkeklerde daha sık görülür, yaş ile birlikte insidansı daha da artar. Hastaların %95'inden fazlasını orta yaşın üstündeki bireyler oluşturur. Ancak son yıllarda sigara ve alkol tüketiminin yaygınlaşmasıyla birlikte kadınlarda ve genç bireylerde daha yaygın olarak görülmeye başlamıştır (Öztürk ve ark., 2009; Özçakır Tomruk ve Özkan, 2011). Özçakır Tomruk ve Özkan (2011) tarafından bildirildiğine göre skuamöz hücreli karsinom oral kavitede en sık dilin yan kenarları ve ağız tabanında gelişmektedir. Erken tanı ve tedavi ile iyileşme olanağının mümkün olmasına rağmen kötü prognoz nedeniyle beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50-55'tir (Öztürk ve ark., 2009). Ancak erken dönemde tanı koyulmuş vakalarda tedavi sonrası sağ kalım %80 olup, ileri evre vakalarında sağ kalım %20'lerdedir. Bununla birlikte oral kavite kanserlerinin sadece üçte birine erken dönemde tanı koyulmaktadır (Tokmak, 2014).

Türkiye'de 2008 yılında yapılan bir çalışmada ağız kanseri konusunda toplumun farkındalık düzeyi araştırılmış ve oldukça karamsar bir tablo ortaya çıkmıştır. Bu çalışmaya göre 1216 kişiden yalnızca %5'i ağızda kanser gelişebileceğini ve %1'i de ağız kanserini diş hekiminden duyduğunu belirtmiştir. Ağız kanserinin teşhis edilmesinde şüpheli lezyonların belirlenmesi sadece birkaç dakikalık ağız mukozası muayenesi ile yapılabilir. İleri evre ağız kanserlerini saptamak ise daha da kolaydır (Yıldırım ve ark., 2011). İleri evre ağız kanseri vakalarında genellikle yüzeyde iri nodül şeklinde ülser veya kenarları düzensiz, kalkık, ortasında şekilsiz fibrin birikimi olan ülserler görülür. (Şekil

1.2.) Erken evre vakalarında lezyonlar kırmızı plak (Şekil 1.3), beyaz plak (Şekil 1.4) veya kırmızı beyaz plak biçiminde, yüzeysel ülserler şeklinde görülebilir (Pentenero ve ark., 2011).

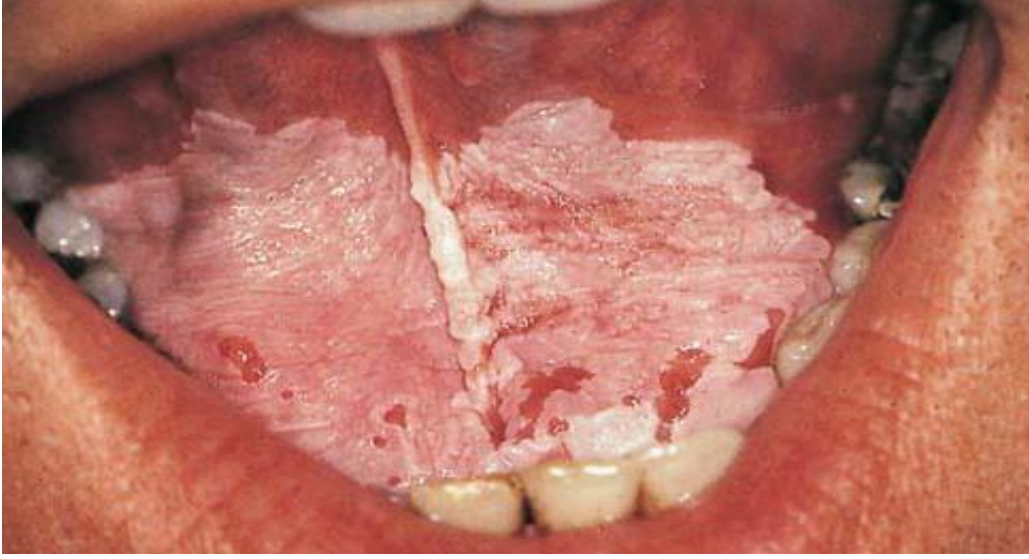


Şekil 1.2. İleri evre ağız kanseri vakalarında genellikle yüzeysel iri nodül şeklinde ülser.



Şekil 1.3. Erken evre ağız kanserlerinde kırmızı plak şeklinde yüzeysel ülser.





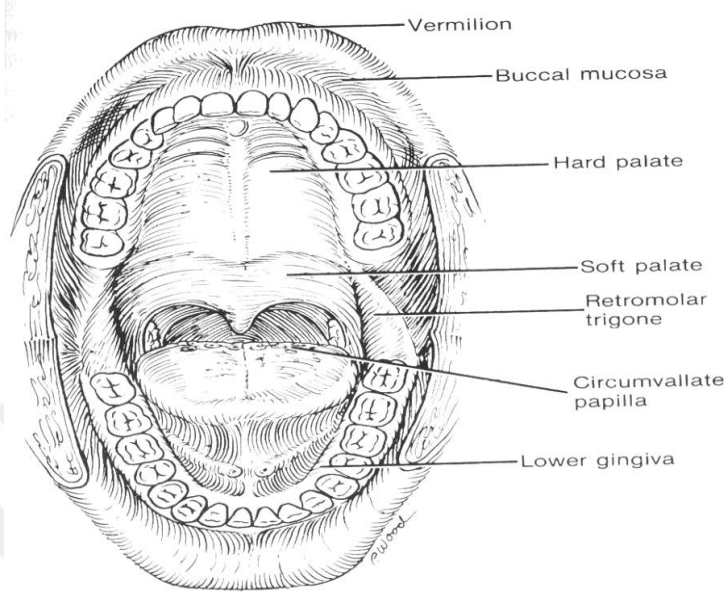
Şekil 1.4. Erken evre ağız kanserlerinde beyaz plak şeklinde yüzeysel ülser

Genel olarak oral malign bozuklukların görülme sıklığı % 1-5 olmasına rağmen bu oran Güney Doğu Asya'da % 11-12'ye ulaşır ve erkeklerde daha sık görülür. Görülme sıklığında oluşan bu büyük fark ülkeler arasındaki tütün alışkanlıklarındaki farklılıklara ve sosyal, demografik farklılıklara dayanır. Batılı ülkelerde görülme sıklığı az olan oral malign bozuklukların zaman içinde azaldığı kaydedilmiştir (Yıldırım ve ark., 2011).

### 1.2.1. Dudak ve oral kavite anatomisi

Oral kavite, önde alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattından başlar ve palatoglossal kıvrımlar şeklinde uzanım gösterir. Alttan ağız tabanı, üstten sert damak, yanlardan ise yanak mukozası ile sınırlanan anatomik boşluktur (Tokmak, 2014; Basıry, 2015). Oral kavite çok katlı yassı epitel (skuamöz epitel) ile örtülüdür (Basıry, 2015). Oral kaviteyi oluşturan temel yapı dişler ve gingivalar ile sınırlanan boşluktur. Bu alanın hattı alt kısımda ağız tabanı ve dil, üst kısımda ise sert damak ile sınırlanmıştır. Yanak mukozası ön kısımda dudakların komissürleri ile başlar, arka kısımda ise palatoglossal kıvrımlara uzanım gösterir. Sert damak ön kısımda maksiller alveolar ark ile başlar, arka kısımda ise yumuşak damağa kadar uzanır. Damak mukozası alttaki kemik doku ile sıkı sıkıya bağlantılı olup önemli bir kısmını mukoperiosteumu (kemik zarı) oluşturur. At nalı benzeri bir alan olan ağız tabanı, medial bölgede dilin alt yüzeyi ile ön ve yan kısımlarda ise alt dişlerin gingivaları ile komşudur, distalde ise palatoglossal kıvrımlara kadar uzanır. Ön kısımda dudaklar tarafından sınırlanan oral kavite sindirim kanalının giriş yeridir

(Tokmak, 2014). Oral kavite temel olarak yedi alt bölgeden oluşur. Bu yedi bölge; dudaklar, dentoalveolar arklar, dilin ön üçte ikisi (oral dil), retromolar üçgen, ağız tabanı, bukkal mukoza ve sert damaktır (Şekil 1.5) (Ant, 2012).



Şekil 1.5. Oral kavite anatomisi.

Oral kavitede bulunan yapılar çeşitli görev ve fonksiyonları yerine getirmek üzere uyarlanmıştır. Bu görevler koruyucu bariyerlik, tükürük salgısı sağlamak, sindirim olayını başlatmak, özel tat duyusu, konuşma, yutma ve immünolojik koruma olarak sıralanabilir (Tokmak, 2014). Oral kavite anatomik bakımdan üç bölgeye ayrılır. Bu bölgeler vestibül, gerçek oral kavite ve orofarenkstir. Vestibül, dış yanda dudaklar ve yanaklar ile ortada dişlerin arasında bulunan boşluktur. Gerçek oral kavite diş arkularının içinde yer alır ve arka tarafta ise palatoglossal arkusa kadar uzanır. Orofarenks ise palatoglossal arkusun arkasında yer alıp dilin üçte birlik arka kısmını, palatin tonsilleri, yumuşak damağı ve görülebilen arka duvarı kapsar. Retromolar trigon basitçe ifade edilecek olursa üç köşeli bir alan şeklinde olup son molar dişlerin gerisinde yer alır (Tokmak, 2014).

Oral kavitede gelişebilecek kanserler; dudak, alt ve üst çene alveoler mukozası, damak, dil, ağız tabanı ve orofarinks bölgesiyle sınırlandırılmış alanda görülen olguları kapsar. Bu bağlamda oral kavitedeki kanserlerin üçte biri orofarinks bölgesini tutarken üçte ikisi ise ağız boşluğunu tutar (Basıry, 2015).

### 1.2.2. Dudak ve oral kavite kanserleri

% 90'ından fazlasını skuamöz hücreli karsinomun oluşturduğu oral kavite kanserleri iyi, orta ya da az diferansiye olabilir. Ancak ağız kanserleri mukoza, tükürük bezi veya ağızın diğer yumuşak ve sert dokularından köken alan çok çeşitli türde kanserleri kapsar. Skuamöz hücreli karsinom en sık % 27.6 oranla dilde, daha sonra ise % 22.8 oranında orofarinkste, % 16.5 oranında dudakta, % 14 oranında ağız tabanında, % 9.1 oranında diş etinde, % 4.1 oranında sert damakta ve % 3.5 oranında ise bukkal mukozada görülür (Basry, 2015).

Skuamöz hücreli kanserlerin bazaloid hücreli ya da verrüköz hücreli alt tipleri bulunmaktadır. Bazaloid hücreli kanser agresif seyreden bir kanser çeşididir. Verrüköz hücreli kanser çeşidi ise iyi diferansiye ve metastaz yapma riski az olan, cerrahi eksizyon yeterli olup radyoterapiye gerek olmayan bir türdür (Alvi ve ark., 1996). Minör tükürük bezi tümörleri, lenfoma, malign melanom ve sarkomlar ise oral kavite malign tümörlerinin % 10'undan az bir kısmını oluşturur. Genellikle sert damakta gelişen minör tükürük bezi tümörlerinin büyük çoğunluğu maligndir. Bu tümörlerden en yaygın görülen adenoid kistik karsinomdur ve nadiren adenokanser ve mukoepidermoid karsinomda gelişebilir. Prognozu kötü olan ve sert damakta yaygın olan mukozal malign melanom ise oral kavitede nadir görülür (Ant, 2012; Aydemir, 2014).

Diğer organ tümörlerinden oral kaviteye nadiren metastaz görülse de böbrek, meme ve akciğer kanserlerinden yayılım olabilir. Oral kavite kanserlerinde en önemli prognoz boyunda lenfatik metastazdır ve ilk başvuran hastalarda boyun metastazı %30 oranında görülür. Ayrıca en sık nodal metastaz ise oral dil (dilinin ön üçte ikisi) kanserlerinde görülür. Uzak metastaz olasılığı oral kavite kanserlerinde az olmakla beraber ileri evre vakalarında ve lokal yinelenme durumlarında görülmektedir. En yaygın görülen metastaz akciğer metastazıdır, daha sonra karaciğer ve kemik metastazı gerçekleşir (Ant, 2012; Aydemir, 2014).

### 1.2.3. Dudak ve oral kavite kanserlerinin epidemiyolojisi

Oral kavite ve orofarenkstekteki malign tümörlerin %90'ından fazlasını skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur. Sigara ve alkol kullanımını fazla olduğu için erkeklerde daha yaygın görülür. Hindistan gibi tütün kullanımının fazla olduğu bölgelerde ise en sık

görülen maligniteler arasındadır (Tokmak, 2014). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde diğer ülkelere göre daha sık görülür (Karakoç, 2014). Küresel olarak 2000 yılı içerisinde 266672 oral kavite kanseri kaydedilmiştir. Bu değer erkeklerde görülen tüm kanserlerin %5'ini, kadınlarda görülen tüm kanserlerin ise %2'sini oluşturmaktadır (Tokmak, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yıllık kanser sıklığı gelişmiş ülkelerde 102/100000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 260/100000 'dir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşam süresi arttıkça kanser sıklığında da artış beklenmektedir (Bektaş Kayhan ve Ünür, 2011).

Oral kavite kanserleri dudak lezyonları hariç tutulursa tüm baş ve boyun kanserlerinin %14.1'ini oluşturur. Ulusal Kanser Veri Bankası (UKVB) verilerine göre 1985-1996 yılları arasında tanı koyulan oral kavite kanseri olgularının yaş ortalaması 64 olup vakaların %65'inin erkek olduğu bildirilmiştir (Ant, 2012; Aydemir, 2014). Ant (2012) tarafından bildirildiğine göre skuamöz hücreli karsinomlar, lezyonların %86.3 ile çok büyük bir çoğunluğunu meydana getirirken, geri kalan lezyonları ise %5.9 oranla adenokarsinomlar, %2 oranla verrüköz karsinomlar, %1.5 oranla lenfoma, %1.5 oranla kaposi sarkomu oluşturur. Olguların %55'inde erken evre lezyonları görülür. 35 yaş altı yani genç hastalarda oral skuamöz hücreli karsinomlar %33 oranında görülürken, yaşlılarda %76.1 oranında görülür. Ağız tabanı skuamöz hücreli karsinomları ise genç hastalarda %10.5 oranında görülürken, yaşlılarda %35.9 oranında görülür (Ant, 2012; Aydemir, 2014). Ulusal Kanser Veri Bankası (UKVB) verilerine göre 36 yaş altı genç bireylerde kötü prognoz sık görülmemekle birlikte beş yıllık sağ kalım oranları da oldukça yüksektir. Ancak beş yıllık sağ kalım erkeklerde, 65 yaş üstü yaşlılarda ve siyahlarda daha azdır. Adenokarsinom ise kadınlarda daha sık rastlanmakta olup, genellikle sert damakta görülür (Funk ve ark., 2002).

#### **1.2.4. Dudak ve oral kavite kanserlerinde etiyoloji ve risk faktörleri**

Kanserin nedenlerini bilmek aslında kanseri önlemenin de ilk adımıdır. Kanserojen tespiti risk değerlendirmesinin ilk adımıdır. Bu adım kanserojen dozu ile tümör insidansı arasındaki bağlantıyı ortaya koymak amacıyla doz-yanıt değerlendirmesini yapmak, insanların kanserojenlere maruz kalma boyutunu değerlendirmek ve insanlarda oluşabilecek kanser riskinin doğasını ve ölçüsünü

açıklamaya yardımcı olmaktadır (Basıry, 2015). Dolayısıyla kanser ile ilgili çalışmalar toplumu oluşturan bireylerin kansere neden olan maddelerle ve bunlara maruz kalma ile ilgili daha doğru ve bilinçli tercihler yapmalarını sağlar. Oral kavite kanserleri ile ilgili günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar bu kanserlerin tek bir nedene bağlı olarak gelişmediğini, zamanla vücudun immün sistemine ve apoptozise direnen anormal hücrelerin çoğalmasına neden olan birden fazla faktöre bağlı olduğunu göstermiştir (Basıry, 2015). Baş ve boyun kanserlerinde olduğu gibi oral kavite kanserlerinde de temel neden %90 oranında karsinojenlere maruziyettir (Ant, 2012). Kanserlerin büyük çoğunluğu ileri yaşta ve karsinojenlerin etkisi ile ortaya çıkar. Oral kavite etyolojisinde baş faktör alkol ve sigara tüketimi olmakla beraber, genetik faktörler, yaş, cinsiyet, meslek, radyasyon, çevresel faktörler, dental travmalar, kötü ağız hijyeni gibi faktörler de etyolojide önemli yer tutar. Bu faktörlerin dışında sifiliz, human papilloma virüs (HPV), beslenme bozuklukları, Plummer-Vinson sendromu ve prekanseröz lezyonlar da etyolojide yeri olan faktörlerdir (Ant, 2012; Tarhan, 2015; Basıry, 2015).

#### **1.2.4.1. Tütün ve sigara kullanımı**

Tütün içmek ve kullanmak insanlarda akciğer, ağız boşluğu, sinüsler, yutak, gırtlak, yemek borusu, mide, pankreas, karaciğer, idrar torbası, böbrek ve serviks üteri ile miyeloid gibi birçok kanserde en önemli nedenlerin başında gelir. Ayrıca kanserin yanı sıra beyindeki damar hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları, karın bölgesinde aort anevrizması, çevresel damar hastalıkları ve kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOAH) gibi birçok hastalığın da temel kaynağıdır (Basıry, 2015).

Küresel ölçekte yaklaşık 1,3 milyar insan sigara kullanmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde de her beş ölümden biri sigaradan kaynaklanmaktadır. Bu durum tütünü ölüm nedenleri arasında ilk sıraya koyarken önlenebilir hastalıkların da başına taşır (Boyle ve Levin, 2008). Avrupa Birliği'nde oral kavite kanserlerinin erkeklerde %60'ı, kadınlarda %30'u sadece tütün kullanımına bağlıdır (Bray ve ark., 2002). Tütün kullanımı sağlıklı hücrelerin malign dönüşümlerine neden olur. Bu nedenle ağız boşluğu ve farenks kanserlerinin neredeyse %75'i tütüne bağlıdır. Tütünde 4000'den fazla kimyasal madde bulunur ve bunların 50'sinden fazlasının kanserojen etkisi olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Bu karsinojenler arasında aldehitler, polisiklik hidrokarbonlar, heterosiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozaminler gibi kimyasallar yer alır (Singh,

2008). Ayrıca katranın yanması sonucu açığa çıkan metilkolantren, benzopiren ve benzantrasen gibi kimyasallar DNA'ya bağlanarak DNA hasarına yol açar (Maran, 1993). Tütünde bulunan aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler güçlü kanserojen etkiye sahiptir, bunların yanı sıra duman ve ısının da ağız muköz membranlarını irrite ederek kanser riskini arttırdığı bilinmektedir (Reichart, 2001). Tütün kullanımının tamamen bırakılması ancak 19 yıl sonra oral kanser riskini azaltır (Hayes ve ark., 1999). Tütün kullanmayan kişilerde oral kavite kanserlerinin görülme sıklığı ise %3.4 ile 4.5 arasındadır (Basıry, 2015). Sigara kullanan insanlarda kullanmayanlara göre baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom gelişme olasılığı erkeklerde 1.9 kat, kadınlarda 3 kat fazla tespit edilmiştir (Ant, 2012).

Hastalık olarak kanserin ortaya çıkma olasılığı sigaranın günlük olarak içilme miktarı ve süresi ile ilgilidir. Sigara içen bireylerde p53 mutasyonları ve benzeri genetik değişiklikler daha sık görülmektedir (Ant, 2012).

Ant (2012) tarafından bildirildiğine göre Moore ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tedavi sonrası sigara içmeye devam eden oral kavite kanseri hastalarının %40'ında ya hastalık nüks etmiş ya da ikinci kez baş-boyun kanseri gelişmiştir. Fakat sigara kullanmayı bırakan kişilerde % 6 oranında nüks gelişmiştir.

Bir çok bilimsel çalışma, pasif içiciliğin de aktif içicilik gibi (Second Hand Smoke, istemsiz içicilik veya çevresel tütün dumanı diye de adlandırılmaktadır) akciğer kanserine, koroner kalp hastalığına, kronik solunum semptomlarına ve fetüs gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğunu ortaya koymuştur (Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015). İkinci el tütün dumanı, sigaradan çıkan duman, nefesle verilen duman ve ortamdaki hava ile seyreltilmiş olan bir duman karışımıdır. Bu bağlamda istemsiz içicilik sigara dumanında bulunan kanserojenlerden benzopiren, tütüne has nitrozaminler (Nitrosornicotine NNN ve NNK) ve benzenin vücuda alınmasıdır (Maier ve ark., 1992; Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015).

Dumansız tütün, tütünü yakmadan oral ya da nazal yoldan tüketmektir. 20. Yüzyıl boyunca başta Hindistan olmak üzere Asya ve Afrika ülkelerinin bazı bölgelerinde azalma olmakla birlikte yine de Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da oral ya da nazal dumansız tütün kullanımı önemli bir yer tutar. Dünya çapında çeşitli türlerde dumansız tütün ürünleri tek başına veya başka ürünlerle karıştırılıp kullanılmaktadır (Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015). Hindistanda yapılan bir anket çalışmasında yetişkin

erkeklerin %28'i yetişkin kadınların da %12'sinin tütün çiğnediği tespit edilmiştir (Rani ve ark., 2003). Türkiye'de maraş otu olarak bilinen dumansız tütün ürünlerinin Orta Asya'da naswar, Batı Asya'da zarda, Sudan'da tombak, Venezüella'da chimó ve Alaska'da iq'mik olmak üzere farklı ülkelerde kullanılan birçok değişik türü vardır (Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015). Dumansız tütün ürünlerinde nitrozaminler, nitrozamino asitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aldehitler ve metallere başka 30'dan fazla kanserojen madde bulunur (Basıry, 2015). Tütün çiğneme yanak ve diş eti kanserlerinin en temel nedenidir. Çiğnenen tütünün yanak içinde tutulması ve emilmesi ile, tütünün içerisindeki kanserojen ajanların mukozayla uzun süreli teması neticesinde kanserojen değişimler başlar (IARC, 2004; Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015).

Oral kavite kanserlerinde tütün kullanımı ile ilgili bir diğer alışkanlık ise "ters sigara içme yöntemi" de denilen sigaranın yanan kısmının ağız boşluğuna yerleştirilerek dumanı içine çekme alışkanlığıdır. Bu kişilerde sert damak karsinomları riski içmeyenlere göre 47 kat daha fazladır (Baden, 1987; Ant, 2012). Bunların yanı sıra pipo içmek dudak kanserinin nedenlerinden biridir. Pipo içmek; mekanik irritasyon, ısı hasarı, kimyasal etki gibi nedenlerle alt dudak kanser gelişimine atfedilen diğer etiyolojik faktörler arasındadır (Ant, 2012).

#### **1.2.4.2. Alkol kullanımı**

Alkol kullanımı oral skuamöz hücreli kanser riskini 3-9 kat artırır. Ayrıca alkol kullanımının sigara ile sinerjistik etkisinin olduğu yani hem sigara hem de alkolün ayrı ayrı kullanımlarında ortaya çıkan risk artışının toplam risklerinden daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Öztürk ve ark., 2009; Ant, 2012). Fazla oranda alkol ve sigaranın birlikte kullanılması tek başına kullanımına oranla oral kavite kanserlerinin görülme sıklığını 13 kat artırır. Dolayısıyla kanser riski alkol ve sigara tüketimi miktarıyla doğru orantılıdır (Öztürk ve ark., 2009).

Amerika Birleşik Devletleri'nde baş ve boyun kanseri vakalarının %75'inde sigara tüketimiyle birlikte alkol tüketiminin de etkili olduğu ortaya koyulmuştur. Üst solunum yolları ve sindirim yolları kanserleri riski alkol kullananlarda sigara kullanımı kontrol edildiğinde dahi yüksektir (Ant, 2012). Hiç alkol kullanmayanlara göre günde 1-2 kadeh alkol kullanan erkeklerde kanser riski 1,7 kat daha fazladır. Aşırı alkol tüketimi ise tüm sigara içme düzeylerinde kanser riskini artırır. Alkol kullanan bireylerde oral

kavite kanser riski 6 kat fazla olup özellikle ağız tabanı ve dil kanseri düzeyinde riski artırmaktadır (Alavanja ve ark., 2004; Ant, 2012).

Alkollü içeceklerde bulunan etanolün doğrudan kanserojen etkisi bulunmaz, etanol karsinogenlere mukozal maruziyeti artıran solvent bir etki gösterir (Figuro Ruiz ve ark., 2004; Gillison, 2007). Ayrıca etanol hücre membranını doğrudan etkileyerek geçirgenliğini artırır. Bunun yanında nutrisyonel ve immün eksikliklere neden olan alkol karaciğer fonksiyonlarını bozar ve kansere sebep olur (Öztürk ve ark., 2009). Alkol aldehid dehidrogenaz (ADH) enzimi ile asetaldehite metabolize olur. Asetaldehit ise DNA ile etkileşir. Aldehid dehidrogenaz polimorfizmi enzim aktivitesini etkileyerek oral kanser gelişime etki yaptığı üzerine çalışmalar mevcuttur. Alkol ve sigaranın birlikte kullanımı ise muköz membranların alan kanserizasyonuna neden olur. Alan kanserizasyon ise premalign oluşumlardan güçlü malign değişimlere kadar birçok epitelyal değişiklikleri kapsar dolayısıyla ilerleyen aşamada multipl primer kanser oluşumuna neden olur (Öztürk ve ark., 2009).

#### 1.2.4.3. Virüsler

Enfeksiyona neden olan çeşitli ajanlar küresel ölçekte kanserin temel nedenleri arasında yer alır (Basiry, 2015). Oral kavite kanserlerinin nedenleri arasında sayılan çeşitli virüsler; Herpes virüs grubu içerisinde yer alan Epstein Barr (EBV/ Human herpes virus 4/ HHV-4), Human papilloma virüs (HPV) ve Human herpes virusleri (Herpes Simpleks virüsü (HSV), Human herpesvirus-8 (HHV-8) ve Human herpes virus-6 (HHV-6) olarak sıralanabilir (Lubbe ve ark., 1996; Flaitz ve Hicks, 1998).

Human papilloma virüsünün (HPV) ve Epstein-Barr virüslerinin baş ve boyun kanserlerine neden olduğuna dair birçok çalışma vardır. Yapılan çalışmalar, HPV 6, 11, 16 ve 18 tiplerinin baş ve boyun kanserlerine neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca HPV pozitif olan baş ve boyun kanserlilerde ise en çok karşılaşılan türlerin HPV tip 16 ve tip 18 olduğu tespit edilmiştir (Karakoç, 2014). Human Papilloma Virus (HPV)'ün kadınlarda serviks kanserine yol açtığı gibi oral kanserlere de neden olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Bu bağlamda oral kanser gelişiminde HPV16 %22 olarak saptanırken HPV 18 %14 oranında saptanmıştır (Sungerman ve Shillitoe, 1997). Human Papilloma Virus özellikle orofarinksin lingula ve palatin tonsillerden gelişen skuamöz hücreli karsinomun etyolojisinde rol oynar (Öztürk ve ark., 2009). OSHK



gelişiminde %43 düzeyinde viral DNA saptandığı Kanada’da yapılan bir çalışmada ortaya koyulmuştur (Pintos ve ark., 2008). Dil kanseri gelişiminde onkojenik HPV genomu saptanan bireylerde %25 oranında risk artışı gözlenmiştir. HPV 16 seropozitifliğinin oral kanserlerde 2 kat fazla olduğu ayrıca HPV 16 enfeksiyonunun oral kanser riskini 6 kat artırdığı bildirilmiştir (Öztürk ve ark., 2009). Epstein Barr Virüsü (EBV) ise nazofarenks kanseri için majör risk oluşturur (Tarhan, 2015).

#### **1.2.4.4. Beslenme**

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada beslenmenin, kanserin etyolojik nedenleri arasında olduğu ortaya koyulmuştur (Boyle ve Levin, 2008; Basıry, 2015). Özellikle Vitamin C ve karotenden bakımından zengin olan narenciye ürünlerinin, süt ve süt ürünlerinin, kalsiyumun, vitamin D’nin ve vitamin E’nin ağız kanserini engellediği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu gıdaların içeriğinde bulunan antioksidanlar, metabolik ürünlerin nötralizasyonunda, karsinojenlerin DNA’ya bağlanmasının önlenmesinde, kromozom bozulmalarının engellenmesinde ve kanseri indükleyen maddelerin etkilerinin baskılanmasında görev alır ve kansere karşı koruyucu rol oynar (Franceschi ve ark., 1999). Beta karoten ve vitamin A, epitelyal neoplazilere karşı koruyucudur ancak sigara kullanımı besinlerdeki karotenoidlerin emilimini azaltır. Kadınlarda taze sebze ve meyve tüketimi oral kavite kanserlerini engelleyici rol oynar (Tarhan, 2015). Tarhan (2015) tarafından bildirildiğine göre Bosetti ve arkadaşları İtalya ve İsviçre’de yaptıkları çalışmalarda yağda kızarmış yiyecekleri aşırı tüketen kişilerde larengeal kanser riskinin arttığını belirtmişlerdir. Tuzlanmış balık ile beslenen kişilerde nazofarenks kanserlerinin, yetersiz beslenme ile oluşan demir eksikliği anemisi ile de hipofarenks kanserlerinin geliştiği bildirilmiştir (Connors ve Jacops, 1987; Yu, 1990). Ayrıca Riboflavin eksikliğinin mukozada yaptığı displastik değişiklikler nedeniyle oral kavite kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ant, 2012). Kadınlarda sık görülen aklorhidrik demir eksikliği anemisi ise farenks ve ağız mukozasında displastik değişiklikler yapması nedeniyle oral lökoplaki ve oral kavitedeki yassı epitel hücreli karsinom insidansını artırmaktadır (Cummings ve ark., 2005).

#### **1.2.4.5. Ağız hijyeni**

Oral kavite kanseri görülen hastalarda ağız hijyeninin oldukça kötü olduğu bildirilmiştir. Ağız hijyeninin kötü olması, ağız içi protezlerin kötü olması, hatalı dolgu kenarlarının yumuşak dokuda kronik travma oluşturması ağız kanserlerinde riski artırmaktadır. Oral kavite kanseri görülen bireyler üzerine yapılan çalışmalarda, bu bireylerin dişlerini nadiren fırçaladıkları, diş hekimine hiç gitmedikleri ve fazla sayıda diş kaybettikleri tespit edilmiştir (Basıry, 2015).

#### **1.2.4.6. Radyasyon ve ultraviyole (UV) ışınına maruziyet**

Radyolojik incelemelerde kullanılan thorastrast ve geçmişte saat kadranı boyamasında kullanılan radyumun, paranazal sinüs kanserleri ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarla baş-boyun bölgesine tedavi amaçlı uygulanan radyoterapi ile radyoaktif iyot kullanımı sonrası tiroid kanserlerinin görülme sıklığının arttığı ortaya koyulmuştur. Ultraviyole ışınları (UV), baş-boyun bölgesi, cilt ve alt dudak kanserlerinin nedenleri arasında sayılmaktadır (Trhan, 2015). Ultraviyole ışınları (UV) maruziyeti özellikle alt dudak vermilyon sınırından skuamöz hücreli karsinomların başlamasının patogenezinde rol oynar (Ant, 2012).

#### **1.2.4.7. Genetik yatkınlık**

Yapılan çok sayıda aile çalışması baş ve boyun kanserlerinde genetik yatkınlığın etkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda birinci derecede akraba olan hastalarda baş boyun kanseri riskinin 3-8 kat fazla olduğu bildirilmiştir (Ant, 2012). Genetik yatkınlığın baş boyun kanseri etiyolojisinde önemli rol oynadığı olgusu, kontrol çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenmektedir. Bu görüşe göre karsinojen metabolizasyon sistemlerinin verimliliğindeki kalıtsal değişiklikler, DNA tamir sistemleri, hücre siklusu kontrolü, apoptozis (hücre ölümü) sistemleri ya da bu faktörlerin kombinasyonu tütünün indüklediği kanserlerin oluşma olasılığını artırmaktadır (Ant, 2012). Larenks kanserli hastalarda, sigara dumanında bulunan en önemli karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonları aktive eden aril hidroksikarbon hidroksilaz enzim düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve yine baş ve boyun kanserli hastaların karsinogenlerle indüklenen kromozom değişikliklerine daha duyarlı oldukları yapılan

bilimsel çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Tarhan, 2015). Yapılan bir çalışmada baş ve boyun kanserli hastaların birinci dereceden akrabalarında kontrol gruplarına göre kan lenfosit kültürlerinde kromozom anomali oranı ve frajil bölge ekspresyon frekanslarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (Egeli ve ark., 2000).

#### **1.2.4.8. Meslek**

Nikel işleme, ağaç işleri ve deri sanayi gibi bazı meslek gruplarında paranazal sinüs adenokanserlerinin görülme sıklığının daha çok olduğu tespit edilmiştir. Slika ve pamuk tozlarına maruz kalan iş dallarındaki bireylerde larenks kanseri; kağıt, lastik, tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışan işçilerde de oral kavite ve farenks kanserleri; çiftçilerde ise başboyun bölgesi cilt ve dudak kanserlerinin daha sık görüldüğü yapılan bilimsel çalışmalarla tespit edilmiştir (Riechelmann, 2002; Elçi ve ark., 2002; Tarhan, 2015).

#### **1.2.5. Dudak ve oral kavite kanserlerini anatomik olarak sınıflandırılması**

Oral kavitedeki kanser vakalarında lezyonlar genellikle kırmızı veya beyaz renkli bir yama, endofitik ülseratif şekilde ya da kenarları dışarıya doğru kıvrık, merkezinde ülser bulunan ekzofitik bir kitle şeklindedir. Ayrıca lezyonlar büyüdükleri zaman bile ağrı oluşturmayabilirler. Oral kavite kanserlerinin büyük çoğunluğunu epitelyal tümörler oluşturmaktadır ve bu bölgede görülen kanserlerin %90'ından fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturur (Basıry, 2015; Şen, 2008; Ant, 2012). Anatomik olarak dudak ve oral kavite kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırılır

- Dudak kanserleri
- Dil kanserleri
- Yanak mukozası kanserleri
- Ağız Tabanı kanserleri
- Bukkal Mukoza kanserleri
- Retromolar bölge kanserleri
- Gingiva kanserleri

- Sert damak kanserleri

### 1.2.5.1. Dudak kanserleri

Dudak kanserleri oral kavitede en sık görülen kanser şeklidir. Oral kavite kanserlerinin yaklaşık %25-30'unu dudak kanserleri oluşturur (Şen, 2008). Dudak kanserlerinin de yaklaşık %99'u skuamöz hücreli karsinomdur (SHK) (Şekil 1.6). Geri kalan %1'lik kısım ise histopatolojik olarak minör tükürük bezi maligniteleri (adenoid kistik karsinom, adenokarsinom, mukoepidermoid karsinom gibi), yumuşak doku sarkomları ve malign melanomlardan oluşur (Şen, 2008). Skuamöz hücreli karsinomun %85'i iyi diferansiyedir. Dudak mukozasında gelişen karsinomlar ülseratif, ekzofitik ya da verrüköz şeklinde olabilirler (Ant, 2012). Genellikle alt dudakta iyileşmeyen yara, sürekli kanayan kabuklanmış bir yapı ekzofitik veya nodüler bir lezyon olarak değerlendirilir. Dudak kanserlerinin yaklaşık %90-95'i alt dudakta gelişmekte ve yaklaşık %85'i orta hat ile komissür arasındaki bölgede oluşmaktadır (Engin ve Erişen, 2003; Şen 2008). Üst dudak ve komissür lezyonları daha fazla metastaz yapma özelliği gösterirken, orta bölgeye ulaşan veya bu bölgeyi geçen tümörler boyunun her iki yanına metastaz yapabilirler (Engin ve Erişen, 2003; Şen 2008). Alt dudak lezyonlarında ise boyun tutulumu enderdir (%10) ve ileri evrelerde daha çok görülür (Şen, 2008). Dudak kanserlerinde boyun metastazının görülmesinin önemli nedenlerinden biri de tümöral kitlenin derinliğidir. Derinliğin 2 mm'den az olan tümörlerde boyun metastazı riskinin olmadığı, derinliği 2-6 mm arasında olan tümörlerde riskin az olduğu, derinliği 6 mm'den daha derin olan tümörlerde ise riskin yüksek olduğu bildirilmektedir (Şen, 2008). Dudak kanserlerinde bazal hücreli karsinom ise ikinci sıklıkta görülen malign tümörlerdir (Ant, 2012).



Şekil 1.6. Alt dudakta skuamöz (yassı) hücreli kanser (TPREC, 2009).

### 1.2.5.2. Dil kanserleri

Dil gövdesi denilen kısım sirkumvallat papillalarının önünde olan ne dilin üçte ikilik ön kısmı olarak tanımlanan mobil kısımdır. Tüm vücut kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturan dil kanserleri dudak kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta görülür (Çaklı ve ark., 2004). Sıklıkla 60-70 yaş arası erkeklerde görülmesinin yanında kadınlarda ve 30 yaş altı bireylerde de görülmektedir. Ayrıca dil kanserlerinin %95'inden fazlası 40 yaşın üzerindeki bireylerde görülür. Genç bireylerde görülen dil kanserleri ise uygulanan radikal tedaviye rağmen kötü prognoz gösterir (Çaklı ve ark., 2004; Şen, 2008). Dil kanserlerinde kanserin en yaygın olduğu bölüm dil serbest yan kenarının orta 1/3'lük bölümüdür, bundan sonra dil ucu ve dil sırtında yaygın olarak görülür (Şekil 1.7). Dudak kanserleri gibi dil kanserlerinin de %95'inden fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturur (Şekil 1.7). Dilde gelişen tümörler ekzofitik ve ülser infiltratif şekillerde olabilir. Dilin kaslardan oluşması ve lenfatik damarlanmanın zengin olması sebebiyle sıklıkla bilateral metastaz görülür (Çaklı ve ark., 2004; Şen, 2008). Dil kanserlerinde derinliği 4-6 mm olan tümörlerin boyun metastaz riskinin fazla olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla ortaya koyulmuştur (Veness ve ark., 2005). Dil tümörlerinin en riskli yönü belirli bir hacme ulaşmayana kadar belirti vermemesidir. Bundan dolayı dil kanseri tanısı koyulmuş vakaların çoğunda tümör büyüklüğü 2 cm'nin üzerindedir (Çaklı ve ark., 2004; Şen, 2008). Şen (2008) tarafından bildirildiğine göre dil kanseri vakalarının %53-65'inde boyun tutulumu gerçekleşirken ve %30'unda da gizli metastaz gerçekleşir. Dil kökünde gelişen skuamöz hücreli karsinomda farenjit tarzı şikayetlerle belirir devamında konuşma güçlüğü, disfaji, dil hareketlerinde kısıtlanma gibi klinik bulgular gelişir (Basıry, 2015).



Şekil 1.7. Dil serbest yan kenarının orta 1/3'lük bölümünde görülen skuamöz hücreli karsinom (Aygenç ve Özdem, 2002).

### 1.2.5.3. Bukkal mukoza kanserleri

Ağız kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan bukkal mukoza kanserleri, histolojik bakımdan diğer ağız tümörlerine benzerken, patolojik olarak agresif özellik gösterir (Ant, 2012; Basıry, 2015). Yanak mukozasında gelişen kanserler en çok altta üçüncü molar dişe komşu olan bölgede (Şekil 1.8) gelişir (Engin ve Erişen, 2003). Bu kanserlerin de morfolojik olarak çeşitleri ekzofitik, ülseratif ve verrüköz şeklindedir. Ağrısız küçük ülserler ya da sert yapılar şeklinde posterior kısımda beliren lezyonlar travmaya uğrayarak ülserleşebilir. Bu lezyonlar ileri evrelerde çiğneme fonksiyonunu kısıtlar ve maksilla ve mandibulanın mukobukkal kıvrımlarına yayılım göstererek ekzofitik bir şekilde görünürler. Konu ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalarda bu lezyonların fark edilmedikleri takdirde tedavilerinde gecikme olursa ciltte fistüller oluşturdukları tespit edilmiştir (Regezi ve Scuibba, 1993; Scuibba, 2001). Lenf nodu metastazı erken evre tümörlerinde yaklaşık %10-20 olup, vakaların %50'sinde ise lenfatik yayılım bildirilmiştir. Ayrıca bukkal mukoza kanserleri diğer ağız kanserlerinden farklı olarak en sık periparotid, submental ve submandibuler lenf nodlarında tutulum gösterirler (Ant, 2012).



Şekil 1.8. Bukkal mukoza kanseri (Erişen, 2003).

#### 1.2.5.4. Ağız tabanı kanserleri

Daha çok ekzofitik karakterde olan ağız tabanı kanserleri, ağız kanserlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur (Şen, 2008; Basıry, 2015). Ağız tabanında gelişen premaling lezyonlardan sonra oluşan ağız tabanı kanserleri, lingual frenilum ve sublingual tükürük bezinin kanal ağızları etrafında yerleşerek düzgün olmayan sert kenarlı, ülser benzeyen lezyonlar şeklinde görülür (Şekil 1.9). Bu kanser ilerleyen evrelerde diş etine ve dilin derinlerine doğru ilerler ve dil hareketlerinin de kısıtlanmasına neden olur. Ağız tabanının orta hattında bulunan lezyonlar bu bölgedeki dokunun iyi bir engel oluşturmaması nedeniyle hızla derin dokulara yayılır. Ağız tabanı kanserinde de dil kanserlerindeki gibi boyun tutulumunun arkaya doğru yayılımı oldukça fazladır (Engin ve Erişen, 2003). İlerlemiş ağız tabanı kanserleri submandibuler lenf nodlarına, jugulo-digastrik lenf nodlarına ve boyun lenf zincirinin üst ve alt düzeyindeki dokularına metastaz yapar (Basıry, 2015). Bu bölgedeki metastazlar daha çok submandibuler, subdigastrik ve daha az oranda da submental lenf nodlarına doğru gelişir (Şen, 2008). Boyunda okkült metastaz oranı yaklaşık %10-30 civarındadır (Ant, 2012). İlk muayenede ağız tabanı kanseri vakalarının yaklaşık olarak yarısında boyun tutulumu tespit edilmiştir (Şen, 2008).



Şekil 1.9. Ağız tabanı kanseri (Erişen, 2003).

#### 1.2.5.5. Retromolar bölge kanserleri

Retromolar bölge kanserlerinde skuamöz hücreli karsinom en sık rastlanan histopatolojik formdur. Bu kanserler yumuşak damak kanseriyle birlikte oral kavite

kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur (Basıry, 2015). Bu bölgede gelişen lezyonların merkezi sert olmasına rağmen perifere doğru gidildikçe sertliği azalır ve infiltratif özellikleri gelişir (Basıry, 2015). Bu kanser türü ön yerleşimli tümörlere göre daha az diferansiasyon göstermekte olup morfolojik olarak da ülseroinfiltratif yapıdadır (Şen, 2008). Davranışsal olarak pterigoid kaslara yayılım göstermesi nedeniyle orofarenks kanserine benzer (Şen, 2008; Ant, 2012). Retromolar bölge kanserlerinin ilk tespit edildiği olgularda boyun tutulumu %50-60 oranındadır. Gizli metastaz oranı ise %20 civarındadır (Şen, 2008). Yanak mukozası kanserine benzer bir lenfatik metastaz gösteren retromolar bölge kanserleri genellikle ileri evrede fark edilir ve tonsil lojuna, dile veya yumuşak damağa doğru invazyon gösterir (Ant, 2012) (Şekil 1.10). Ayrıca yapılan çalışmalarla farenjit tarzı şikâyetlerle doktora başvuran vakalarda bölgesel ve uzak lenf nodlarına metastaz geliştiği görülmüştür (Basıry, 2015).



Şekil 1.10. Retromolar trigon kanserleri (Yorulmaz, 2014).

#### 1.2.5.6. Gingiva kanserleri

Diğer oral kavite kanserlerine oranla kadınlarda görülme sıklığı en fazla olan gingiva kanserleri tüm oral kavite kanserlerinin %10'unu oluşturur. Bu kanserde oluşan lezyonlar daha çok posterior mandibuler bölgelerde, ağrısız oluşumlar şeklindedir (Basıry, 2015). Gingiva kanserlerinin yaklaşık %80'i alt diş etinde ve arka bölümün üçte birlik kısmında görülür. Gingiva kanserlerinin büyük kısmı iyi diferansiye ve ekzofitik özellik taşır, derin katmanlardan ziyade yanlara doğru yayılım gösterirler (Şekil 1.11). Bu kanser vakalarında doktora ilk başvurularda %15-50 oranında pozitif lenf nodu gözlenmiştir. Gizli metastaz oranı %15-20 civarında olup en yaygın tutulum alanı



submandibuler ve submental bölgededir (Şen, 2008). Ayrıca diş çekimi yapılan bölgede iyileşme gerçekleşmiyorsa alveol boşluğunda piyojenik granülom veya granülasyon dokusuna benzer bir nodüler kütle şeklinde gingival karsinoma gelişebilir (Basıry, 2015). Ayrıca Ant (2012) tarafından bildirildiğine göre gingiva kanserleri görülen vakaların %35-50'sinde kemik invazyonu tespit edilmiştir.



Şekil 1.11. Gingiva kanserleri.

#### 1.2.5.7. Sert Damak kanserleri

Sert damakta gelişen yassı hücreli karsinom, tükrük bezi tümörleri gibi nadiren ve neredeyse eşit sıklıkta görülür. Oral kavitede gerçekleşen kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturur ve sigara içen yaşlı erkeklerde daha sık görülür (Şekil 1.12). Genellikle iyi diferansiye olan sert damak kanserlerinde damak periostu, tümörün kemiğe invazyonunu engelleyen bir bariyer görevi görür, ancak ileri evrede tümör maksillayı infiltre eder. Nodal tutulum oldukça nadir görüldüğünden boyun bölgesine tedavi gerekmebilir. Ancak sert damak kanserlerinin ileri evrelerinde yukarı doğru antrum içine, arkaya doğru pterigopalatin fossa ve yumuşak damağa, yana doğru yanak mukozasına yayılım olabilir. Skuamöz hücreli karsinomda uzak metastaz oldukça nadir görülürken tükrük bezi maligniteleri yaklaşık %12 civarında görülür. T4 lezyonlarında servikal metastaz yaklaşık %25 oranında görülür. Sağ kalım oranı T1 tümörlerinde %85 iken T4 tümörlerinde %30'a iner. Ayrıca klinik lenf nodu tutulumu %10-15 civarında gerçekleşirken gizli metastaz ise %10'dan az bir oranda görülür (Engin ve Erişen, 2003; Şen, 2008; Ant, 2012).



Şekil 1.12. Sert damak kanseri (Yorulmaz, 2014).

### 1.2.6. Dudak ve oral kavite kanserlerinin belirtileri ve tanısı

Dudak ve oral kavite kanserlerinde hasta herhangi bir kliniğe başvurduğunda görülebilecek belli başlı belirtiler şunlardır:

- Ağızda uzun süredir iyileşmeyen yara
- Ağızda ağrılı ya da ağrısız kitle
- Ağızda kanamalı ya da kanamasız kitle
- Ağızda herhangi bir çatlak, şişlik veya ülser
- Ağızda kırmızı (erythorplakia) veya beyaz (Lökoplaki) leke
- Ağızı açma zorluğu veya yutma zorluğu
- Ağızda uyuşma
- Ağız tadında değişiklik
- Uzun süren diş veya diş eti problemleri (Yerine oturmayan takma dişler, özellikle dişler pürüzlü veya sivri uçlu olduğunda yetersiz bakım yapma, dişteki herhangi bir keskin kenardan ötürü dilin sürekli tahriş olması vb.)
- Kulak ağrısı
- Dili hareket ettirme güçlüğü
- Boyunda veya çene altında kitle
- Ses kısıklığı, ses ve konuşma problemleri
- Açıklanamayan kilo kaybı ve kolay fatigability
- Anemi veya açıklanamayan solgunluk
- Dudak üzerinde iyileşmeyen yara, tekrarlayan kabuklanma, kanama ve ağrı

Bulguların sigara içen ya da alkol alan birinde görülmesi kanser şüphesini daha da artırır (Bişkin, 2017; Anonim, 2017).

Oral kavite kanserlerinde tanı koyulurken ilk etapta ağzın tamamına yapılacak fizik muayene çok önemlidir. Bu işlem esnasında görülebilecek benign lezyon ve hastalıklarla olabilecek malign oluşumların ayrımı iyi yapılmalıdır. İnceleme (gözle) ile mevcut kitlelerin özellikleri belirlenir. Sonrasında da fizik muayenede palpasyon (elle dokunularak) inceleme yapılır. Bu sayede kitlenin çevredeki dokularla bağlantısı olup olmadığı ayrıca multifokal hastalıklar, lenfatik metastazlar ve ikincil primer lezyonların varlığı belirlenebilir (Şahin Süyür, 2017). Ağız içinde görülen şüpheli lezyonlar için “toulidin blue” ya da “metilen mavisi” içeren likit preparatlarla yapılan gargara ve boyama metodu, ön tanı konulmasını sağlar (Yıldırım ve ark., 2011). Başka bir tanı yöntemi “lourusans metodu” ile çalışan ışık kaynaklarıdır. Boyun muayenesi yapılırken şüpheli lenf nodu tutulumu olup olmadığına dikkat edilmelidir. Ancak bu fiziki muayenelerin yanında kesin tanı koyulabilmesi için histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Bu incelemede tümörün etrafındaki sağlam mukozayı da kapsayan biyopsi alınmalıdır ve tümör tipi ile birlikte diferansiyasyonu, invazyon derecesi, perinöral veya lenfovasküler tutulumu da incelenmelidir (Sürücü, 2011; Şahin Süyür, 2017). Ayrıca oral kavite kanserli hastaların öyküsünde; hastanın yaşı, mesleği, lezyonun süresi, risk faktörlerine maruziyetin varlığı ve sıklığı, varsa lezyon için kullanılan ilaçlar, uygulanan medikal tedavi ve geçirilmiş cerrahi girişimler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Oral kavite kanserlerinde malign oluşumların klinik muayenesi gerçekleştirilirken dikkate alınması gereken belirtiler şunlardır (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014; Basıry, 2015):

- Kazınamayan beyaz, kırmızı veya beyaz-kırmızımsı lezyonlar
- Fark edilebilir kitle şeklinde lezyonlar
- Bölgesel pigmente lezyonlar
- Çabuk büyüyen, infiltratif, sert ve fikse şeklinde şüpheli görünen oral lezyonlar
- Klinik olarak gözle görünmeyen kitlesel lezyonlar
- Boyunda, son dönemde oluşmuş açıklanamayan şişlik
- Üç haftadan daha uzun süren açıklanamayan yutkunma güçlüğü
- Dişlerde, herhangi bir travma veya periodontal hastalık ile ilişkili olmayan, üç haftadan daha uzun süren açıklanamayan mobilite
- Açıklanamayan kemik lezyonları

- Dört haftadan daha uzun süren, açıklanamayan orofasiyal ağrı
- Nedeni bilinmeyen paralizisi ya da orofasiyal hassasiyette azalma

Oral kavite kanserlerinde fiziki muayene ve histopatolojik incelemelerden sonra kesin tanıyı koyma amacıyla çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Bu görüntüleme yöntemleri (Sürücü, 2011; Tokmak, 2014; Şahin Süyür, 2017):

- Endoskoplar Kameralar: Muayenede gözle görülmeyen bölgelerdeki lezyonların görüntülenmesi yapılır.
- Ultrasonografi (USG): Metastatik hastalığın varlığının saptanması için kullanılan radyolojik yöntemdir.
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Etrafındaki yumuşak dokuların ve boyunun değerlendirilmesi yapılır.
- Bilgisayarlı tomografi: Kemik yapıların invazyonu veya destrüksiyonu incelenir.
- Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve Bilgisayarlı Tomografi: Tüm vücut taramaları yapılır.
- Lenfosintigrafi (LS): Nükleer tıpta sentinel lenf nodunun tespiti yapılır.

*Tanısı koyulmuş oral kavite kanserlerinde evreleme:*

Tüm kanserler gibi oral kavite kanserlerinde de klinik muayene ve radyolojik inceleme sonuçlarına göre kanserin yayılımının belirlenmesi ve risk sınıflandırması yapılması amacı ile TNM evrelemesi yapılır. TNM evrelemesi ilk olarak 1940'lı yıllarda Dr. Pierre Denoix tarafından tanımlanmış daha sonra 1959'lu yıllarda AJCC (The American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilmiştir (Şahin Süyür, 2017). Son olarak 2010'da yayınlanan TNM evrelemesine göre (Şahin Süyür, 2017):

- T evresi: Tümörün yüzeyde ölçülen en geniş boyutu belirlenir.
- N evresi: Rejyonel lenf nodlarına metastaz tanımlanır ve metastatik nodların sayısına, boyutuna ve lokalizasyonlarına göre belirlenmesi sağlanır.
- M evresi: Kanserinin hematojen yayılımı ile akciğer gibi solid organ tutulumu olup olmadığı belirlenir.

Tanyeri ve Eskiizmir (2014) tarafından bildirildiğine göre Broders, yassı hücreli karsinomları mikroskopik derecelendirmeye göre sınıflandırır ve bu sınıflandırmaya göre Broders tümörleri 4 derecede gruplandırır (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014):

- Seviye I: Lezyonun %75'inden fazlası iyi diferansiye (İyi diferansiye)
- Seviye II: Lezyonun %50-75'i iyi diferansiye (Orta diferansiye)
- Seviye III: Lezyonun %25-50'i iyi diferansiye (Kötü diferansiye)
- Seviye IV: Lezyonun %25'inden azı iyi diferansiye (Az diferansiye)

TNM evreleme sistemi tedavi planının belirlenmesi, prognozun saptanması ve sonuçların karşılaştırılması için oldukça önemlidir.

Sonuç olarak oral kavite kanseri olgularında yapılan tüm tetkik ve incelemeler; kanserin evresi, tümörün boyut ve derinliği, karakteristiği ve histopatolojik özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Böylece oral kavite kanserinin tedavisinde, cerrahi planlamasında ve oluşacak defektin rekonstrüksiyonunda en uygun yöntemler belirlenebilir (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

### 1.2.7. Dudak ve oral kavite kanserlerinde tedavi

Oral kavite kanserlerinde tedavi planlanırken hastanın yaşı, medikal durumu, komorbid hastalıkları olup olmadığı, tümörün bulunduğu alan, yayılma derecesi, histolojik tipi hatta hastanın beklentileri dikkate alınmalıdır. Bu tip kanser vakalarında hastalar, tümörün karakteristiği, evresi, tedavisi ve prognozu hakkında ayrıntılı bilgilendirilmelidir. Tedavi seçenekleri ise cerrahi, radyoterapi, kriyoterapi, topikal kemoterapi, elektrodeseksiyon/küretaj ve fotodinamik olarak sıralanabilir (Bektaş Kayhan ve Ünür, 2011; Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

Kolayca eksize edilebilen küçük tümörlerde özellikle de kemiğe sızmış tümörlerde ve radyoterapi ile başarıya ulaşmamış vakalarda cerrahi yöntem tercih edilir. Cerrahi tedavinin ana hedefi radikal bir şekilde tümörü kesip çıkarmaktır. Bu uygulamada kısmi rezeksiyon ya da hacmi küçültme genel olarak kabul görmez. Bundan dolayı tümör alındıktan sonra kalan dokuların cerrahi sınırının hem makroskopik hem de mikroskopik olarak temiz olması gerekmektedir (Bektaş Kayhan ve Ünür, 2011). Radikal kanser cerrahisi iki ana bölgeye yönelik uygulanır. Bunlardan ilki primer tümörün cerrahi tedavisi, ikincisi gizli ya da belirgin boyun metastazı tedavisidir. Dolayısıyla OSHK'larda cerrahi tedaviler yapılırken çoğunlukla primer tümörün rezeksiyonuyla birlikte değişik biçimlerde boyun diseksiyonları da ameliyata eşlik eder (Demireller ve ark., 2003). Gizli metatazılarda seçici boyun diseksiyonu da yapılabilir. Klinik olarak normal olup histopatolojik olarak tümör içeren lenflerin diseksiyonu tedavinin planlanmasında çok

önemli olmakla beraber, erken evre lezyonlarda sınırlı pozitif sonuç verir (Lim ve ark., 2004).

Radyoterapi, kanser ya da seçilen kanser dışı hastalıklarda iyonizan radyasyonun kullanılmasıdır. Radyoterapinin hedefi tümör dokusununun etrafındaki normal dokularda olabildiğince az hasar oluşturmak ve önceden belirlenmiş tümör hacmine önceden hesaplanmış dozda iyonizan radyasyonu uygulanmaktır (Demireller ve ark., 2003). OSHK olgularında radyoterapi eksternal ve brakiterapi olmak üzere iki şekilde uygulanır. Eksternal radyoterapide ışın demetleri hastalara belirli bir uzaklıktan yani dıştan verilirken, brakiterapi de ise radyasyon kaynağı doğrudan tedavi uygulanan bölgeye yani vücut içine yerleştirilerek ile uygulanır (Bektaş Kayhan ve Ünür, 2011).

Cerrahi tedavinin radyoterapiye göre bazı avantajları vardır. Bu avantajlar (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014):

- Cerrahi tedavide ileri evre ve geniş boyutlu lezyonlarda iyileşme oranı daha yüksektir.
- Cerrahi tedavide uygulama ve rehabilitasyon daha hızlıdır.
- Cerrahi tedavide tümörün sınırları ve tüm kanserli dokunun histopatolojik derecesini belirlemek mümkündür.
- Cerrahi tedavinin hem işlevsel hem kozmetik hem de estetik sonuçları daha iyidir.
- Radyoterapide radyasyona bağlı erken ve geç komplikasyonlar görülürken cerrahi tedavide bu sorunlar olmaz.

Özellikle dudak kanserlerinde skar oluşumunu önlemek için fotodinamik tedavi uygulanır. Fakat bu tedavi için uzun dönem takip gereklidir (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

Oral kanserlerde özellikle de dudak kanserinde kullanılan kriyoterapi ucuz bir tedavi olmakla birlikte iyileşme oranı düşüktür (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

İmiquimod gibi immünomodülatör ilaçlar ise yüzeysel BHK olgularında başarı kaydedilen yöntemlerdir (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

İntraarteriyel kemoterapide tümörlü bölgeye direkt olarak arteriyel yoldan kemoterapötik ilaçlar verilir. Dudak kanserlerinde sıklıkla kullanılan bu yöntem bulantı ve kusma gibi yan etkileri en aza indirmenin yanında ilaçların anti-kanser özelliklerini en üst düzeyde kullanmayı sağlar (Tanyeri ve Eskiizmir, 2014).

### 1.3. İz Elementler ve Ağır Metaller

Az miktarları bile vücut için yeterli olan bu maddeler yaşamın devam ettirilmesi adına çok önemlidir. Biyolojik olarak çok önemli olan bu elementleri makro elementler ve iz elementler olarak ikiye ayırabiliriz. Makro element olarak adlandırılan Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Potasyum (K), Sodyum (Na), Magnezyum (Mg), Klor (Cl); yetişkin bir insan için günlük olarak 100 mg'dan fazla alınmalıdır. Mikro element olarak adlandırılan Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn), İyot (I), Mangan (Mn), Selenyum (Se), Krom (Cr), Kobalt (Co), Alüminyum (Al), Vanadyum (V), Molibden (Mo), Kalay (Sn), Arsenik (As), Alüminyum (Al), Civa (Hg), Nikel (Ni), Kadmiyum (Cd), Kurşun (Pb), Antimon (Sb), Talyum (Tl), Sülfür Kükürt (S) ve Baryum (Ba) ise yetişkinler için günlük 1 mg'dan az alınmalıdır. Bu bağlamda iz elementler vücutta çok az yer tutan ancak canlı dokularda bulunması zorunlu elementlerdir (Gezh, 2016; Bilici, 2014).

#### 1.3.1. İz elementler

Çok az miktarı vücut için yeterli olan iz elementler, toplam vücut ağırlığının %0.02'sinden az yer kaplar (Gezh, 2016). Vücut için günlük olarak gereken iz element miktarı 15-80 µg arasındadır. İz elementlerin bu miktarların altında alınmaları toksik etki oluşturur, fazla alınmaları ise çeşitli metabolik sorunlara yol açar (Emre, 2011). Bu küçük oranlara rağmen iz elementlerin biyolojik açıdan çok çeşitli ve önemli görevleri bulunur. Bu görevler arasında antioksidant olarak çalışmaları, bazı enzimler için kofaktör olmaları, hücre membranları için dengeleyici olmaları, hormon aktiviteleri için yardımcı olmaları, anabolizma faaliyetlerine katılmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşenlerine katılmaları, metabolizma için toksit olan minerallere karşı koruyucu olmaları, bazı maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasında görev almaları, yaraların ve hasarların onarılmasında görev almaları ve öğrenme yeteneğini hızlandırmaları sayılabilir. Bunların yanında oluşturulan küçük elektriksel uyarıların ilgili dokulara iletilmesinde görev alırlar ki bu işlevi sayesinde kalp kasının çalışması, beyin fonksiyonlarının gerçekleştirilmesi, hücrelerin su basıncını ayarlaması sağlanır (Çavuşoğlu ve ark., 2008; Emre, 2011).

### 1.3.1.1. Çinko

Çinko, proteinlerin yapı taşlarına katılmasının yanında enzimlerin yapısında da kofaktör olarak bulunur. Bu nedenle canlı organizmaların ihtiyaç duyduğu ve oldukça önemli antioksidant özellikte bir iz elementtir (Gezh, 2016). Bu anlamda çinko 2000'den fazla transkripsiyon fonksiyonu için gerekli olan ve 300'den fazla enzim faaliyeti için ihtiyaç duyulan bir elementtir (Beattie ve Kwun, 2004; Ackland ve Michalcyzk, 2006). Çinko lipid, nükleik asit, protein, karbonhidrat sentezinde ve yıkımında ayrıca gen ekspresyonunda, embriyogeneziste ve üremede görev alır (Yılmaz, 2006; Bilici, 2014). Ayrıca vücudun olağan gelişimi için gerekli olup sperm üretiminde görev alır. Protein ve RNA sentezinde işlevseldir bunların yanında beyin fonksiyonlarının düzenli işleminde de görev almaktadır (Emre, 2011). Metalloiyoneinlere bağılı durumdaki çinko ise kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallerle toksisiteyi azaltır (Peraza ve ark., 1998). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre çinko eksikliğinin aşırı olması gelişimin yavaşlamasına, seks ve iskelet olgunlaşmasında yavaşlamaya, ishal, iştahsızlık, saç dökülmesi, unutkanlık, hareket gücünün azalması, koku ve tat alma duyularının zayıflaması gibi bazı sorunlara yol açar (Yılmaz, 2006; Emre, 2011). Ayrıca yine çinko eksikliğinde bağışıklık sistemi zayıflar, deri ve doku bozuklukları oluşur. Eksikliğin ilerleyen aşamalarında enfeksiyonlar, kansızlık, kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları, tüberküloz, cüzzam, tümör oluşumu, böbrek rahatsızlıkları ve sarılık görülebilir (Onat ve Emerk, 1995; Bilici, 2005). Hamilelerde ve östrojen kullananlarda vücutta çinko düzeyi azaldığından dolayı doktorlar tarafından çinko takviyesi ya da çinko bakımından zengin bir diyet önerilir. Çinko azlığı metabolizma için ne denli sakıncalıysa fazlalığı da damar problemleri ve iştahsızlık gibi sorunlara yol açar (Emre, 2011).

Erkekler için gerekli olan günlük çinko ihtiyacı 15 mg iken kadınlar için 12 mg'dır (Gezh, 2016). Sağlıklı bir insan vücudunda 2-3 gr kadar çinko bulunmalıdır. Çinko, vücudun tüm doku ve sıvılarında bulunmakla birlikte, bulunduğu başlıca organlar ve yapılar; kan, alyuvar, prostat, karaciğer, pankreas, bazı kas ve kemiklerdir (Emre, 2011; Gezh, 2016). Kanda bulunan çinko seviyesi 0.7 mg/L ile 1.3 mg/L aralığında olmalıdır. Vücut çinkoyu depolayamaz, günlük beslenme ile vücuda alınan çinkonun büyük çoğunluğu dışkı, ter ve idrar yoluyla atılır. Bu nedenle günlük beslenme programında çinko mutlaka bulunmak zorundadır (Gezh, 2016).



Kanser hastalığı ile kandaki çinko düzeyinin ilişkisini belirlemek amacıyla çeşitli literatür çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalara göre; over ve servikal kanserli hastalarda (Cunzhi ve ark., 2003; Yaman ve ark., 2007), mesane kanserli hastalarda (Yıldız, 2015), akciğer kanserli hastalarda (Çobanoğlu ve ark., 2010) ve prostat kanserli hastalarda (Kaba ve ark., 2014) kan serumlarında bulunan Zn serum düzeyleri sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tahıl ve bakliyat birçok ülkede çinkonun temel kaynağıdır. Bunun yanında deniz ürünleri, tuzsuz beyaz peynir, et, bezelye, mercimek, pancar ve yulafta çinko bulunur (Sezgin, 2009; Emre, 2011).

### **1.3.1.2. Demir**

İnsan vücudunda en çok bulunan eser elementlerden biri olan ve yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 4 g civarında bulunan demirin %65'i sayısı 25 trilyonu bulan alyuvarlardaki hemoglobinde bulunur. Bunun yanı sıra kalp kası ve iskelet kaslarında bulunan hemoglobine benzeyen bir protein olan ve kasların kasılması esnasında oksijen taşıma fonksiyonu olan miyoglobinde de demir bulunmaktadır (Bilici, 2014; Yıldız, 2015). Organizmada temel olarak enerji metabolizmasında görev alan demir, oksijen, elektron ve enzim taşımının yanı sıra DNA sentezi gibi birçok biyolojik faaliyette önemli rol oynar (Uysal, 1999; Gezh, 2016).

İnsan vücudundaki demir miktarı, yaşlanan eritrositlerden (yaklaşık günde 20 mg) ve başka kaynaklardaki geri dönüşümlerden önemli şekilde korunur. Plazmadaki demirin çoğu ise eritropoez için kemik iliğine gönderilir. Günlük olarak demir kaybı yalnızca 1-2 mg demirin absorbe olmasıyla karşılanabilir (Başol ve ark., 2007). Radyoaktif özelliği sebebiyle organizmada hasar oluşumuna neden olabilen demirin, hem canlılar için temel fonksiyonları yerine getirecek hem de hasar vermeyecek kadar sağlanması için farklı mekanizmalar mevcuttur. Ayrıca insanlarda demir yüklenmesinin fazla olması durumunda demir atılımını artıran fizyolojik bir yöntem olmadığından demir metabolizması oldukça ciddi bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır (Ganz, 2006; Kemna ve ark., 2008). Sistemik demir homeostazı, bağırsaklarda demir emiliminin ciddi bir şekilde düzenlenmesiyle sağlanır. Hepsidin gibi yapılar duodenumdan aşırı demir emilimini önler ve makrofajlardan demir salınım hızını düzenler (Başol ve ark., 2007). Diğer ferroproteinlerce kullanılmayan hücresel demir, sınırlı demir kapasitesi bulunan

ferritinin yapısında birikir. Dolayısıyla demir emilimi bozulursa, gereğinden fazla demir emilirse ya da toplam vücut demiri normalden 5-10 kat fazla düzeyde olursa HH'li ya da demir yüklenmesi olan hastalarda yaygın organ hasarları görülebilir (Başol ve ark., 2007). Ayrıca demir hücreye enerji sağlayan mitokondrilerdeki enzimlerin yapısına katılır. Yani demir eksikliğinde enerji üretimi gerçekleştirilemez. Bununla birlikte vücut ısısının sağlanması ve korunmasında, mikroplara karşı vücut savunmasında da rol oynar (Bilici, 2014; Puntarulo, 2005; Bülbül, 2004). Bu durumda demir eksikliği görülürse bağışıklık sistemi zayıflayacağından dolayı vücut mikroplara karşı etkisiz kalır ve enfeksiyonlara karşı savunmasız hale gelir. Çünkü demir eksikliğinde mikropların yok edilmesinde rolü olan hipoklorik asit üretimi ve bağışıklık sisteminde rolü olan interlökin ve interferon gibi proteinlerin üretimi azalır (Bilici, 2014).

Tüm bunların yanında demir, fiziksel ve zihinsel gelişimde rolü olan hormon, enzim ve moleküllerin yapısına da katılır. Bundan dolayı özellikle gelişme döneminde demir eksik olursa sinir sisteminin çalışması ve gelişiminde sorunlar oluşabilir. Öte yandan çocukluk döneminde demir eksikliği olması durumunda öğrenme güçlüğü, çevreye karşı ilgisizlik, dikkat eksikliği hatta psikolojik rahatsızlıklar gibi sorunlar görülebilir. Hücre çoğalmasındaki rolü nedeniyle demir eksikliği çocukluk döneminde büyüme geriliğine neden olurken yetişkin bireylerde fiziksel yeterliliklerin azalmasına neden olur (Puntarulo, 2005; Bülbül, 2004; Uysal, 1999; Bilici, 2014).

Kanser hastalığının nedenlerini açıklamak ve demir ile ilişkisini tespit etmek üzere çeşitli literatür çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalara göre; meme kanserli hastalarda (Demir ve Demir, 2016), akciğer kanseri, hepatosellüler karsinoma ve kolorektal kanser hastalarında (Tsunehiro ve ark., 2003) ve prostat kanseri hastalarında (Kaba ve ark., 2014) kan serumlarındaki Fe düzeyleri sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek bulunurken over kanserli hastalarda düşük bulunmuştur (Bilici, 2014).

Demirin içeren gıdaların başında sakatat gelmekle birlikte et, balık, tavuk, kabuklu deniz mahsulleri, yumurta gibi hayvansal gıdalarda da bulunur. Bitkisel besinlerden demir bakımından zengin olanların başında mısır, buğday ve yulaf gelir. Ayrıca baklagiller ve karalahana başta olmak üzere yeşil yapraklılar da demir içeren besindir. İspanaktaki demir ise bilinenin aksine oksalat içerdiğinden dolayı vücuda faydalı değildir. Pekmezde yoğun olarak bulunur. Ayrıca fazla demir içermemelerine rağmen kuru kayısı, kuru erik, kuru üzüm, badem, kabak çekirdeği ve ay çekirdeği

içeriğindeki demir vücut için yeterlidir (Uysal, 1999; Bülbül, 2004; Puntarulo, 2005; Bilici, 2014).

### 1.3.1.3. Manganez

Vücuttaki tüm dokularda bulunan, ultra iz element olarak tanımlanan manganez insan vücudunda yaklaşık olarak % 0.00016 oranında, yani ortalama 12-20 mg civarında bulunur. (Bilici, 2014; Gezh, 2016). Vücut için günlük mangan ihtiyacı 3-8 mg düzeyindedir (Bilici, 2014). Erkekler için günlük alınması gereken doz 2.3 mg iken kadınlar için 1.8'dir ancak bu oran hamilelik ve emzirme dönemlerinde artar. Ayrıca bu oranların altındaki manganez eksikliğe bağlı sağlık sorunlarına yol açarken, bu oranların üstünde ise zehirlenmelere yol açar (Agostoni ve ark., 2013). Manganez'in vücuttaki dağılımı dengeli olmasına rağmen mitokondri bakımından zengin organ ve dokularda daha fazla bulunur. Yani en fazla karaciğer, pankreas ve böbrekte bulunur. Bunun aksine beyin, kemik ve yağ dokuda en az bulunur (Sezgin, 2009).

Kemik gelişimi, fetal gelişim, bağ dokunun oluşumu, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması ve aminoasit sentezinde, glikozaminoglikanların oluşmasında görev almasının yanı sıra birçok organın çalışma sisteminde de rol oynar (Bilici, 2014; Gezh, 2016). Süperoksit dismutaz enzim sisteminin çalışması için Zn ve Mn gerekir ve bu enzim sistemi hücreleri kimyasalların ve radyasyonun oluşturduğu karsinojen etkilerden korur (Emre, 2011). Bilinen mangan metalloenzimleri mitokondriyal SOD, pruvat karboksilaz ve karaciğer arginazıdır. Bunların yanında işlevleri için manganeze gereksinimi olan bazı enzim grupları ise transferazlar, dekarboksilazlar, hidrolazlar, dehidrogenazlar, sentetazlar ve liyazlardır (Sezer, 2009). Ayrıca kan şekerinin düzenlenmesinde, bağışıklık sisteminin çalışmasında, serbest radikallere karşı savunma sisteminde, sindirimde, hücrenin enerji üretiminde ve K vitamini ile beraber kan pıhtılaşmasında görev alır (Aschner ve Aschner, 2005; Mehri ve Marjan, 2013).

Manganez eksikliği erken doğum ve diyabete sebep olabilir. Manganez emilimini azaltan dolayısıyla eksikliğine neden olan maddeler kalsiyum, ferik asit, fosfor ve soya proteindir. Diyabet hastaları normal bireylerin yarısı kadar manganez bulundurulur. Bunların yanında kan şekerinin artması, kemik sorunları, eklem problemleri ve hafızanın zayıflamasına neden olabilmektedir (Bilici, 2014). Ayrıca yeterli kanıt bulunamamakla beraber dokulardaki mangan dengesizliği ile ilişkili olan bazı hastalıklara amiyotrofik

lateral skleroz, akromegali, katabolik hastalık ve epilepsi örnek verilebilir. Manganez ve K vitamini bakımından eksik besinlerle beslenen gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda kanın pıhtılaşmasını sağlayan proteinlerde ve serum kolesterolünde azalma, saç ve sakallarda kızıllaşma, deride pullanma saç ve tırnaklarda yavaş büyüme görülmüştür. Bu sorunlar K vitamini verilmesi ile giderilmezken mangan takviyesiyle tamamen ortadan kaldırılmıştır (Sezer, 2009). Ayrıca ağır maden işçiliği, ilaç sektörü, seramik ve cam sanayisi gibi bazı sektörlerde çalışan kişilerde mangan zehirlenmesi oluşabilir (Bilici, 2014). Bunlara ek olarak bu sektörlerde çalışanlarda mangan zehirlenmesine bağlı olarak şizofreni ve parkinson gibi bazı nörolojik ve psikiyatrik sorunlar görülebilir (Emre, 2011; Keser, 2007). Akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir literatür çalışmasında ise Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kaba ve ark., 2014).

Besinlerin çoğunda değişik oranlarda bulunan mangan daha çok kepekte bulunması nedeniyle işlenmemiş buğday ve pirinç yüksek oranda mangan içerir. Ayrıca çay, fındık, ananas, bakliyat, tahıllarda yüksek oranda bulunurken, az miktarda da et ve süt ürünleri ile balık ve yumurtada bulunur (Sezgin, 2009).

#### **1.3.1.4. Magnezyum**

Magnezyum, insan vücudunda yaklaşık 20-28 gr olarak bulunur ve bunun %60'ı kalsiyum ve fosfatla birlikte kemiklerde yer alır. Fakat magnezyumun asıl işlevi kan ve kas sisteminde olup buradaki oranı yaklaşık %40 civarındadır (Emre, 2011; Bilici, 2014). Birçok gıdada doğal olarak bulunan magnezyum özellikle nükleotitleri kofaktör olarak kullanılan enzimler için elzemdir (Evrensel, 2017). Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen 300'den fazla enzim, aminoasitler, nükleik asitler, protein ve iyon taşınımı için magnezyum gereklidir (Çobanoğlu ve ark., 2010). ATPaz gibi enerji metabolizmasında kilit rolü olan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan kofaktör bir magnezyum kompleksidir (Evrensel, 2017). Kas aktivitesi ve güçlenmesinde, kan basıncının düzenlenmesinde protein ve nükleik asit sentezinde, osteogenesisde, enzimlerin çalışmasında, hücrelerin büyümesinde ve yenilenmesinde görev alır (Emre, 2011; Evrensel, 2017). Ayrıca hücre siklusu, hücre iskeleti, mitokondrinin bütünlüğünün

korunmasında, maddelerin plazma membranına bağlanmasında rol oynar, bu nedenle de hücrelerin stabilitesi için gereklidir (Evrensel, 2017). Bunlara ek olarak vücudun antioksidanları üretmesi ve kalsiyum gibi diğer mineralleri kullanmasına katkı sağlar. İyon transportunda rol alan magnezyum, kalsiyum ve sodyum-potasyum ATPaz (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz) aktivasyonunda da görev alır. Bu enzim sistemlerinde kofaktör olan magnezyum, hücre membranından sodyum ve potasyum akışında rol oynar. Ayrıca kardiyak hücrelerde potasyumun hücre dışına çıkışını engeller. Bu nedenle magnezyumun eksilmesi durumunda kalp ritminin düzensizleşmesi görülür (Evrensel, 2017).

Vücut tarafından kolay absorbe edilmesi nedeniyle doğru ve sağlıklı bir beslenmeyle günlük magnezyum gereksinimi kolaylıkla sağlanabilir. Besinlerdeki magnezyum içeriğinin neredeyse %40-%60'ı vücutta rahat bir şekilde emilebilir (Emre, 2011).

Magnezyum eksikliği aşırı idrar kayıplarında görülür. Bu anlamda alkol, idrarla yoğun magnezyum kayıplarına yol açtığı için magnezyum eksikliğinin önemli sebeplerindendir (Emre, 2011; Gezh, 2016). Magnezyum eksikliğine neden olan bir başka etken ise bazı idrar söktürücü ilaçlardır. Magnezyum eksikliği ile ilgili bazı sorunlar ve hastalıklara kemik erimesi, böbrek rahatsızlıkları, diyabet ve hipertansiyondur (Gezh, 2016). Ayrıca magnezyum idrarla aşırı atılırsa kalp spazmı, kaslarda kramp, titreme, aşırı sinirli olma ve kulak uğuldaması görülür (Emre, 2011). Yapılan çok sayıda araştırma zengin magnezyumun kolon kanserini azalttığını göstermektedir. Fazla magnezyum takviyesiyle doz aşımı durumunda yorgunluk, pollaküri ve diyare görülür (Evrensel, 2017). Ayrıca magnezyumun serumdaki yoğunluk düzeyi 4-6 mg-dl'den yüksek ise magnezyum zehirlenmesi meydana gelir.

Yapılan bir literatür çalışmasında kolon kanserli hastalarda Mg düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Akciğer kanseri üzerine yapılan bir çalışmada ise Mg düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Başka bir çalışmada ise over kanserli hastalarda Mg düzeyinin ameliyat öncesi grubunda, kontrol grubu ve ameliyat sonrası gruba göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Bilici, 2014).

Magnezyum bakımından zengin olan besinleri; tahıl ürünleri, balık, ceviz, ayçiçeği, kakao, taze fasulye, bezelye, kuşkonmaz ve bütün yeşil yapraklı bitkiler olarak sıralayabiliriz (Emre, 2011).

### 1.3.1.5. Bakır

Birçok organizmanın ihtiyaç duyduğu önemli bir iz element olan bakır, vücutta en çok bulunan üçüncü mineraldir (Gezh, 2016). İnsan vücudunda yaklaşık olarak 100-150 gr civarında bulunan bakırın %10 kadarı karaciğer ve beyinde, geri kalanı ise kandadır. Kanda plazmaya ve alyuvarlara dağılmış olan bakır, demir ile birlikte hemoglobinleri oluşturur (Emre, 2011).

Besinsel iz element olan çinko-bakır, SOD gibi proteinlerin işlev görmeleri, lizil oksidaz, sitokrom oksidaz ve transkripsiyon elemanları için oldukça önemlidir (Goodman ve ark., 2004). Ayrıca melatonin gibi bazı hormonların yapısı, çalışması ve düzenlenmesinde rol oynar (Mehri ve Marjan, 2013). Vitamin C ve demir emiliminde görev alır. Gezh (2016)'in bildirdiğine göre Osredkar ve Sustar ile Manto, bakır yoğunluğu oldukça yüksek olan karaciğerin, bakır dengesini sağlayan ana organ olduğunu ve yüksek oranda bakır içeren diğer organların da beyin, kalp, karın ve bağırsaklar olduğunu belirtmişlerdir. Bakır, vücutta kemik oluşumunda, hemoglobin ve metalloenzimlerin sentezinde ayrıca omuriliğin miyelinleşmesinde görev alır. Sinir sisteminde tat ve duyu fanksiyonlarının işlevinde rol oynar. Bağ doku oluşumu ve glukoz metabolizmasında kofaktör olarak görev yapar. Kan tarafından absorbe edilen bakır, ilk olarak serum albümin ile birleşir ve sonra karaciğer tarafından hızla absorbe olup seruloplazmin enziminin parçası olarak tekrar kanda görev yapar ki bu enzim vücuttaki kanın %93 kadarını tutabilme özelliğindedir (Kan, 2015). Kalp ve birçok enzimin çalışmasını düzenleyen bakır, besinlerle takviye yapılması durumunda kırık kemiklerin onarılmasını hızlandırır (Emre, 2011). Vücudun günlük bakır gereksinimi 1.5-3 mg olmakla birlikte bakır vücut tarafından zor absorbe edilir, vücut tarafından bakırın ancak %5'i emilir (Emre, 2011).

Bilici (2014) tarafından bildirildiğine göre, yapılan bir literatür çalışmasında baş-boyun, mide ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve sonrasındaki bakır düzeylerinde sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlılık tespit edilmiştir. Gırtlak kanseri üzerine yapılan bir çalışmada tedavi öncesinde hastaların serumlarında yüksek düzeyde

nikel, arsenik ve bakır bulunduğu bildirilmiştir (Rostkowska Nadolska ve ark., 1999). Yapılan başka bir araştırmada ise akciğer kanserli hastaların kanındaki Cu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010).

Cu eksikliğinde kemik yapısında bozukluklar ve kansızlık görülebilir (Emre, 2011). Çeşitli nedenlerle vücuda alınan fazla bakır, hiperküpemiye ve vücutta toksik etkiye neden olur. Bakır, karaciğer ve beyinde birikerek sinir sisteminde bozulma ve gözlerde renk halkalarının oluşması gibi semptomlarla ortaya çıkan Wilson hastalığına ve siroza neden olmaktadır (Kan, 2015). Ayrıca Menkes hastalığı, bakırın karaciğerde birikip karaciğerden salınmaması dolayısıyla enzimlere bakırın ulaştırılmaması sonucu üç yaşından önce ölümle sonuçlanan bir hastalıktır (Sezer, 2009).

Cu bakımından zengin besinleri; ıstiridye, midye, mürekkep balığı, karaciğer, böbrek, fındık, kakao, tahıl, yeşil sebzeler, şeftali, bira mayası, kuru üzüm ve musluk suyu şeklinde sıralayabiliriz (Sezer, 2009; Emre, 2011; Altun, 2013).

### **1.3.2. Ağır metaller**

Doğaya yayılmış durumda olan çok sayıda toksik elemente insanlar sürekli olarak maruz kalırlar. Kurşun, kadmiyum, kobalt toksik eser element olup, düşük düzeyde bile insanlar için zehirli etki gösterirler (Gezh, 2016; Morais ve ark., 2010). Ağır metaller biyolojik faaliyetlere katılma derecelerine göre yaşamsal olanlar ve yaşamsal olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Yaşamsal olan ağır metaller biyolojik tepkimelere katılmalarından dolayı organizmada belirli düzeyde bulunmalı ve besinlerle düzenli olarak alınmalıdır. Yaşamsal olmayan ağır metaller ise çok düşük derişimlerde bile organizmada ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bir ağır metalin yaşamsal olup olmadığı organizmaya bağlıdır. Mesela nikel bitkiler için toksik özellik gösterirken hayvanlar için iz element özelliği gösterir (Alacabey, 2014).

#### **1.3.2.1. Kadmiyum**

İnsanlar için oldukça zararlı olan kadmiyum, gümüşü beyaz renkli, ışık saçan, yumuşak, eğilebilir ve yüksek buhar basıncına sahip bir ağır metaldir (Naja ve Volesky, 2009). Özel bir tadı ve kokusu olmayan kadmiyum; kadmiyum oksit, kadmiyum klorid, kadmiyum sülfat ve sülfid şekillerinde bulunabilir (Emre, 2011; Laskey ve ark., 1984).

Doğada Greenokit (CdS), Otavit (CdCO<sub>3</sub>) ve kadmiyum oksit (CdO) olarak bulunan kadmiyum, genellikle çinko, bakır ve kurşun madenleri ile bulunur (Şahan, 2008; Emre, 2011; Bilici, 2014). İçme sularındaki sınır değeri 0.006 mg/L'dir ve şayet solunan havada 0.1-0.5 ug Cd/m<sup>3</sup> düzeyinde bulunursa akciğerler için oldukça ciddi bir tehlike oluşturur (Şahan, 2008; Emre, 2011; Keser, 2007). Sigara içen insanlar solunum yoluyla yüksek düzeyde kadmiyum alırlar ve buna bağlı olarak günlük olarak 20 adet sigara içen bir insan 2-4 ug kadmiyum alır ve bu oran sigara içen insanların kanında içmeyenlere göre iki misli kadmiyum bulunmasına neden olur (Elinder ve ark., 1983; Şahan, 2008; Emre, 2011; Bilici, 2014).

WHO'nun raporlarına göre 60 kilogram ağırlığında bir insanın haftalık alabileceği maksimum düzeyde kadmiyum miktarı 400-500 µg'dır (WHO, 1993). Gezh (2016) tarafından bildirildiğine göre Younessi ve Sadeghi, kadmiyumun insanlarda ve hayvanlarda değişik dokularda birikebilmesine rağmen etkilediği temel yapıları testisler, hipotalamus, nöroendokrin aktivitesinde değişmeler ve eşey hormon üretimi olarak belirtmiştir. Buna göre en çok kadmiyumun bulunduğu organlar karaciğer, böbrek, dalak, pankreas ve testislerdir (Bilici, 2014).

Çok düşük yoğunlukta maruz kalınsa bile yıllar içinde vücutta birikebilen ve vücutta çok uzun süre kalabilen kadmiyum, solunma, beslenme, sigara dumanı, kadmiyumla kirlenmiş içme sularıyla vücuda alınabilir (Keser, 2007; Emre, 2011). İnsan vücuduna yaklaşık %5'lik kısmı besinlerle alınan kadmiyum, sindirim sisteminden ziyade akciğerlerde emilir. Akciğerlerde emilen kadmiyumun temel kaynağı ise sigaradır (Gezh, 2016). Aşırı miktarda kadmiyumun solunması akciğer hasarına ve dolayısıyla ölüme neden olabilir. Ayrıca yine aşırı miktarda kadmiyumun besinlerle alınması sonucu kusma ve diyare oluşur. Hava, su ve besinler yoluyla düşük miktarlarda uzun süre alınan kadmiyum böbreklerde birikir ve böbrek arteriollerini ve glomerüleri bozacağından dolayı ölüme neden olabilir (Keser, 2007; Emre, 2011). Glomerüler proteinle atılan idrarda ve böbrek taşı yapısında kadmiyum kirliliğine bağlı olarak insanlarda ölüm oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda akciğer, mesane ve prostat kanseri vakalarında kadmiyum düzeyi yüksek bulunmuştur (Satarug ve ark., 2003). Yıldız (2015) tarafından bildirildiğine göre Massony ve arkadaşları, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kadmiyumun karaciğerde problemlere, tansiyon yükselmesine, sinir sisteminde ve beyinde hastalıklara yol açtığını bildirmiştir.



Kadmiyum plastik ve piller başta olmak üzere birçok sanayi dalında kullanılmasının yanı sıra atıkların yanmasıyla da büyük oranda açığa çıkar. Boya, maden alaşımları, korozyon koruma boya, galvanize ve kuru bataryalarda bulunan kadmiyum çimento üretimi, demir işlenmesi ve fosil yakıtların yanması sonucu havaya ve çevreye yayılır (Qu ve ark., 1993; Bilici, 2005; Bilici, 2014).

Kadmiyum yeşil yapraklı sebzeler, hububat çeşitleri ve tütün yapraklarında ve suda kirlilik olarak bulunur. İnsanlar tarafından yoğun olarak tüketilen besin değeri yüksek gıdalardan mısır, çeltik, buğday, yulaf gibi bitkiler ile bezelye ve marul gibi çapa bitkileri kökleriyle kadmiyumu kolaylıkla alırlar (Yılmaz, 2006). Ayrıca insanlar tarafından tüketilen tahıl, meyve, et, balık ve sütte de kadmiyum bulunabilir (Bilici, 2014).

### 1.3.2.2. Kobalt

Birçok dokuda bulunan kobalt vücutta yaklaşık 1.1-1.5 mg arasında bulunur ve bunun da 0.11 mg'ı karaciğerde yer alır (Gezh, 2016). Ayrıca karaciğerin yanı sıra kırmızı kan hücreleri, dalak, böbrek ve pankreasta da depolanır. Vücudun günlük gereksinimi ise 0.1 ile 1.0 arasındadır (Biçer, 2012). Tüm insanlar su, besin ve solunum yoluyla kobalta maruz kalırlar (Bucher ve ark., 1999).

Havada toz şeklinde bulunan kobaltın solunması ya da derinin kobalt tuzlarıyla teması sonucu kobalt zehirlenmesi gerçekleşir. Suda çözünemeyen kobalt oksit ( $\text{Co}_3\text{O}_4$ ) solunum ile vücuda alındığında çok iyi emilir ve hücrelerde birkaç günde çözünüp kana karışır. Suda çözünen kobalt bileşikleri ise ağız yoluyla alınır, bunun %75'i atılır geriye kalanı ise kan, akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak ve testislerde birikir (Emre, 2011; Biçer, 2012). Kobalt tozuna uzun süre maruz kalan kişilerde alerjik reaksiyonlar ve kronik bronşit oluşur. Ancak kobalt maruziyeti nedeniyle deri problemleri ya da hastalıkları oldukça nadir gözlenir. Emre (2011) tarafından bildirildiğine göre Habashi, kobaltın etkisini iki gruba ayırır: Birinci grup özellikle sıcak havalarda ellerde kobalt temasından kısa süre sonra oluşan ve vücudun bazı bölgelerinde meydana gelen kızarıklar, ikinci grup ise uzun yıllar boyunca kobalt bileşikleriyle temas neticesinde oluşan egzamadır.

Kobalt ya da kobalt bileşiklerinin kansere sebebiyet verdiğine dair kesin bilgiler olmamasına karşın yapılan çalışmalarla kobaltın risk oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle kobalt kanserojen maddeler kategorisinde yer almaktadır (Özdemir, 2008).

Ayrıca kobalt içerikli implantların yerleştirildiği bölgelerde tümör oluşumuna rastlanmış, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise kobalt sülfidin tek zincir DNA kırıklarına sebep olduğu tespit edilmiştir (Kawanishi, ve ark., 1994). Bunların yanı sıra kobalt dolaylı olarak oksidatif stres oluşturur ve dolayısıyla reaktif oksijen türlerinin birikmesine yol açar (Özdemir, 2008).

Günlük beslenmede oldukça düşük dozda yeri olan kobalt, kırmızı kan hücrelerinin sentezinde ve sinir düzenlenmesinde rol alan B12 vitamininin yapısına katılması nedeniyle insanlar için önemlidir. Kobaltın anemiyi engellemesinin yanı sıra yapısına katıldığı B12 vitamini de yorgunluğun ve kas sorunlarının giderilmesine yardımcı olur ve sindirimi kolaylaştırır (Özdemir, 2008). Kobalt yetersizliği durumunda pernisiyöz (zararlı) anemi ve sinirlerde bozukluk şeklinde ortaya çıkan semptomlar B12 takviyesiyle ortadan kalkar (Kawanishi, ve ark., 1994; Özdemir, 2008).

Kobalt en çok et, süt, balık, midye, istiridye, deniz yosunları, karaciğer, böbrekte bulunur, daha az miktarda da bakla tohumu, incir, pancar, lahana, ıspanak gibi sebzelerde bulunur. Ayrıca sigar dumanında da kobalt bulunur. Birada köpük oluşturulmasında da kobalt kullanıldığı için aşırı derecede bira içenlerde toksik etki oluşabilir (Biçer, 2012). Yapılan bir literatür çalışmasında besinlerle alınan kobaltın bağırsak mikroflorası tarafından kobalamin sentezinde kullanıldığını bildirmiştir (Keser, 2007). Kobaltın etkilerini arştırmak amacıyla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kobaltın miyokardiumda birikimi sonucu miyositolize yol açtığı, farelerde sperm üretimini engellediği ve üremeye olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Anderson ve ark., 1992).

Kobalt eksikliğinde bilinç ve kilo kaybı, anemi, gibi sorunlar ortaya çıkar. Çeşitli boyaların, mürekkebin, verniğin ve alaşımların üretiminde kullanılan kobaltın toksik etkileri vardır (Altun, 2009). Kobaltın toksik etkisi kan hücrelerinin çoğalmasına, hipotiroidiye, ağır akciğer zararına, genotoksisiteye ve deri iltihabına neden olur (Gezh, 2016).

### **1.3.2.3. Kurşun**

Mavimtırak, gri renkli bir metal olan kurşun, çevreye yayılmış halde bulunur, kendiliğinden parçalanmaz ve havada 10 gün asılı kalabilir. Havadaki bu kurşun topraktaki kurşunun da kaynağıdır. Toprak partiküllerine yapışan kurşun, yumuşak ve

asidik olması durumunda yeraltı içme sularına karışır, toprak ve suda uzun süre kalabilir (Odland ve ark., 1999; Kanat, 2005; Emre, 2011; Bilici, 2014).

Kurşun vücut için gerekli olmayan bir element olduğu gibi insan sağlığı için büyük tehlike oluşturur. Kurşun toksik bir element olup genellikle endüstriyel atıklar ve fosil yakıtların yanması sonucu açığa çıkar. Günlük tolere edilebilecek kurşun miktarı 0.415 mg'dır (Başgel, 2012). Sanayi, benzin ve boyadaki kurşun insanlara bulaşan kaynakların ilk sıralarında yer alır. Gelişmiş ülkelerde en yaygın bulaşma şekli ise mesleki maruziyettir. Trafiğin yoğun olduğu yerleşim yerlerinde, küçük ve büyük sanayi bölgelerinde, geri dönüşüm sistemlerinin olduğu bölgelerde yaşayanlarda ve bu işlerde çalışanlarda kurşun maruziyeti olduğu gibi elbise, saç ve derileriyle aile fertlerine de bulaştırmaları olasıdır (Sezgin, 2009).

Kurşun, kurşun bileşikleri şeklinde sindirim yoluyla alındığında kronik kurşun zehirlenmelerine ve sindirim sistemi iltihaplarına neden olur (Emre, 2011). Toz ve buhar halindeki bileşiklerin solunmasıyla da kolayca absorbe olup kana geçer. Bu şekilde dolaşıma katılan kurşun büyük ölçüde %80-90 oranında kırmızı kan hücrelerine az bir oranda da plazma proteinlerine bağlanır (WHO, 1993). Kurşun vücuda girdikten sonra karaciğer, böbrek, dalak, kemik iliği, kas ve deri gibi birçok organ ve dokuda birikir. Bu organ ve dokulardan serbest kalan kurşun molekülleri, kalsiyuma bağlanarak kemik dokusunda birikir. Bu serbest kurşunun vücuttan atılması dışkı ve idrar yoluyla olur. Ancak yarılanma ömrü 700-800 gün olan kurşun vücutta uzun süre kalabilir (Emre, 2011).

Kurşun, hemoglobin sentezinde görevli olan enzimleri inhibe ederek dokulara yeterince oksijen ve kan taşınmasını engeller ve bu şekilde vücutta toksik etki oluşturur. Kandaki kurşun seviyesi 400 µg/L düzeyine ulaşırsa anemi başlar. Kurşun zehirlenmesi durumunda kandaki demir elementinin protoporfirin-IX ile kompleks oluşturmasının kurşun tarafından engellenmesi sonucunda kanda eritrosit-protoporfirin kompleksi seviyesi artar (Başgel, 2012). Ayrıca "kurşun şekeri" de denilen kurşun asetat kolay çözünürlüğü nedeniyle organizma tarafından kolay absorbe olup 10-20 gramı insanlarda ölüme neden olabilir. Düşük derişimde ve az miktarda uzun süre maruz kalındığında kronik zehirlenmeye neden olur. Laboratuvarlarda radyasyona karşı koruma amacıyla kaplama malzemesi olarak kullanılan kurşundan kaynaklı rahatsızlık görülmemekle beraber son yıllarda kurşunun asıl oluşturduğu tehlike buhar, toz ve duman şeklindeki

kurşun ve bileşikleriyle çevrenin kirlenmesidir ki bunda en büyük rol kurşunlu benzine aittir. Benzin katkısı olarak kullanılan tetra etil ve tetra metil kurşun en zehirli kurşun bileşikleridir. Bu bileşikler yağda çözünerek deri ve kana kolayca geçer ve tetra bileşikler karaciğerde tri bileşiklere dönüşüp beyine ulaşır ve sonuçta büyük tehlike oluşturur (Duran, 2010). Tetraetil kurşun zehirlenmesi, merkezi sinir sistemini etkiler, ilk etapta yorgunluk, uykusuzluk ilerleyen aşamalarda işitme ve görme bozuklukları, kramp, koma ve sonunda ölüme sebebiyet verir. Ölümle sonuçlanmayan ağır zehirlenmelerde iyileşme haftalar aylar süren oldukça uzun bir zaman dilimini kapsar. İdrar ve kan testlerinde kurşunun nicel ölçümü yapılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kurşunun sınır değerini içme sularında 0.005 mg/L olarak belirlemiştir. Ayrıca havadaki sınır değeri de 0.2 mg/m<sup>3</sup> olarak belirlenmiştir (Çandır, 2007; Duran, 2010).

Kurşun zehirlenmelerinde tedavi, şayet zehirlenme ağız yoluyla meydana gelmişse, seyreltilmiş magnezyum ya da sodyum sülfat, sülfirik asit, tannik asit, süt, yumurta akı içeren solüsyonlarla midenin yıkanmasıyla yapılır. Antidot tedavisi ise 5 gün boyunca normal elektrolit düzeyindeki serum glukoz içinde günde 1 g kalsiyum-EDTA kürü uygulanmasıyla gerçekleşir (Kanat, 2005).

Akut kurşun zehirlenmelerinde bulantı, kusma, sindirim sistemi iltihabı, ağızda metalik tat, boğazda yanma ve karın ağrısı şeklinde belirtiler görülür. Birkaç saat sonra dilde koyu renkli çizgiler, idrar azlığı, akut kalp dolaşım yetmezliği, kasılma nöbetleri ve koma görülür, 2-3 gün içerisinde ise ölüm gerçekleşir. Daha sık rastlanan kronik kurşun zehirlenmelerinde ise kurşun partikülleri ağız, solunum ve ciltle temas ile bulaşır. Kas, sinir, mide, bağırsak, böbrek, beyin hastalıkları ortaya çıkar, kan yapısında anormal değişiklikler görülür (Emre, 2011). Kurşun zehirlenmesinde, merkezi sinir sistemi başta olmak üzere, karaciğer, pankreas, böbrek ve kemikler gibi diğer organlarda kurşun biriktiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu organ ve dokularda toksik etki ve enzim sistemlerinde bozulmalar başlar. Hatta toksik sınıra varmadan immün sistemde İgG sentezinde bozulmalar gibi reaksiyonlar görülür. Bu durumda tedavi olarak çinko ve vitamin C takviyesiyle kurşun atılımı sağlanarak hastada iyileşme beklenir. Vücuda soluma, içme suları ve besinlerle alınan kurşun bütün organ ve dokuları etkiler. Çocuklar için kurşuna en duyarlı sistem merkezi sinir sistemidir (Bilici, 2005; Kanat, 2005; Emre, 2011). Böbrek kanserli hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise Pb düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Geçit ve ark., 2011). Başka bir literatür çalışmasında da renal cell

karsinoma hücrelerindeki Pb düzeyinin sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Pirinççi ve ark., 2013). Kurşunun sıralanan zararlarının yanı sıra anne karnında ya da küçük çocuklarda da önemli tehlikeler oluşturduğu söz konusudur. Kurşun, yeni doğan bebeklerde zekâ geriliğine, öğrenme güçlüklerine ve gelişim bozukluklarına yol açar. Yetişkinlerde ise hafıza zayıflığına, el-ayak bilekleri ve parmaklarda zayıflamaya, anemiye, kan hastalıklarına, kadınlarda erken doğuma ve düşüklere, erkeklerde üreme sistemi sorunlarına neden olur (Bergomi ve ark., 1989; Bilici, 2005; Şanlı ve Kaya, 1992).





## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı kliniğinde ve T.C. Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde tanı alan ve takibi yapılan yaşları 18-65 arasında değişen toplam 21 tane dudak ve oral kavite kanseri hastadan alınan kan örnekleri üzerinde çalışıldı. Çalışmaya kan örnekleri toplanmadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun odabaş Tıp Merkezi Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Yerel Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra başlandı. Ayrıca dudak ve oral kavite kanseri bireylerden alınan kan sonuçlarını karşılaştırmak amacı ile gönüllü ve sağlıklı 30 birey kontrol grubu olarak kullanıldı.

Çalışmada Dudak ve Oral kavite kanseri bireylerden ve sağlıklı kontrol gruplarından 4ml kan biyokimya tüpüne alındı. Alınan kanlar venöz biyokimya tüpünde Nüve NF 800 marka santrifüj aletinde 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilip plazmalarından ayrıldı. Serumlar işlem göreceği güne kadar -45 derecede muhafaza edildi. Hedeflenen sayıya ulaşıncaya bütün örneklerin dikkatli bir şekilde çevrilip karıştırılarak, oda sıcaklığına (15–18 °C) gelmesi sağlandı. Yeterli sayıya ulaşıldığında serumdaki eser elementler ve ağır metaller (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co ve Fe) düzeyleri YYÜ Bilim Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre yöntemi ile (Spectrometer: Thermo Scientific C103500100, Çin, cihazında) tayin edildi.

### 2.1. Cihaz ve Malzemeler

- Vorteks: Nüve NM110
- Serum Saklama tüpleri
- Soğutmalı Santrifüj
- Ayarlanabilir Otomatik Pipetler
- Test Tüpleri
- Pipet
- Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS) (Thermo Scientific, C103500100, China)

## **2.2. Analiz Metotları**

### **2.2.1. Ağır metal, eser element ve iz element tayini**

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan serum örneklerinden, Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre yöntemi ile iz elementler ve ağır metaller (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co ve Fe) tayin edildi. (Güneş ve ark., 2018; Gezh ve ark., 2018).

### **2.2.2. İstatistiksel analizler**

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.



### 3. BULGULAR

Çizelge 3.1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu eser element düzeyleri

	Kontrol grup n = 21				Dudak ve Oral Kavite Kanseri hastalar n = 21				P
	Mean	SEM.	Min.	Max.	Mean	SEM.	Min.	Max.	
Cu mg/L	2.3498	0.3342	2.026	2.916	0.7138	0.1765	0.41	1.017	0.001
Mn mg/L	0.1282	0.0096	0.114	0.141	0.0338	0.0119	0.016	0.049	0.001
Mg mg/L	39.8100	1.6171	37.134	40.088	25.2958	1.2402	21.8315	27.0575	0.001
Fe mg/L	4.8962	0.1835	4.572	5.103	1.2473	0.5809	0.3265	2.3105	0.001
Zn mg/L	2.5628	0.2408	2.248	2.965	0.7828	0.2938	0.32	1.4245	0.001
Co mg/L	0.0174	0.0043	0.011	0.023	0.0759	0.0244	0.0385	0.12	0.001
Pb mg/L	0.0641	0.0139	0.046	0.085	0.2227	0.0955	0.125	0.395	0.001
Cd mg/L	0.0488	0.0167	0.021	0.081	0.3132	0.1619	0.101	0.823	0.001

Çizelge 3.2. Dudak ve oral kavite kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubu bulguları

Parametre	Kontrol n=20 Hasta n=30	Kontrol X±Sx	Dudak ve Oral Kavite Kanserli Hastalar X±Sx	P-Değeri
Cu (mg/L)		2.3498 ± 0.3342 <sup>a</sup>	0.7138 ± 0.1765 <sup>*</sup>	0.001
Mn (mg/L)		0.1282 ± 0.0096 <sup>a</sup>	0.0338 ± 0.0119 <sup>*</sup>	0.001
Mg (mg/L)		39.8100 ± 1.6171 <sup>a</sup>	25.2958 ± 1.2402 <sup>*</sup>	0.001
Fe (mg/L)		4.8962 ± 0.1835 <sup>a</sup>	1.2473 ± 0.5809 <sup>*</sup>	0.001
Zn (mg/L)		2.5628 ± 0.2408 <sup>a</sup>	0.7828 ± 0.2938 <sup>*</sup>	0.001
Co (mg/L)		0.0174 ± 0.0043 <sup>a</sup>	0.0759 ± 0.0244 <sup>*</sup>	0.001
Pb (mg/L)		0.0641 ± 0.0139 <sup>a</sup>	0.2227 ± 0.0955 <sup>*</sup>	0.001
Cd (mg/L)		0.0488 ± 0.0167 <sup>a</sup>	0.3132 ± 0.1619 <sup>*</sup>	0.001

a ile \* arasında fark anlamlıdır (p<0.05).

Cu, Mn, Mg, Fe, Zn, Co, Pb, Cd için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Çizelge 3.1. incelendiğinde hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur (p<0.05).

Bir iz element olan Cu düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Cu elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $2.3498 \pm 0.3342$  iken, dudak ve oral kavite Skanserli hastalarda  $0.7138 \pm 0.1765$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

İz elementlerden Mn düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Mn elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.1282 \pm 0.0096$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.0338 \pm 0.0119$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

İz elementlerden Mg düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Mg elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $39.8100 \pm 1.6171$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $25.2958 \pm 1.2402$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

Yine bir iz element olan Fe düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Fe elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $4.8962 \pm 0.1835$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $1.2473 \pm 0.5809$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

Bir eser element ve çok güçlü bir antioksidant element olan Zn düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Zn elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $2.5628 \pm 0.2408$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.7828 \pm 0.2938$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

Bir ağır metal olan Co düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Co elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0174 \pm 0.0043$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.0759 \pm 0.0244$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

İnsan sağlığı için tehlikeli olan toksik etkiye sahip ağır metallere Pb düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Pb elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0641 \pm 0.0139$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.2227 \pm 0.0955$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

Yine bir ağır metal olan Cd düzeyi Çizelge 3.1'de gösterilmiştir. Cd elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0488 \pm 0.0167$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.3132 \pm 0.1619$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı.

#### 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanır. Hücreler kontrolsüz olarak çoğalırken bazen normal hücrelere göre yapısal farklılıklar bazen de işlevsel farklılıklar ortaya çıkabilir. Hatta kimi zaman normalde yapması gereken işlevleri yerine getirmeyen kimi zaman da yeni işlevler yapmaya başlayabilir (Kutluk ve Kars, 1992). Kanser, hastadan hastaya hem türü bakımından hem de gelişimi ve sonuçları bakımından farklılık gösteren, mortalitesi yüksek kompleks bir hastalıktır. Bu hastalık hücrelerin anormal ve zamansız çoğalmalarına yol açan, bağışıklık sisteminin denetiminden kaçan ve sonuçta uzak dokulara sıçrayarak metastaz yapan, bu dokuları istila edip görev yapmalarını engelleyen çok aşamalı bir süreci kapsar (Çığlıdağ Döngül, 2011; Çetin, 2013).

Günümüzde en önemli sağlık sorunlarının başında gelen kanserin erken teşhis ve erken dönem tedavileriyle iyileşmesinde başarı kaydedilmektedir. Baş ve boyun kanserleri tüm malignitelerin %5-8'ini oluşturur, bu kanserler arasında da %25-35'lik oranla oral kavite kanserleri larenks kanserlerinden sonra en sık görülen kanser türü olarak kabul edilir (Şen, 2008). İnsanlarda görülme sıklığı altıncı sırada olan ağız boşluğundaki skuamoz hücreli karsinom ölüm sıralaması bakımından da sekizinci sırada yer alır (Basıry, 2015). Baş ve boyun bölgesine dâhil olan kanserleri; deri, nazal kavite ve paranasal sinüsler, nazofarenks, dudak, oral kavite, orofarenks, larenks, hipofarenks ve servikal özofagus, servikal trakea, boyun, tükürük bezleri, parafarengeal bölge tümörleri şeklinde sıralayabiliriz. Bu kanserlerin biyolojik davranışları, klinik seyirleri ve uygulanan tedaviye cevapları birbirinden farklıdır (Aydemir, 2014).

Kanser oluşumu birçok faktörün etkileşimi ile gelişen bir süreç olmakla birlikte oral kavite kanserlerinde %90 oranında karsinojenlere maruziyet söz konusudur (Aydemir, 2014). Etyolojisinde başta alkol, tütün kullanımı olmak üzere genetik faktörler, çevre faktörleri, dental travmalar, kötü ağız hijyeni, human papilloma virüs, nutrisyonel faktörler, tersiyer sifiliz olan oral kavite kanserlerinin %90'ından fazlası çok katlı yassı epitelden gelişen skuamoz hücreli karsinomdur (Şen, 2008; Özçakır Tomruk ve Özkan, 2011).

Sağlık yönünden toksik etkiler gösteren eser elementler havada bulunan partiküllerin % 0.01-3'ünü oluşturur. Bu eser elementler insan dokularında birikime uğramalarından ve muhtemel sinerjik etkilerinden dolayı sağlık açısından büyük öneme sahiptir. Eser elementler ve ağır metaller sadece solunum yoluyla değil yiyecek ve su ile de vücuda alınmaktadır. Metaller fosil yakıtların yanması, endüstriyel işlemler, metal içerikli ürünlerin insineratörlerde yakılması sonucunda atmosfere yayılır ve kirliliğine sebep olurlar. İnsan sağlığı bakımından oldukça olumsuz etkiye sahip olan ve atmosferde yaygın olarak bulunan metallerin başında kurşun, kadmiyum, nikel ve civa gelir. Geri kalan metallerin bir bölümü insan yaşamı bakımından temel bir öneme sahipken bir bölümü de konsantrasyon bakımından insan sağlığını tehdit edecek boyutta olmadığından önemli olarak adledilmez. Belirli düzeylerin üzerinde bulunan her tür metal insan sağlığı üzerinde toksik etki gösterir (Gen Bilim, 2008). Eser elementler metabolizmanın önemli parçaları olmakla birlikte kanser gelişimindeki ve inhibasyonundaki rolü oldukça komplekstir. İz elementlerin konsantrasyonlarının artması ya da azalması durumunda insan sağlığını nasıl etkileyeceği hususunda çeşitli şüpheler vardır. Literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların sonuçları birbirlerine göre farklılık göstermektedir (Piccinini ve ark., 1996; Zowczak ve ark., 2001).

Çalışmamızda amacımız dudak ve oral kavite kanserli hastalarda bazı eser ve ağır metal seviyelerini ölçmek ve hastalığın derecesi ile ilişkilendirmektir.

Dudak ve oral kavite kanserleri biyokimyasal olarak önemlidir ve bu kanserlerin patofizyolojisini açıklamak ve tedavide yeni bilgiler sunabilmek için klinik ve laboratuvara yönelik yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle çalışmamızda dudak ve oral kavite kanseri teşhisi konulmuş KBB servisine başvuran hastalardan alınan serum kan örneklerindeki bazı eser element ve ağır metal (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) düzeylerini inceleyerek dudak ve oral kavite kanserinin biyokimyasal patogenezi ile ilgili literatür bilgilerine katkı sunmayı amaçladık.

Besinsel iz element olan bakır, SOD gibi enzimlerin işlev görmeleri, lizil oksidaz, sitokrom oksidaz ve transkripsiyon elemanları için oldukça önemlidir (Goodman ve ark., 2004). Ayrıca melatonin gibi bazı hormonların yapısı, çalışması ve düzenlenmesinde rol oynar (Mehri ve Marjan, 2013). Vitamin C ve demir emiliminde görev alır. Bakır vücutta kemik oluşumu, hemoglobin ve metalloenzimlerin sentezinde ayrıca omuriliğin miyelinleşmesinde görev alır. Sinir sisteminde tat ve duyu fanksiyonlarının işlevinde rol

oyunar. Bağ doku oluşunu ve glukoz metabolizmasında kofaktör olarak görevlidir (Kan, 2015). Gırtlak kanseri üzerine yapılan bir çalışmada tedavi öncesinde hastaların serumlarında yüksek düzeyde nikel, arsenik ve bakır bulunduğu bildirilmiştir (Rostkowska Nadolska ve ark. 1999). Mesane kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise serum Cu, Pb ve Fe seviyelerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Yıldız, 2015). Kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada Cu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Yapılan bir araştırmada ise akciğer kanserli hastaların kanındaki Cu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (obanoğlu ve ark., 2010). Over kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hastaların ameliyat öncesi kanındaki Cu düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük ameliyat sonrası gruba göre ise yüksek bulunduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (Bilici, 2014). Erken doğum ve premature bebekler üzerine yapılan bir çalışmada ise doğum sonrası anne kan serumu ile göbek kordonu kan serumları ve plasenta dokusu örnekleri ile sağlıklı gebeliklerin kan serumları arasında Cu düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Küçükaydın ve ark., 2018). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Cu düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunduğu tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Cu düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Meme kanseri üzerine yapılan bir çalışmada, radyoterapiden önce ve sonra, hastaların kanındaki Cu ve Mg düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir (Seven, 2010). Meme kanseri üzerine yapılan iki farklı çalışmada ise hastaların kanındaki Cu düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Demir ve Demir, 2016). Yapılan bir çalışmada kolorektal kanserli hastaların kanındaki Fe, Cu, Mn ve S düzeylerinin değişik düzeylerde olduğu bildirilmiştir (Demir ve Demir, 2016). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada Cu düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Cu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (izelge 1.3). Cu elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $2.3498 \pm$

0.3342 iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.7138 \pm 0.1765$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak saptandı (Çizelge 1.3). Metabolizmada birçok önemli biyokimyasal olayda rolü olan Cu düzeyinin hasta grubunda düşük olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Ayrıca dudak ve oral kavite kanserlerinde, düşük Cu düzeyi hastalığın etiyopatogenezinde belirleyici olabilir.

Vücuttaki tüm dokularda bulunan, ultra iz element olarak tanımlanan mangan kemik gelişimi, fetal gelişim, bağ dokunun oluşumu, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması ve aminoasit sentezinde, glikozaminoglikanların oluşmasında görev almasının yanı sıra birçok organın çalışma sisteminde de rol oynar (Bilici, 2014; Gezh, 2016). Süperoksit dismutaz enzim sisteminin çalışması için Zn ve Mn gerekir ve bu enzim sistemi hücreleri kimyasalların ve radyasyonun oluşturduğu karsinojen etkilerden korur (Emre, 2011). Mesane kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Mn ve Zn düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (Yıldız, 2015). Kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Başka bir araştırmada akciğer kanserli hastalar üzerinde çalışmış ve Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kaba ve ark., 2014). Over kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Mn düzeyinin ameliyat öncesi grupta kontrol grubuna ve ameliyat sonrası gruba göre düşük bulunduğu tespit edilmiştir (Bilici, 2014). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Mn, Cu, Zn ve Fe düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Mn düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada Mn düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Mn elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.1282 \pm 0.0096$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.0338 \pm 0.0119$  olarak bulundu. İki grup arasındaki

istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak saptandı (Çizelge 1.3). Önemli bir element olan Mn düzeyinin hasta grubunda düşük olması hastalığın prognozunu etkileyebilir bu durum hücrelere yeterli düzeyde Mn maddesinin girmediğini gösterir. Hücreleri kimyasalların ve radyasyonun oluşturduğu karsinojen etkilerden koruyan süperoksit dismutaz enzim sisteminin çalışmasında rolü olan Mn düzeyinin düşük olması dudak ve oral kavite kanserlerinde hastalığın etiyopatogenezini etkileyebilir.

Magnezyum, karbonhidrat metabolizmasını etkileyen 300'den fazla enzim, aminoasitler, nükleik asitler, protein ve iyon taşınımı için gereklidir (Çobanoğlu ve ark., 2010). ATPaz gibi enerji metabolizmasında kilit rolü olan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan kofaktör bir magnezyum kompleksidir (Evrensel, 2017). Kas aktivitesi ve güçlenmesinde, kan basıncının düzenlenmesinde protein ve nükleik asit sentezinde, osteogenesisde, enzimlerin çalışmasında, hücrelerin büyümesinde ve yenilenmesinde görev alır (Emre, 2011; Evrensel, 2017). Ayrıca hücre siklusu, hücre iskeleti, mitokondrinin bütünlüğünün korunması, maddelerin plazma membranına bağlanmasında rol oynar, bu nedenle de hücrelerin stabilitesi için gereklidir (Evrensel, 2017). Kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Mg düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Akciğer kanseri üzerine yapılan bir çalışmada ise Mg düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Over kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Mg düzeyinin ameliyat öncesi grubunda, kontrol grubu ve ameliyat sonrası gruba göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Bilici, 2014). Erken doğum ve premature bebekler üzerine yapılan bir çalışmada ise PPRM ile başvuran grupta maternal serum Mg düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük, plasental magnezyum daha yüksek bulunmuş ancak umbilikal kord magnezyum düzeyleri ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Küçükaydın ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Mg düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada Mg düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Mg düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Mg elementinin konsantrasyon düzeyi

sağlıklı kontrol grubunda  $39.8100 \pm 1.6171$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $25.2958 \pm 1.2402$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). Metabolizmada birçok önemli biyokimyasal olayda rolü olan Mg düzeyinin hasta grubunda düşük olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Dudak ve oral kavite kanserlerinde, düşük Mg düzeyi hastalığın etiopatogenezinde belirleyici bir faktör olabilir.

Temel iz element olan demir genel hücresel işleyişte hayati bir göreve sahiptir. Demir fazlalığında ya da eksikliğinde çeşitli hastalıklar görülebilir (Dayani ve ark., 2004). İnsan vücudunda en çok bulunan eser elementlerden biri olan ve organizmada temel olarak enerji metabolizmasında görev alan demir, hemoglobin ve miyoglobin gibi hayati önemi olan proteinlerin yapısında bulunup; oksijen, elektron ve birçok enzim taşımanın yanı sıra DNA sentezi gibi birçok biyolojik faaliyette önemli rol oynar (Uysal, 1999; Gezh, 2016). Yapılan bir literatür çalışmasında bazı kanser çeşitlerinde Fe, Cu ve Zn düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Meme kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise Zn, Cu, Se ve Fe konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Ayrıca meme kanseri olgularında Fe düzeylerinin kontrol gruplarına göre daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (Demir ve Demir, 2016). Mesane kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise Fe düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Yıldız, 2015). Yapılan başka bir çalışmada ise akciğer kanseri, hepatosellüler karsinoma ve kolorektal kanser hastalarında demir düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (Tsunehiro ve ark., 2003). Yapılan bir literatür çalışmasında fazla demir yükünün doğrudan hidroksil peroksit ve süperoksitlerden serbest hidroksi radikallerinin oluşumunu arttırdığı (Fenton and Haber-Weiss reaksiyonları ile) dolayısıyla kanser oluşma riskini yükseltebileceği bildirilmiştir (Dayani ve ark., 2004). Yine, başka bir çalışmada ise invazif mesane kanserlerinde serum demir seviyesinin normal ve invazif olmayan türlere göre daha düşük seviyede olduğu bildirilmiştir (Ilker ve ark., 2003). Prostat kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada Fe düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Kaba ve ark., 2014). Over kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi grubun Fe düzeylerinin, kontrol ve ameliyat sonrası gruba göre düşük bulunduğu bildirilmiştir (Bilici, 2014). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Fe düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük



bulunduğu tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Fe düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada demir düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Fe düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Fe elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $4.8962 \pm 0.1835$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $1.2473 \pm 0.5809$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p<0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). Genel hücresel işleyişte hayati görevi olan ve organizmada temel olarak enerji metabolizmasında görev alan demir düzeyinin hasta grubunda düşük olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Bu durum hücrelerin enerji metabolizmasında sorunlara yol açabileceği gibi, oksijen, elektron ve birçok enzim taşımada ve DNA sentezi gibi birçok biyolojik faaliyette de akasamalara yol açabilir. Ayrıca, dudak ve oral kavite kanserlerinde, düşük Fe düzeyi hastalığın etiyopatogenezini etkileyebilir.

Antikanserojen bir görevi olan çinko; DNA, RNA ve ribozomun yapısında stabiliteyi artırır. Önemli görevlerinin başında DNA diziliminde ve gen transkripsiyonunda rol alan bazı transkript yapılarında ve proteinlerin işlev yapmasında rol oynamak ve ayrıca hücreleri serbest radikallerin zararlarından korumak gelir (Wu ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda over ve servikal kanserli hastalarda düşük çinko düzeyi tespit edilmiştir (Cunzhi ve ark., 2003; Yaman ve ark., 2007). Kolon kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada ise çinko düzeyinin sağlıklı insanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Başka bir çalışmada mesane kanserli hastaların kan serumlarındaki Zn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (Yıldız, 2015). Farklı bir çalışmada akciğer kanserli hastaların kan serumlarındaki üzerinde Zn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür (Çobanoğlu ve ark., 2010). Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada çinko düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir (Kaba ve ark., 2014). Erken doğum ve premature bebekler üzerine yapılan bir çalışmada PPRM ile başvuran grupta hem maternal hem de umbilikal kord serum Zn düzeyleri daha düşük tespit edilirken, plasental doku Zn düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır (Küçükaydın ve ark., 2018). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Mn, Cu, Zn ve Fe düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunduğu tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Zn düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada Zn düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki çinko düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Zn elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $2.5628 \pm 0.2408$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.7828 \pm 0.2938$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p<0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). Çok güçlü antioksidant element olan Zn düzeyinin hasta grubunda düşük olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Bu durum hücrelere yeterli düzeyde antioksidant maddelerin girmediğini göstermektedir. Ayrıca, dudak ve oral kavite kanserlerinde, düşük Zn düzeyi hastalığın etiyopatogenezini etkileyebilir.

Havada toz şeklinde bulunan kobaltın solunması ya da derinin kobalt tuzlarıyla teması sonucu kobalt zehirlenmesi gerçekleşir. Suda çözünen kobalt bileşikleri ise ağız yoluyla alınır, bunun %75'i atılır. Geriye kalanı ise kan, akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak ve testislerde birikir (Emre, 2011; Biçer, 2012). Kobalt tozuna uzun süre maruz kalan kişilerde alerjik reaksiyonlar ve kronik bronşit oluşur. Ancak kobalt maruziyeti nedeniyle deri problemleri ya da hastalıkları oldukça nadir gözlenir. Kobalt ya da kobalt bileşiklerinin kansere sebebiyet verdiği dair kesin bilgiler olmamasına karşın yapılan çalışmalarla kobaltın risk oluşturduğu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle kobalt kanserojen maddeler kategorisinde yer almaktadır (Özdemir, 2008). Ayrıca kobalt içerikli implantların yerleştirildiği bölgelerde tümör oluşumuna rastlanmış, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise kobalt sülfidin tek zincir DNA kırıklarına sebep olduğu tespit edilmiştir (Kawanishi, ve ark., 1994). Bunların yanı sıra kobalt, dolaylı olarak oksidatif stres oluşturur ve dolayısıyla reaktif oksijen türlerinin birikmesine yol açar (Özdemir, 2008). Yapılan bir literatür çalışmasında kobalta maruz kalan kişilerde osteoblast benzeri hücrelerin tümörijenik fenotipe dönüştüğü ayrıca kanserle ilişkili olan genlerin ekspresyonunu aktive ettiği bildirilmiştir (Demir ve Demir, 2016). Schnorr ve arkadaşları

(1995) yaptıkları bir çalışmada kobaltın akciğer kanseri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Akciğer kanseri üzerine yapılan başka bir çalışmada hasta bireylerin kan serumlarındaki Co düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Kobaltın etkilerini araştırmak amacıyla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kobaltın miyokardiumda birikimi sonucu miyositolize yol açtığı, farelerde sperm üretimini engellediği ve üremeye olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Anderson ve ark., 1992). Yapılan bir çalışmada prostat kanseri olgularında kan serumlarında yüksek düzeyde Ni ve Co konsantrasyonları tespit edilmiştir (Özmen ve ark., 2006). Mesane kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hasta bireylerin kan serumlarındaki Co düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Yıldız, 2015). Over kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi gruptaki Co düzeyi kontrol grubuna ve ameliyat sonrası gruba göre düşük bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Bilici, 2014). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Co ve Cd düzeyleri ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Co düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada kobalt düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Co düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Co elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0174 \pm 0.0043$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.0759 \pm 0.0244$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). Bir ağır metal olan Co düzeyinin hasta grubunda yüksek olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Ayrıca, Dudak ve oral kavite kanserlerinde, yüksek Co düzeyi hastalığın etiyopatogenezini etkileyebilir. Dudak ve oral kavite kanserlerinde yüksek Co düzeyi hücrelerde oksidatif stres düzeyini artırabilir, bu durum ise kanser gelişimini hızlandırabilir.

Kurşun vücut için gerekli olmayan bir element olduğu gibi insan sağlığı için büyük tehlike oluşturur. Kurşun toksik bir element olup genellikle endüstriyel atıkların ve fosil yakıtların yanması sonucu açığa çıkar. Kurşun, kurşun bileşikleri şeklinde

sindirim yoluyla alındığında kronik kurşun zehirlenmelerine ve sindirim sistemi iltihaplarına neden olur (Emre, 2011). Kurşun, hemoglobin sentezinde görevli olan enzimleri inhibe ederek dokulara yeterince oksijen ve kan taşınmasını engeller ve bu şekilde vücutta toksik etki oluşturur (Başgel, 2012). Çobanoğlu ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada akciğer kanserli hastaların kan serumlarındaki Pb düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Böbrek kanseri üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Pb düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Geçit ve ark., 2011). Yapılan bir literatür çalışmasında da renal cell karsinoma hücrelerindeki Pb düzeyinin sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Pirinççi ve ark., 2013). Yapılan başka bir çalışmada kolon kanserli hastaların kan serumlarındaki Pb düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirlenmiştir (Emre ve ark., 2013). Over kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise ameliyat öncesi gruptaki Pb düzeyi kontrol grubuna göre yüksek, ameliyat sonrası gruba göre ise düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Bilici, 2014). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Pb düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada kurşun düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Pb düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Pb elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0641 \pm 0.0139$  iken, dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.2227 \pm 0.0955$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). İnsan sağlığı için tehlikeli bir toksik etkiye sahip Pb düzeyinin hasta grubunda yüksek olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Bu durum hücrelere fazla düzeyde Pb girdiğinin göstergesi olmakla birlikte dudak ve oral kavite kanserlerinde, yüksek Pb düzeyi hastalığın etiopatogenezini etkileyebilir. Yine, dudak ve oral kavite kanserlerinde yüksek Pb düzeyi hücrelerde oksidatif stres düzeyini artırarak kanser gelişimini hızlandırabilir.

İnsanlar için oldukça zararlı olan kadmiyum, çok zehirli bir ağır metal olup organik bileşiklerin aksine biyolojik olarak bozunmayıp, uzun bir biyolojik ömre sahip gümüşü beyaz renkli, ışık saçan, yumuşak, eğilebilir ve yüksek buhar basıncına sahip bir

ağır metaldir (Naja ve Volesky, 2009; Demir ve Demir, 2016). Solunan havada 0.1-0.5 ug Cd/m<sup>3</sup> düzeyinde bulunursa akciğerler için oldukça ciddi bir tehlike oluşturur (Emre, 2011). Çok düşük yoğunlukta maruz kalınsa bile yıllar içinde vücutta birikebilen ve vücutta çok uzun süre kalabilen kadmiyum, soluma, beslenme, sigara dumanı, kadmiyumla kirlenmiş içme sularıyla vücuda alınabilir (Keser, 2007; Emre, 2011). Kadmiyum memeliler için mutajendir ve şayet vücutta Cd seviyesi artarsa prostat, böbrek ve akciğer kanserlerine sebebiyet verebileceği bildirilmiştir (Drasch ve ark., 2005; Yıldız, 2015). Akciğer kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hastaların kan serumlarındaki Cd düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2010). Mesane kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Cd, Ni ve Co düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Yıldız, 2015). Başka bir araştırmada böbrek kanseri üzerinde çalışılmış ve hastaların kan serumlarındaki Cd düzeylerinin sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Geçit ve ark., 2011). Kolon kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise hasta bireylerin kanındaki Cd düzeyinin sağlıklı insanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emre ve ark., 2013). Pirinççi ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir çalışmada renal cell karsinoma hücrelerindeki Cd düzeyinin sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Glioma kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise hasta bireylerin kan serumlarındaki Cd düzeyinin sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Arslan ve ark., 2011). Over kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi gruptaki Cd düzeyi kontrol grubuna ve ameliyat sonrası gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Bilici, 2014). Peyronie hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların kan serumlarındaki Co ve Cd düzeyleri ile sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (Güneş ve ark., 2018). Burst frakturu hastalar üzerine yapılan bir çalışmada ise hastaların kan serumlarındaki Cd düzeyi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gezh ve ark., 2018). Dudak ve oral kavite kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada Cd düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Çalışmamızda dudak ve oral kavite kanserli hastaların kanındaki Cd düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 1.3). Cd elementinin konsantrasyon düzeyi sağlıklı kontrol grubunda  $0.0488 \pm 0.0167$  iken,

dudak ve oral kavite kanserli hastalarda  $0.3132 \pm 0.1619$  olarak bulundu. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlılık ( $p < 0.05$ ) olarak saptandı (Çizelge 1.3). Önemli bir ağır metal olan Cd düzeyinin hasta grubunda yüksek olması hastalığın prognozunu etkileyebilir. Bu durum hücrelere fazla düzeyde Cd'un girdiğinin göstergesi olabilir. Ayrıca, Dudak ve oral kavite kanserlerinde, yüksek Cd düzeyi hastalığın etiopatogenezini etkileyebilir. Yine, dudak ve oral kavite kanserlerinde yüksek Cd düzeyi hücrelerde oksidatif stres düzeyini artırmak suretiyle kanser gelişimini hızlandırabilir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu tez çalışmasında Cu, Mn, Mg, Fe, Zn, Co, Pb, Cd için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları incelendiğinde hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bu sonuçlara göre insan vücudu için gerekli iz elementler olan Zn, Fe, Mn, Mg ve Cu düzeyleri hasta bireylerde sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İnsan vücudu için zararlı ve toksik etkisi olan Cd, Co ve Pb düzeyleri ise hasta bireylerde sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Dudak ve Oral Kavite kanserlerinde iz elementler ve ağır metal düzeyleri (Cu, Mn, Mg, Fe, Zn, Co, Pb, Cd) hastalığın etiopatogenezini etkileyebilir. Ayrıca, biyokimyasal olarak özellikle önemli bir antioksidant element olan Zn düzeyinin düşük olması Dudak ve Oral Kavite kanserinin patogenezi için önemli ve belirleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın bundan sonra yapılacak Dudak ve Oral Kavite kanserleri ile ilgili çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Ackland, M.L., Michalczyk, A., 2006. Zinc deficiency and its inherited disorders. *Genes and Nutrition*, **1** (1): 41-49.
- Agostoni, C., Canani, R.B., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Korhonen, H., Vieille, S.L., Marchelli, R., Martin, A., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M., Nowicka, G., Sanz, Y., Siani, A., Sjödin, A., Stern, M., Strain, S.(J.J.), Tetens, I., Tomé, D., Tu, H., 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *European Food Safety Authority*, **11** (11): 1–44.
- Akdemir, N., Birol, L., 2011. *İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı*. Sistem Ofset, 908, Ankara.
- Alacabey, İ., 2014. *Doğal Ve Aktive Edilmiş Van Gölü Sediment (Dip Çamuru) Örneklerinin Bazı Ağır Metallerle Adsorpsiyonunun İzoterm ve Termodinamik Analizi* (Doktora Tezi). T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Alavanja, M., Buffler, P., Fontham, E., Franceschi, S., Gao, Y.T., 2004. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*. **96**(2): 99-106.
- Altun, F., 2009. *Zenginleştirme Yöntemleri İle Bazı Ağır Metallerin Tayini* (Yüksek Lisans Tezi). Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya, Denizli.
- Alvi, A., Myers, E.N., Johnson, J.T., 1996. *Cancer of the Head and Neck*, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders : 321-60.
- Anderson, MB., Pedigo, NG., Katz, RP., George, WJ., 1992. Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. *Reproductive toxicology*, **6**, 41-50.
- Anonim, 2015. Ağız kanseri. <https://www.agiz.gen.tr/agiz-kanseri.html>. Erişim tarihi: 12.08.2017.
- Ant, A., 2012. *Oral Kavite Kanserlerinde Adenozin Deaminaz, Ksantin Oksidaz, Nitrik Oksit Sentaz Ve Nitrik Oksit Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi* (Uzmanlık Tezi). T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
- Arslan, M., Demir, H., Arslan, H., Gokalp, A.S., Demir, C., 2011. Trace elements, heavy metals and other biochemical parameters in malignant glioma patient. *Asian Pac J Cancer Prev*. **12**(2):447-51.
- Aschner, J.L., Aschner, M., 2005. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, **26** (4-5): 353–362.
- Aydemir, L., 2014. *DNA Tamir Genlerinden HOGG 1 ve APE 1 Gen Varyantlarının Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karisınoma Üzerindeki Rolü* (Uzmanlık Tezi). T.C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul.
- Aydın Özgür, M., Şamlı, H., Özgöz, A., Solak, M., Dilek, H., 2006. Meme Karsinomlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Enzim Kesimi İle p53 Gen Mutasyonlarının Araştırılması ve Dokuda İmmunohistokimyasal Olarak P53 Proteininin Gösterilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe* **6**: 17-22.

- Aygenç, E., Özdem, C., 2002. Dil Yassı Hücreli Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Prospektif Çalışma <http://kbb-forum.net/journal/text.php3?id=18>. Erişim tarihi:19.05.2018.
- Baden, E., 1987. Prevention of cancer of the oral cavity and pharynx. *CA Cancer J Clin.* **37**: 49-62.
- Basıry, M.N., 2015. *Türk Silahlı Kuvvetleri Personeli Arasında Ağız Kanseri Ve Risk Etkenlerinin Farkındalık Düzeylerinin Belirlenmesi* (Doktora Tezi). T. C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri. Ankara.
- Başol, G., Barutçuoğlu, B., Bozdemir, A. E., 2007. Demir Homeostazının Yeni Düzenleyicisi Hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* **5**(3): 117-125
- Başgel, S., 2012. *Petrol Kökenli Yakıtlarda Önemli Ağır Metallerin Analizi Ve Porfirine Bağlı Vanadyum Türünün Tayini* (Doktora Tezi). İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Malatya.
- Baykara, O., 2016. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* **5**(3). 154-165.
- Beattie, J.H., Kwun, I. S., 2004. Is Zinc Deficiency A Risk Factor For Atherosclerosis. *British Journal of Nutrition*, **91** (2): 177–181.
- Bektaş Kayhan, K., Ünür, M., 2011. Ağız Boşluğunda Görülen Kanseler Ve Sınıflandırılması. *İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi.* **45**(1): 55-63.
- Benekli, M., 2016. Kanser Oluşumu ve Risk Faktörleri. [docplayer.biz.tr](http://docplayer.biz.tr). Erişim: 05.10.2017.
- Bergomi. M., Borella, P., Fantuzzi, G., 1989. Blood teeth and hair: 3 different materials used to evaluate exposure to lead and cadmium in children living in industrial zone. *Ann Ig1*, **5**: 1185-1195.
- Biçer, M., 2012. *Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Vasküler Akses İçin Oluşturulan Radiosefalik Arteriovenöz Fistüllerin Klinik Olgunlaşmasında Ağır Metallerin Rolü* (Tıpta Uzmanlık Tezi). T.C. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri.
- Bilici, M., 2005. *Van Yöresi Sanayi Sitesinde Çalışan İşçilerin Kan Serumlarında Bazı Elementler (Çinko, Krom, Kurşun, ve Kadmiyum) ile Bazı Karaciğer Enzimleri (ALT ve AST) Seviyesinin Tayini* (yüksek lisans tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van (Basılmamış).
- Bilici, M., 2014. *Over Kanseri Hastalarda Ameliyat Öncesi Ve Sonrası Kandaki Eser Element Düzeylerinin (Zn, Cu, Mg, Pb, Mn, Cd, Co Ve Fe) İncelenmesi* (Doktora tezi). T.C Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Bişkin, S., 2017. Dudak kanseri nedir? <http://www.tkbbv.org.tr/menu/72/dudak-kanseri-nedir-yrd-doc-dr-sultan-biskin>. Erişim tarihi: 15.02.2018.
- Blackadar, C.B., 2016. Historical Review Of The Causes Of Cancer. *World J Clin Oncol.* **7**(1):54-86.
- Boyle, P., Levin, B., 2008. *Dünya Kanseri Raporu*. Lyon: Uluslararası Kanseri Araştırmaları.
- Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J., Parkin, D.M., 2002. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* **38**(1): 99-166.



- Bucher, J.R., Hailey, J.R., Roycroft, J.R., Haseman, J.K., Sills, R.C., Grumbein, S.L., Mellick, P.W., Chou, B. J., 1999. Inhalation Toxicity and carcinogenicity studies of cobalt sulfate. *Toxicological Sciences*, **49** (1): 56–67.
- Bülbül, S. H., 2004. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi, *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, **12**: 246.
- Çaklı, H., Gürbüz, M.K., Altuntaş, E., 2004. Dil oral bölümünün kanserlerinde tedavi sonuçlarımız: *OGÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. **26**(1): 23-30.
- Çakmak, D.E., 2012. *Kanser Dispne Ölçeği'nin Türk Kanser Hastalarında Geçerlik Ve Güvenirliliğinin İncelenmesi*(Yüksek lisans tezi, basılmamış). Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Çandır, S., 2007. *Sulu Ortamdaki Bazı Eser Metal İyonlarının AAS ile Tayinleri Öncesi Miseller Sistem Ekstraksiyonu ile Zenginleştirilmesi*. (Yüksek Lisans tezi). Erciyes Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Çavuşoğlu, K., Çakır Arıca, Ş., Kurtman, Ç., 2008. Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi. *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.* **22** (4): 211 – 222.
- Çetin, A., 2013. *Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar*(bitirme tezi, basılmamış). Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim, Kayseri.
- Çefle, K., 2003. p53 Tümör Süpresör Geni. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* **66:2**. 121-126.
- Çıgıldoğ Dügöl, D., 2011. *Sporadik Kolorektal Kanser Vakalarında Genom Ebadında Tek Nükleotit Polimorfizm Profilinin Belirlenmesi İle Yeni Genetik Yatkınlık Genlerinin Ve Kanser Gelişmesinde Etkin Olan Genlerin Belirlenmesi* (doktora tezi, basılmamış). Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
- Cobanoğlu, U., Demir, H., Sayır, F., Duran, M., Mergan, D., 2010. Some Mineral, Trace Element and Heavy Metal Concentrations in Lung Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **11**, 1383-1388.
- Connors, J.M., Jacops, C., 1987. Nasopharyngeal carci-noma: relationship to Epstein-Barr virüs and treat-ment with interferon. In: Jacops C, editör. *Cancers of the Head and Neck*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 167-175.
- Cummings, C.W., Flint, P.W., Harker, L.A., Haughey, B.H., Richardson, M.A., Robbins, K.T., 2005. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 4th ed. *Mosby, Inc, Philadelphia. 2*: 1578-1617.
- Cunzhi, H., Jiexian, J., Xianwen, Z., et al 2003. Serum and tissue levels of six trace elements and copper/ zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma. *Biol Trace Elem Res*, **94**: 113-122.
- Dalgıç, G., Karadağ, A., Kuzu. N., 1998. Kemoterapiye Bağlı Gelişen Stomatitte Hemşirelik Bakımı. *C. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, **2**: 53-59.
- Damcı, T., 2003. Kanserli Hastada Beslenme. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Güncel Klinik Onkoloji Sempozyum Dizisi No: 37*. 115-118.
- Dayani, PN., Bishop, MC., Black, K., Zeltzer, PM., 2004. Desferoxamine (DFO)-mediated iron chelation: rationale for a novel approach to therapy for brain cancer. *J Neurooncol*, **67**, 367–377.
- Demir, H., Demir, C., 2016. Effect of heavy metal and some trace element levels on radiotherapy taken breast cancer patients. *Medical Science and Discovery*. **3**(3):116-119.

- Demireller, A., Serin, M., Erkel, H.Ş., Manavoğlu, O., Kurt, E., 2003. Tedavi Prensipleri In: Engin, K., Erişen, L. (eds). *Baş-Boyun Kanseri* 1. Baskı Nobel Matbaacılık, 121-142, İstanbul.
- Demirelli, F.H., 2003. Kanserin Moleküler Genetik Temelleri. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Klinik Onkoloji Sempozyum Dizisi No: 37* Aralık 2003. İstanbul. 9-15.
- Drasch, G., Schopfer, J., Schrauzer, GN., 2005. Selenium/Cadmium ratios in human prostates. Indicators for prostate cancer risk of smokers and non-smokers and relevance to the cancer protective effects of selenium. *Biol Trace Elem Res*, **103**, 103–107.
- Duran, A., 2010. *AAS İle Tayin Öncesi Bazı Ağır Metallerin Zenginleştirilmesi Ve Türleştirmesi* (Doktora Tezi). T.C. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Tokat.
- Egeli, U., Ozkan, L., Tunca, B., 2000. The relationship between genetic susceptibility to head and neck cancer with the expression of common fragile sites. *Head Neck*. **22**(6):591-598.
- Elçi, O.C., Akpınar Elçi, M., Blair, A., 2002. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health*. **28**:278-284.
- Elinder, C., Friberg, L., Lind, B., Jawaid, M., 1983. Lead And Cadmium Levels In Blood Samples From The General Population Of Sweden, *Environ. Res.*, **30**: 233 - 253.
- Emre, Ö., H, Demir., E, Dogan., R, Esen., Gur T., Gonullu., E, Turan., N., Ozbay, M.F., 2013. Plasma Concentrations of Some Trace Element and Heavy Metals in Patients with Metastatic Colon Cancer. *Journal of Cancer Therapy*, **4**:1085-1090.
- Emre, Ö., 2011. *Kolon Kanseri Hastalarda Kemoterapi Öncesi Ve Sonrası Bazı İz Element, Mineral Madde Ve Ağır Metallerin (Cr, Al, Se, Pb, Cd, Mn, Cu, Mg, Zn, Co Ve Ca) Saptanması* (Yüksek Lisans Tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Engin, K., Erişen, L.2003. Baş Boyun Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri, . 244-246. (920).
- Eralp, Y., 2018. Kanser Riski ve Meslekler, <http://www.yesimeralp.com/kanser-riski-ve-meslekler>. Erişim: 21.02.2018.
- Ergin, M., Mezotelyoma (Akciğer zarı kanseri) nedir ve neden oluşur? <http://www.tgcd.org.tr/> Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Erişim tarihi: 12.02.2018.
- Erişen, L., 2003. Malign (Kötü Huylu) Tümörler. <http://kbb.uludag.edu.tr/oralkavite-hastalik-malign.htm>. Erişim Tarihi: 12.12.2017.
- Evrensel, M.,2017. Ortomoleküler Tıp Yaklaşımıyla Magnezyum Takviyeleri. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* **11**:3; 22-25.
- Figuro Ruiz, E., Carretero Peláez, M.A., Cerero Lapiedra, R., 2004. Effects of the consumption of Alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer. *Med Oral*. **9**:14-23.
- Flaitz, C.M., Hicks, M.J., 1998. Molecular piracy: The Viral link to Carcinogenesis. *Oral Oncol*, **34**(6): 448-453.
- Franceschi, S., Levi, F., Conti, E., Talamini, R., Negri, E., 1999. Energy intake and dietary pattern in cancer of the oral cavity and pharynx. *Cancer Causes Control*, **10**: 439-444.
- Funk, G.F., Karnell, L.H., Robinson, R.A., 2002. *Presentation, Treatment and Outcome of Oral Cavity Cancer: a National Cancer Data Base Report*, *Head Neck* **24**: 165-80.

- Ganz, T., 2006. *Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. Hematology* 29-35.
- Gecit, I., Kavak, S., Demir, H., Güneş, M., Piriñçi, N., Cetin, C., Ceylan, K., Benli, E., and I, Yildiz., 2011. Serum Trace Element Levels in Patients with Bladder Cancer. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*;12(12):3409-13.
- Geçkil, H., 2012. *Biyokimya II*. İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Ve İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Malatya, 289.
- Gen Bilim, 2008. Ağır metallerin-sağlık üzerine etkileri. <http://www.msxlab.org/forum/saglikli-yasam>. Sayfa;1-4. Erişim tarihi: 05.05.2017.
- Gençtürk, N., 2007. Meme Kanserinde Korunma. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokul Dergisi*, 10:4.
- Gezh, S.A.S., 2016. *Burst Frakturu Olan Hastalarda Bazı Eser Element (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co Ve Pb) Düzeylerin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). T.C.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Gezh, S.A.S, Aycan, A., Demir, H., Bozlina, C., 2018. Determination of trace element in patients with burst fractures. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Syrgery*. 24(3): 244-248.
- Gillison, M.L., 2007 Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head and Neck*. 29: 779-792.
- Goodman, V.L., Brewer, G.J., Merajver, S.D., 2004. Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocrine-Related Cancer*, 11 (2): 255–263.
- Güneş, M., Aslan, R., Eryılmaz, R., Demir, H., Taken, K., 2018. Levels of serum trace elements in patients with Peyronie. *The Aging Male*. 17: 1-4.
- Habashi, F., 1997. *Handbook of Extractive Metallurgy*, Vol. 2, WILEY-VCH, Germany.
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Dairesi Başkanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri Kısa Rapor, 2013 <http://kanser.gov.tr/haberler/1442-t%C3%BCrkiye-kanser-istatistikleri-k%C4%B1sa-rapor.html> Erişim: 28.12.2017.
- Hayes, R.B., Bravo-Otero, E., Kleinman, D.V., Brown, L.M., 1999. Tobacco And Alcohol Use And Oral Cancer In Puerto Rico. *Cancer Causes and Control*, 10(1): 27-33.
- IARC., 2004. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 85, Betel quid and areca nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines. Lyon, France: International. *Agency for Research on Cancer*, Lyon, France.
- Ilker, A., Akçay, T., Çakatay, U., et al 2003. Relation between bladder cancer and protein oxidation. *Int Urol Nephrol*, 35, 345–50.
- Jemal, A., Clegg, L.X., Ward, E., Ries, L.A.G., Wu, X., Jamison, P.M., Wingo, P.A., Howe, H.L., Anderson, R.N., Edwards, B.K., 2004. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2001, with a Special Feature Regarding Survival. *Cancer*. 101(1):3-27.
- Kaba, M., Piriñçi, N., Yuksel, M.B., Gecit, I., Gunes, M., Ozveren, H., Eren, H., Demir, H., 2014. Serum levels of trace elements in patients with prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(6):2625-2629.
- Kan, F., 2015. *Afyon Manda Kaymağı Ve Kaymakaltı Sütlerinde Bazı Ağır Metallerin İcp-Ms İle Araştırılması* (yüksek lisans tezi). Türkiye Cumhuriyeti Afyon

- Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
- Kanat, Y., 2005. ***Ağır Asfalt İşlerinde Çalışan İşçilerin ve Kırsal Kesimde Yaşayan Kişilerin Kan serumlarında Bazı Ağır Metal İyonları ile Bazı Spesifik Karaciğer Enzimleri ve Testesteron Hormonu Miktarlarının Tesbiti*** (yüksek lisans tezi, basılmış) Y.Y.Ü. Fen Bilimleri Ens. Yayını. Van.
- Karadakovan, A., Eti Aslan, F., 2017. ***Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım***. Akademisyen Kitapevi, 4. Basım, Ankara, 1402.
- Karakoç, M.D., 2014. ***Denizli Ve Yöresinde Baş, Boyun Ve Oral Kavite Tümörlü Bireylerde Cyp2e1 Ve Aldh2 Genetik Polimorfizmlerinin Hastalığa Yatkınlıkla İlişkisinin İncelenmesi*** (Yüksek Lisans Tezi). Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli.
- Kawanishi, S., Inoue, S., Yamamoto, K., 1994. Active Oxygen Species in DNA Damage Induced by Carcinogenic Metal Compounds. ***Env. Health Persp.*** **102**:1720.
- Kemna, E.H., Tjalsma, H., Willems, H.L., Swinkels, D.W., 2008. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. ***Haematologica*** **93**(1): 90-7.
- Keser, M., 2007. ***Aterosklerotik Plakalarda Ağır Metal Oranlar ile e-NOS ve İL-6 Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki***, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
- Konukoğlu, D., 2012. Onkogen ve Kanser. <https://www.google.com.tr/search?q=proto+onko+gen+nedir&oq=proto+onko+gen+nedir&aqs=chrome..69i57j0.10502j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul. Erişim tarihi: 15.01.2018.
- Kutluk, T., Kars, A., 1992. ***Kanser Konusunda Genel Bilgiler***. T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü., T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Kanser Ve Savaş Daire Başkanlığı., Ankara. 98.
- Kurt Sadırlı, S., 2008. ***Kanserli Hastalarda Semptom Kontrolünün Değerlendirilmesi***.(Yüksek lisans tezi, basılmamış), Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği. Edirne.
- Küçükaydın, Z., Kurdoğlu, M., Kurdoğlu, Z., Demir, H., Yörük, İ.H., 2018. Selected maternal, fetal and placental trace element and heavy metal and maternal vitamin levels in preterm deliveries with or without preterm premature rupture of membranes. ***The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research***. **44**(5): 880-889.
- Laskey, J.W., Rehnberg, G.L., Laws, S.C., Hein, J.F., 1984. Reproductif effect of low acute doses of cadmium chloride in adult male rats. ***Toxicol Appl. Pharmacology***, **73**: 250-255.
- Lim, Y.C., Kim, J.W., Koh, Y.W., Kim, K., Kim, H.J., Kim, K.M., Choi, EC., 2004. Perivascular-submandibular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and flor of the mouth. ***Eur J Cancer Surg***, **30**: 692-698.
- Lubbe, J., Kormann, A., Adams, V., Hassam, S., Gratz, K.W., 1996. HPV-11- and HPV-16-associated oral verrucous carcinoma. ***Dermatology***, **192**: 217-221.
- Maier, H., Dietz, A., Gewelke, U., Heller, W.D., Weidauer, H., 1992. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. ***Clin Invest***, **70**: 320-327.
- Manto, M., 2014. Abnormal Copper Homeostasis: Mechanisms and Roles in Neurodegeneration. ***Toxics***, **2** (2): 327-345.

- Maran, A.G., Wilson, J.A., Gaze, M.N., 1993. The Nature Of The Head And Neck Cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. **250** (3):127-32.
- Massony, P., Toman, R., Walent, M., Cupka, P., 1995. Evaluation of selected parameters of a metabolic profile and levels of cadmium in organs of rabbits after on experimental administratio. *Acta Physicologica Hungarica*, **83**: 267-273.
- Mehri, A., Marjan, R. F., 2013. Trace Elements in Human Nutrition. *International Journal of Medical Investigation*, **2** (3): 115–128.
- Morais, S., e Costa, F.G., Pereira, M. L., 2010. Heavy Metals and Human Health. *Environmental Health–Emerging Issues and Practice*, **10**: 227–247.
- Naja, G.M., Volesky, B., 2009. *Toxicity and Sources of Pb, Cd, Hg, Cr, As, and Radionuclides in the Environment*. Handbook on Heavy Metals in the Environment: 13–62.
- Odland, J., Nieboer, E., Romanova, N., Thomassen, Y., Lund, E., 1999. Blood lead and cadmium among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. **78**: 852-860.
- Onat, T., Emerk, K., 1995. Temel biyokimya. *Saray Medikal Yayıncılık*. İzmir. Türkiye. 803- 811.
- Osredkar, J., Sustar, N., 2011. Copper and Zinc , Biological Role and Significance of Copper / Zinc Imbalance. *Clinical Toxicology*, **S3** (001): 1-18.
- Ozmen, H., Erulas, AF., Karatas, F., Cukurovali, A., Yalcin, O., 2006. Comparison of the concentration of trace metals (Ni, Zn, Co, Cu and Se), Fe, vitamins A, C and E, and lipid peroxidation in patients with prostate. *Clin Chem Lab Med*, **44**; 175–9.
- Özçakır Tomruk, C., Özkan, F., 2011. Ağız kanserlerinin tanısında diş hekimlerinin rolü: olgu raporu. *Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **3**(1): 15-17.
- Özdemir, S., 2008. *Ağır Metallerin Değişik Termofilik Bakterilerdeki Akümüasyonu, Biyosorbsiyonu ve Çevre Biyoteknolojisinde Kullanımı Üzerine Çalışmalar* (Doktora Tezi). T.C. Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Öztürk, B., Coşkun, U., Yaman, E., Kaya, A.O., Yıldız, R., Benekli, M.,Büyükberber, S., 2009. Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*.**2**(19):117-126.
- Patil Y., Amitay Y., Ohana P., Shmeeda H., Gabizon A., 2016. Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *J Control Release*. **225**: 87-95.
- Pentenero, M., Navone, R., Motta, F., Marino, R., Gassino, L., Broccoletti, R., 2011 Clinical features of microinvasive stage I oral carcinoma. *Oral Dis*. **17**:298-303.
- Peraza M.A., Ayala-Fierro F., Baber D.S., Casarez E. and Rael L.T., 1998. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ. Health Perspec.*, **106**, 203-216.
- Piccinini, L., Borella, P., Bargellini, A., Medici, CI., Zoboli, A., 1996. A case- control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Element Res*, **51**: 23-30.
- Puntarulo, S., 2005. Iron, oxidative stress and human health, *Molecular Aspects of Medicine*, **26**: 299-312.
- Pintos, J., Black, M.J., Sadeghi, N., 2008. Human papillomavirus infection and oral cancer: A casecontrol study in Montreal, Canada. *Oral Oncol*. **44**: 242-250.
- Qu, J., Xin, L., Ikeda, M., 1993. Blood lead and cadmium in general population in cinnan City, China. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. **65**: 201-204.

- Rani, M., Bonu, S., Jha, P., Nguyen, S.N., Jamjoum, L., 2003 Tobacco use in India: prevalence and predictors of smoking and chewing in a national cross sectional household survey. *Tobacco Control* 2003;12:e4  
<http://www.tobaccocontrol.com/cgi/content/full/12/4/e4> Erişim Tarihi:19.11.2017.
- Reichart, P.A., 2001. Identification Of Risk Groups For Oral Precancer And Cancer And Preventive Measures. *Clin Oral Invest*, 5: 207-213.
- Regezi, J.A., Scuibba, J., 1993. *Oral pathology. Clinical –Pathological Correlations*. 2. baskı. W.B. Saunders Company, Pennsylvania, ABD, 496.
- Riechelmann, H., 2002. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinotolo-gie*. 81(8):573-579.
- Rostkowska, Nadolska B., Pospiech, L., Bochnia, M., 1999. Content of trace elements in the serum of patients with carcinoma of the larynx. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 46: 321–325.
- Satarug, S., Garrett, S.H., Sens, M.A., Sens, D. A., 2010. Cadmium, Environmental Exposure, and Health Outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 118 (2): 182–190.
- Schnorr, TM., Steenland, K., Thun, MJ., Rinsky, RA., 1995. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. *Am J Ind Med*, 27, 759–770.
- Scuibba, J.J., 2001. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2: 239-251.
- Seven, G., 2010. *Meme, Baş Boyun ve Mide Kanseri Hastalarda Radyoterapi Öncesi ve Sonrası İz Elementler ve Ağır Metal Düzeylerinin (Zn, Cu, Pb, Cd, Mn, Mg ve Co) ve Bazı Biyokimyasal (katalaz ve karbonik anhidraz) Parametrelerin İncelenmesi* (Yüksek Lisans Tezi ), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Sezgin, C., 2009. *Otistik Çocuklarda Toksik Ağır Metaller Ve Esansiyel Eser Elementlerin İrdelenmesi* (Uzmanlık Tezi ). T.C. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul.
- Singh, B., 2008. Molecular pathogenesis of head and neck cancers. *J Surg Oncol*. 97: 634-639.
- Sönmez, B., 2012. *Meme Kanseri Ve Tedavi Yöntemleri*. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, (Bitirme Ödevi, basılmamış), Kayseri.
- Sungerman, P.B., Shillitoe, E.J., 1997. The high risk human papillomavirus and oral cancer: Evidence for and against a causal relationship. *Oral Dis*. 3: 130-147.
- Sürücü, E., 2011. *T1-4 N0-3 M0 Oral Kavite Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodunun Saptanmasında Lenfosintigrafi Ve Dual Faz F-18 FDG PET-BT'nin Tanısal Değeri*. (Uzmanlık Tezi). T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir.
- Şahan, T., 2008. *Atık Sularda Bulunan Bazı Ağır Metallerin Biyosorpsiyon İle Uzaklaştırılması Ve Biyosorpsiyon Koşullarının Optimizasyonu* (Doktora Tezi). T.C. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Şahin Süyür, N., 2017. *Oral Kavite Kanseri Olgularında Klinik Ve Patolojik Bulguların Sağkalım Ve Lokorejyonel Rekürrens Üzerine Etkisi*. (Uzmanlık Tezi) T.C. Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, 2017.

- Şanlı, Y., Kaya Ş., 1992. *Veteriner Klinik Toksikoloji*, 1.baskı, Medisan yayınevi. Ankara.
- Şen, E., 2008. *Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Oral Kavite Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi* (Uzmanlık Tezi). T.C Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa.
- Tanyeri, G., Eskiizmir, G., 2014. Dudak Kanserlerine Yaklaşım, Güncel Tedavi Yöntemleri ve Rekonstrüksiyon Teknikleri. *Türk Arch Otolaryngol.* **52**: 22-32.
- Tayar, M., 2013. Kanser ve Beslenme. <http://homepage.uludag.edu.tr/mtayar/kanser.pdf>. Erişim:25.10.2017.
- TC. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, *Türkiye Kanser İstatistikleri*, Ankara, 2016.
- Tokmak, S., 2014. *Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Galektin3 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi Ve Prognostik Önemi* (Tıpta Uzmanlık Tezi). T.C. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
- Tsunehiro, O., Toshihiro, K., Koji, M., 2003. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res*, **23**, 605–61.
- Turna, H., 2003. Çevre ve Kanser. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Güncel Klinik Onkoloji Sempozyum Dizisi No: 37*. 133-144.
- Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Derneği, 2009. Cilt Kanserleri. [http://www.tpcd.org.tr/Cilt\\_Kanserleri.50.0.html](http://www.tpcd.org.tr/Cilt_Kanserleri.50.0.html). Erişim tarihi: 22.05.2018.
- Türkiye Büyük Millet Meclisi, 2010. *Kanser Hastalığı Konusunun Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesi Amacıyla Kurulan Meclis Araştırma Komisyonu Raporu*, S. Sayısı: 648, Dönem: 23, Yasama Yılı: 5.
- Uysal, Z., 1999. Demir Metabolizmasında, Demir Eksikliğinde ve Demir Fazlalığında Yenilikler. *Ankara Üniversitesi Tıp Mecmuası*, **52**: 157-164.
- Varol Saraçoğlu, G., 2017, Mesleksel Kanseler, [http://www.tto.org.tr/pdf/mesleksel\\_kanserler.pdf](http://www.tto.org.tr/pdf/mesleksel_kanserler.pdf). NKU TF Halk Sağlığı AD., Erişim tarihi: 15.03.2018.
- Veness, M.J., Morgan, G.J., Sathiyaseelan, Y., Gebiski, V., 2005. Anterior tongue cancer and the incidence of cervical lymph node metastases with increasing tumour thickness: Should elective treatment to the neck be standard practice in all patients?: *ANZ J. Surg.* **75** : 101–105.
- Wu, T., Sempos, C.T., Freudenheim, J.L., Muti, P., Smit, E., 2004. Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. *Ann Epidemiol*, **14**: 195-201.
- WHO, 1993. *Lead in environmental Aspects in environmental health criteria 85*, Cenova.
- Yaman, M., Kaya, G., Simsek, M., 2007. Comparison of trace elements concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. *Int J Gynecol Cancer*, **17**: 220-228.
- Yaman, L.S., 2009. Kanser Nedir? Ne Değildir?. *Türk Kanser Haberleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Başkanlığı*. 38-41.
- Yang I.A., Shaw J.G., Goddard J.R., Clarke M., Reid D.W., 2016. Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert Rev Respir Med*, **10**(3): 339-50.

- Yeter, K., 2006. ***Kemoterapi Alan Hastalara Verilen Eğitimin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi*** (yükseklisans tezi, basılmamış), Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.B.D, Eskişehir.
- Yıldırım, B., Şengüven, B., Barış, E., Gültekin, S.E., 2011. Potansiyel Malign Bozukluklar Ve Ağız Kanseri Şüphesi Bulunan Lezyonlara Yaklaşım Ve Diş Hekimlerinin Erken Tanıdaki Rolü. ***Ankara Diş Hekimleri Odası Klinik Bilimler Dergisi***, 5 (2):881-886.
- Yıldız, 2015. ***Mesane Kanseri Hastalarında Serum Eser Element Düzeyleri*** (yükseklisans tezi, basılmamış), T.C Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van.
- Yılmaz, B., 2011. Kansere Genel Bakış Kanser Tarama Programları Alternatif Tedavilere Bakış. [http://istanbul.saglik.gov.tr/w/sb/per/belge/kansere\\_genel.pdf](http://istanbul.saglik.gov.tr/w/sb/per/belge/kansere_genel.pdf) Haydarpaşa Numune EAH Tıbbi Onkoloji Ünitesi, İstanbul. Erişim tarihi: 17.06.2017.
- Yılmaz, E., 2006. ***Toprakta Bulunan Eser Miktardaki Bazı Ağır Metalleri Bazı Tiyosemikarbazonlarla Organik Bir Faza Ekstrakte Ettikten Sonra Icp-Aes İle Tayini*** (doktora tezi, basılmamış). Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Konya.
- Yokus. B., Ülker. D.Ü., 2012. Kanser Biyokimyası. ***Dicle Üniv Vet Fak Dergisi***: 1(2): 7-18.
- Yorulmaz, 2004. Ağız Kanserleri. <https://www.irfanyorulmaz.com/agiz-kanserleri>. Erişim Tarihi: 05.05.2018.
- Younessi, A., Sadeghi, A. A., 2015. Ameliorating Effect of Ginger on Plasma Gonadotropin Hormones and Testosterone Hormones of Male Rats Exposed to Cadmium Toxicity. ***Biological Forum – An International Journal***, 7 (1): 1064–1069.
- Yu, M.C., 1990. Diet and nasopharyngeal carcinoma. ***FEMS Microbiol Immunol***. 2(4):235-242.
- Zowczak, M., Iskra, M., Torlinski, L., Cofta, S., 2001. Analysis of serum copper and zinc concentration in cancer patients. ***Biol Trace Elem Res***, 82: 1-8.



## ÖZ GEÇMİŞ

1978 yılında Tunceli’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Malatya’da tamamladı. 1996 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümüne kayıt yaptırdı ve 2000 yılında mezun oldu. 2000-2008 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığına bağlı okullarda sınıf öğretmeni olarak çalıştı. 2008 yılından itibaren yine Milli Eğitim Bakanlığı’na bağlı çeşitli okullarda Biyoloji öğretmeni olarak çalıştı. Hâlen aynı görevine devam etmektedir. 2015 yılında ise Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya (Biyokimya) Anabilim Dalında Yüksek lisans öğrenimine başladı. Evli ve iki çocuk annesidir.



T.C  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 02/08/2018

Tez Başlığı / Konusu:

Dudak ve Oral Kavite Kanserlerinde Bazı Eser Element Ve Ağır Metal (Zn, Fe, Mn, Mg, Cu, Cd, Co ve Pb) Düzeylerinin Belirlenmesi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 76 (yetmiş altı) sayfalık kısmına ilişkin, 02/08/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin .intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 9 (dokuz) dur.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

02.08.2018

  
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Derya ÇAY DEMİR

Öğrenci No: 159102113

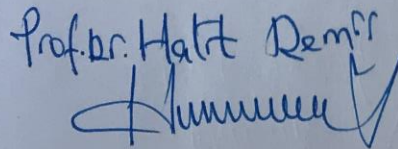
Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI  
UYGUNDUR

  
Prof. Dr. Hatice Demir

ENSTİTÜ ONAYI  
UYGUNDUR

  
Prof. Dr. Sıddık SENSÖY  
Enstitü Müdürü