

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI VE TEDAVİ ALMAMIŞ MEME KANSERİ  
HASTASI KADINLARIN SAÇ, TIRNAK VE SERUM  
ÖRNEKLERİNDE BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ BAZI  
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI  
ANALİZİ**

**Tezi Hazırlayan  
Derya ALTUN KILINÇ**

**Tezi Yöneten  
Yrd. Doç. Dr. Nalan ÖZDEMİR**

**Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**AĞUSTOS 2011  
KAYSERİ**

**T.C  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI VE TEDAVİ ALMAMIŞ MEME KANSERİ  
HASTASI KADINLARIN SAÇ, TIRNAK VE SERUM  
ÖRNEKLERİNDE BİYOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ BAZI  
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI  
ANALİZİ**

**Tezi Hazırlayan  
Derya ALTUN KILINÇ**

**Tezi Yöneten  
Yrd. Doç. Dr. Nalan ÖZDEMİR**

**Kimya Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından FBY-09-981 nolu proje ile desteklenmiştir.

**AĞUSTOS 2011  
KAYSERİ**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Derya ALTUN KILINÇ



Tarih: 15/05/2023



Derya Altun Kılınç

**YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI**

“Sağlıklı ve Tedavi Almamış Meme Kanseri Hastası Kadınların Saç, Tırnak ve Serum Örneklerinde Biyolojik Açıdan Önemli Bazı Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi” adlı yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Tezi Hazırlayan

Derya ALTUN KILINÇ



Danışman

Yrd. Doç.Dr. Nalan ÖZDEMİR



Kimya ABD Başkanı

Prof. Dr. Mustafa SOYLAK

Yrd. Doç. Dr. Nalan ÖZDEMİR danışmanlığında **Derya ALTUN KILINÇ** tarafından hazırlanan “**Sağlıklı ve Tedavi Almamış Meme Kanseri Hastası Kadınların Saç, Tırnak ve Serum Örneklerinde Biyolojik Açıdan Önemli Bazı Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

25/08/2011

**JÜRİ:**

Başkan : Yrd. Doç. Dr. Behzat ÇİMEN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ashhan KARATEPE

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nalan ÖZDEMİR

**ONAY:**

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulunun **13.10.9.2011** tarih ve **2011/32-07** sayılı kararı ile onaylanmıştır.

**Enstitü Müdürü**  
**Prof. Dr. Necmettin MARAŞLI**

## TEŞEKKÜR

“Sağlıklı ve Tedavi Almamış Meme Kanseri Hatası Kadınların Saç, Tırnak ve Serum Örneklerinde Biyolojik açıdan önemli Bazı Eser Element Düzeylerinin Karşılaştırmalı Analizi” konulu tez çalışmasının seçiminde, yürütülmesinde, sonuçlandırılmasında ve sonuçların değerlendirilmesinde maddi ve manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Nalan ÖZDEMİR’ e

Örneklerimin toplanmasında bana yardımcı olan sayın Doç. Dr. Oğuz Galip YILDIZ ve sayın Dr. Yasemin CİHAN ‘a teşekkür ederim.

**SAĞLIKLI VE TEDAVİ ALMAMIŞ MEME KANSERİ HASTASI  
KADINLARIN SAÇ, TIRNAK VE SERUM ÖRNEKLERİNDE BİYOLOJİK  
AÇIDAN ÖNEMLİ BAZI ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN  
KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ**

**Derya ALTUN KILINÇ**

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2011**

**Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nalan ÖZDEMİR**

**ÖZET**

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen malign hastalıktır. Meme kanserinin teşhisinde kullanılan teknikler (ultrasonografi, mamografi vb) özellikle hastalığın ilerlemiş safhalarında etkin olan tekniklerdir. Ancak hastalığın erken teşhisine ihtiyaç vardır. Bu nedenle meme kanserinin erken teşhis ve tedavisi için yeni stratejilerin benimsenmesine ve yeni biyolojik belirteçlerin tanımlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada; kontrol grubu (sağlıklı) ve tedavi almamış meme kanserli kadınların saç, tırnak ve serum örneklerinde biyolojik açıdan önemli bazı eser element düzeylerinin karşılaştırılmalı analizi ve bu karşılaştırma sonucu hastalıkla ilişkili eser element düzeyleri ve değişikliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Serum eser element düzeyi gün içinde bile değişirken, saç ve tırnaktaki eser element derişimi, insan organizması için uzun dönemli eser element durumu hakkında bilgi vermektedir. Bu amaçla kontrol grubu (n=30) ve meme kanserli grupta (n=26) aynı bireyden olmak üzere üç farklı dokuda biyolojik açıdan önemli bazı element derişimleri incelenmiştir. İncelenen elementler Fe (demir), Cu (bakır), Zn (çinko), Se (selenyum), Mn (mangan) ve Cr (krom) elementleridir. Yapılan analizlerde, saç örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında; meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr ve Cu düzeyleri anlamlı olarak yüksek (sırasıyla;  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ), Mn düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Zn, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Saçlarda Fe düzeyleri okunamamıştır. Serum örnekleri için kontrol ve hasta grupları

karşılaştırıldığında; meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p<0.001$ ), Cu ve Zn düzeyleri anlamlı olarak düşük (sırasıyla;  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ) bulunmuştur. Mn, Fe, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tırnak örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında; meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr, Mn ve Zn düzeyleri anlamlı olarak düşük (sırasıyla;  $p<0.05$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ), Cu düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. Fe düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Saç, tırnak, serum örneklerinde meme kanserli hastalar evrelerine göre (evre 1, evre 2 ve evre 3) karşılaştırıldığında; saç örneklerinde Cu düzeyleri, 1. evre ile 2. evre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak 1. evrede düşük, 2. evrede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). 2. evre ile 3. evre karşılaştırıldığında, serum örneklerinde Cr düzeyleri istatistiksel olarak 3. evrede yüksek, 2. evrede düşük ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. 1. evre ile 3. evre karşılaştırıldığında, Mn düzeyleri istatistiksel olarak 1. evrede yüksek, 3. evrede düşük bulunurken, 2. evre ile 3. evre karşılaştırıldığında, 3. evrede düşük, 2. evrede yüksek ( $p<0.05$ ) olduğu saptanmıştır. Tırnak örneklerinde Cr düzeyleri 1. evre ile 2. evre karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak 1. evrede yüksek, 2. Evrede düşük ve 2. evrede ile 3. evrede karşılaştırıldığında, 3. evrede yüksek, 2. evrede düşük bulunmuştur (sırasıyla;  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ).

Hastalık ilişkili eser element düzeylerinin karşılaştırılmalı analizi ile ilgili çalışmalar kapsamında, meme kanseri için biyomarker (biyobelirteç) olarak kullanılabilirliklerinin araştırılması daha ileri çalışmaların konusu olarak düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Eser Element, Meme Kanseri, ICP-MS



**A COMPERATIVE ANALYSIS OF SOME TRACE ELEMENT LEVELS  
WHICH HAVE BIOLOGICAL IMPORTANCE, IN HAIR, NAIL AND SERUM  
SAMPLES OF BREAST CANCER WOMEN WHO ARE HEALTHY AND  
TREATMENT-NAIVE**

**Derya ALTUN KILINÇ**

**Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences**

**M.Sc. Thesis, August 2011**

**Supervisor: Assistant Professor Doctor Nalan ÖZDEMİR**

**ABSTRACT**

Breast cancer is the commonest malign disease among women. Techniques (ultrasonography, mammography etc.) used in diagnosis of breast cancer are effective particularly in the late phases of the disease. However, this disease needs early diagnosis. Therefore, new strategies and biological markers are needed to achieve early diagnosis and treatment.

In the present study, comparative analysis of levels of some biologically important trace elements in hair, nail and serum samples of controls (healthy) and untreated women with breast cancer and determination of trace element levels and changes related with the disease were aimed.

While serum trace element level changes during the day, trace element concentrations in nail and hair give us information about long term trace element level for a human being. Therefore, some of the biologically important trace element concentrations were examined in three different tissues of the same individuals both in control group (n=30) and breast cancer group (n=26). Examined trace elements were Fe (iron), Cu (copper), Zn (zinc), Se (selenium), Mn (manganese) and Cr (chromium). It was found that Cr ( $p<0.05$ ) and Cu ( $p<0.001$ ) levels of breast cancer group were significantly higher and Mn ( $p<0.05$ ) levels were significantly lower than control group in hair samples. There was no statistically significant difference in Zn and Se levels between two groups. Fe levels in hair could not be read. Serum Cr ( $p<0.001$ ) levels were significantly higher while Cu ( $p<0.05$ ) and Zn ( $p<0.001$ ) levels were significantly

lower in breast cancer group compared with controls. Mn, Fe and Se levels were not significantly different. In breast cancer group, Cr ( $p<0.05$ ), Mn ( $p<0.001$ ), Zn ( $p<0.05$ ) levels were significantly lower and Cu ( $p<0.01$ ) levels were significantly higher than in control group. Differences in Fe levels were not statistically significant.

Hair, nail and serum samples of patients with breast cancer were compared according to the stages (stage 1, stage 2 and stage 3) of the disease and Cu levels in hair samples were significantly low in the stage 1 and high in the stage 2 ( $p<0.05$ ). Serum Cr levels were significantly high in the stage 3 and low in the stage 2 ( $p<0.01$ ). Mn levels were statistically high in the stage 1, low in the stage 3 ( $p<0.05$ ) while lower in stage 3 compared with stage 2 which was high ( $p<0.05$ ). Cr levels in nail samples in the stage 1 were significantly higher compared with stage 2 ( $p<0.05$ ) which was low and higher in the stage 3 compared with stage 2 ( $p<0.001$ ) which was also low.

In the scope of comparative analysis studies, trace element levels related to the disease as biomarkers of breast cancer are thought to be the subject of further studies.

**Key Words:** Trace Element, Breast Cancer, ICP-MS

## İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK .....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI .....	ii
KABUL ve ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMA VE SİMGELER .....	xi
TABLolar LİSTESİ .....	xii
<b>GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>

## 1.BÖLÜM GENEL BİLGİLER

<b>1.1. MEME KANSERİ.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.1. Meme kanserinin klinik evrelemesi.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.2. Epidemiyolojisi .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1.3. Belirti ve Semptomları.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.4. Patofizyolojisi.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.5. Etiyoloji .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Meme Fizyolojisi .....</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Eser Elementler .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.1. Kanser ve Eser Elementler .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.2. Demir.....</b>	<b>23</b>
<b>1.3.3. Bakır.....</b>	<b>24</b>
<b>1.3.4. Çinko .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3.5. Mangan .....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.6. Krom .....</b>	<b>29</b>
<b>1.3.7. Selenyum.....</b>	<b>29</b>
<b>1.4. SPSS(Statistical Package for Social Sciences) .....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.1. İstatistiksel Model .....</b>	<b>30</b>
<b>1.4.2. Parametrik ve Parametrik Olmayan Testler .....</b>	<b>31</b>

## 2.BÖLÜM YÖNTEMLER

2.1. Deneysel Yaklaşım.....	33
2.1.1. Saç Örneklerinin Hazırlanması.....	33
2.1.2. Tırnak Örneklerinin Hazırlanması.....	34
2.1.3. Serum Örneklerinin Hazırlanması.....	34

## 3.BÖLÜM BULGULAR

3.1. Saç Örnekleri Eser Element Düzeyleri.....	36
3.2. Serum Örnekleri Eser Element Düzeyleri.....	37
3.3. Tırnak Örnekleri Eser Element Düzeyleri.....	39

## 4.BÖLÜM TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

KAYNAKÇA .....	47
ÖZ GEÇMİŞ .....	61

**KISALTMA VE SİMGELER**

ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
ICP-MS :	İndüktif çiftlenmiş plazma kütle spektrofometre
ER :	Östrojen Reseptör
PR :	Progesteron Reseptör
HEGF :	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü
DİE :	Devlet İstatistik Enstitüsü
ppm :	Milyonda bir parça

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. AJCC'ye göre meme tümörlerinin TNM sınıflaması.....	10
Tablo 1.2. Meme kanserinde TNM evrelemesi.....	11
Tablo 1.3. Çinko ile bağlantılı bazı enzimler ve Çinko'nun rolü.....	27
Tablo 1.4. Ölçme düzeylerine uygun istatistik teknikler Blalock (1977).....	31
Tablo 3.1. Kontrol ve hasta gruplarının saç örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması .....	36
Tablo 3.2. Kanserli olguların saç örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 3.3. Kontrol ve hasta gruplarının serum örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması .....	38
Tablo 3.4. Kanserli olguların serum örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 3.5. Kontrol ve hasta gruplarının tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması .....	39
Tablo 3.6. Kanserli olguların tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması.....	40

## GİRİŞ

Kanser insan hücrelerinin pek çok formda fiziksel ve fizyolojik işlevini bozan, hastanın yaşam kalitesine zarar veren bir hastalıktır ve son yıllarda üzerinde en çok tartışılan ve araştırma yapılan konulardan biridir. Meme kanseri bir veya her iki memede gelişen, yaşamı tehdit eden tümördür [1]. Radyasyon, virüsler ve kimyasal maddeler gibi çevresel karsinojenlerin birincil etken olarak önemli olmakla birlikte, çok sayıda ikincil faktörler de oluşumu ve tümör gelişiminde önemli rol oynar [1].

Meme kanseri son yıllarda gerek tanı olanaklarındaki artış ve gerekse tedavi başarısının yükselmesi nedeniyle toplumsal sağlık sorunları arasında özel bir önem kazanmıştır. Kuzey Amerika ve birçok Avrupa ülkesinde son 25 yıl içinde meme kanseri ölüm oranları, mamografi ile teşhis ve daha iyi tedavi sonucu büyük ölçüde azalmaktadır [2-5].

Meme kanseri; gerek batı gerekse kuzey Amerika ülkelerinde en sık görülen kanserlerden birisi olup, tüm kanserlerin %12'sini, tüm kanser ölümlerinin %10'unu ve kadınlar arasındaki kanser ölümlerinin de % 20-25'ini oluşturur. Dünya genelinde ele alındığında yıllık yeni olgu sayısı 500 ila 700 bin arasındadır [6]. Türkiye'de kadınlarında en sık görülen kanser türü % 26,58 oran ve 5634 olgu sayısı ile yine meme kanseridir [7].

Meme kanserine yakalanma riskini azaltmak için en uygun stratejiler, sağlıklı bir vücut ağırlığı, fiziksel aktivitenin artırılması ve alkol alımını en aza indirmektir [8].

Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır [9]. Meme kanseri 25 yaş altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür [10].

Ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde, dünya kanser veri tabanı 2008 tahminlerine dayanarak, yaklaşık 12,7 milyon kanser vakasının ve 7,6 milyon kanser ölümlerinin meydana geldiği tahmin edilmektedir; yani bu olguların % 56'sı vaka ve % 64'ü ölümlerle sonuçlanmıştır [11].

Meme kanseri hormonal bir hastalıktır. Hücresel veya subselüler seviyede eser elementler, farklı mekanizmalar izlerler. Meme kanseri eser elementler ve etiyolojisi arasında olası bir ilişki beklenebilir [1].

Eser elementler, normal metabolizma ve yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için insan vücudunda belirli bir miktar bulunması gereken anorganik maddelerdir [1]. Eser elementler, mikro besin grubuna dahildir ve biyolojik süreçte rol oynarlar. Araştırmalar sonucunda eser elementler ile birçok kanser türleri arasında belirli ilişkilerin olduğu ortaya konmuştur. Kanserli hastaların dokularında bulunan eser element düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre oldukça farklı olması nedeniyle; bu elementlerin kanser oluşum aşamalarında direkt veya dolaylı olarak etkili olduğu düşünülmektedir [12]. Ancak başta ağır metaller olmak üzere eser elementlerin meme kanserindeki rolü henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Gelecekte, dokularda depolanan eser elementlerin insan sağlığı üzerindeki rolleri hakkında daha fazla bilgi elde edileceği ve bunların başta kanser olmak üzere birçok hastalıkların teşhisinde biyolojik belirleyiciler (biyobelirteç) olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [12].

Eser element konsantrasyonları biyolojik olarak insan örneklerinde çok önemli hale gelmiştir. Saç, tırnak, serum gibi insan örneklerinde eser element düzeyleri birçok hastalığın tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Meslek hastalıkları, zehirlenmeler ve çevresel hastalıklarında insan biyolojik örneklerinin eser element analiz sonuçları kullanılarak karakterize edilip tanı konabilmektedir. Eser elementlerin yokluğunda vücut fizyolojisinde ciddi sorunlar oluşmaktadır. Bu nedenle vücutta bazı dokularda eser element konsantrasyonu düzenli olarak kontrol edilmesi önemlidir [13].

Tez kapsamında değerlendirilen örnekler, sağlıklı (kontrol) ve tedavi almamış hastalıklı grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aynı kişiden olmak üzere saç, tırnak



ve serum örneklerinin bir kısmı Erciyes Üniversitesi Mehmet Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesinden diğer bir kısmı ise Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinden temin edilmiştir. Herhangi bir ilaç etkileşiminin engellenmesi amacıyla özellikle daha önce herhangi bir tedavi almamış hastalar seçilmiştir. Çalışmamızda 26 birey hastalıklı grubu oluştururken, kontrol grubunu ise 30 birey oluşturmaktadır. Saç, tırnak ve serum örnekleri biyolojik örnek alma kriterlerine uygun olarak alındıktan sonra berghof sistemine göre çözünürleştirilmiş ve daha sonra ICP-MS cihazında okunmuştur. Bulgular SPSS-13.0 versiyon istatistik programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Yapılan analizlerde; saç örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,05$ ), Mn düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0,05$ ), Cu düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur. Zn, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Saçlarda Fe düzeyleri ise okunamamıştır. Serum örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,001$ ), Cu düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0,05$ ), Zn düzeyleri ise anlamlı olarak düşük ( $p < 0,001$ ) bulunmuştur. Mn, Fe, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tırnak örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0,05$ ), Mn düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p < 0,001$ ), Cu düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,01$ ), Zn düzeyleri ise anlamlı olarak düşük ( $p < 0,05$ ) bulunmuştur. Fe düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Saç, tırnak ve serum örneklerinde meme kanserli hastalar evrelerine göre (evre 1, evre 2 ve evre 3) karşılaştırıldığında; saç örneklerinde 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1. evrede Cu düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) düşük bulunmuştur. Serum örneklerinde 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak ( $p < 0,01$ ) yüksek bulunmuştur. 1.evre ile 3. evre karşılaştırıldığında 1.evrede Mn düzeyi 3.evreye göre anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) yüksek, 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 2. evrede Mn düzeyi 2. evreye göre anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) yüksek

bulunmuştur. Tırnak örneklerinde 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ), 2.evre ve 3. evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,001$ ) bulunmuştur.

## 1. BÖLÜM

### GENEL BİLGİLER

#### 1.1. MEME KANSERİ

İnsidansı ve etkisiyle dünya ekonomisini oldukça yüksek bir oranda etkileyen kanser son yıllarda en büyük sorunlardan biri haline gelmiştir. Pek çok çeşidiyle hayati tehdit unsuru olan bu hastalık insan hücrelerinin sadece fiziksel fonksiyonunu değil aynı zamanda kişinin hayat standardını da önemli ölçüde etkilemekte ve insan ömrünün daha kısa olmasına sebep olmaktadır.

Tüm yaşamları boyunca; her 2 kadından biri herhangi bir meme hastalığı için doktora başvurmakta; her 4 kadından birine meme biyopsisi yapılmakta ve her 9 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Çeşitli ülkelerde görülme insidansları arasında 4–5 kat farklılık izlense de dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen ve ölüm oranı en fazla olan kanser türlerinden biridir. Meme kanseri meme dokusu hücrelerinin kontrolsüz olarak büyüyüp, çoğalmasındır ve meme hücrelerinin büyümesinden ve sağlıklı kalmasından görevli olan büyüme faktörü genlerindeki mutasyonlar, anormal değişimler sonucu ortaya çıkmaktadır. Meme kanseri genelde süt bezlerinde veya sütün, süt bezinden meme uçlarına taşıyan kanalda ortaya çıkmaya başlar. Kanserli hücreler, sağlıklı meme dokusundan yayılarak koltuk altından lenf bezlerine ulaşarak buradan bütün vücuda yayılabilir.

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen ve ölüm oranı en fazla olan kanser türlerinden biridir [14-16]. Amerika Birleşik Devletlerinden örnek verilecek olursa, ABD’de 2004 yılında 200.000 kadında meme kanseri teşhis edilmiştir [14, 16], yine ABD de yılda ortalama 40.000 kadın meme kanseri sebebiyle ölmektedir [16]. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır [17].

Gelişmiş ülkelerde ise yine kadınlar arasında sık görülen bir kanser olup, yaşam boyu oluşma riski 1/12 – 1/20 arasında değişmektedir [18]. Nadir de olsa erkeklerde de görülen meme kanserinin erkek-kadın oranı yaklaşık 1/100'dür [19].

Meme kanseri, Devlet İstatistik Enstitüsü'nün (DİE) 2003 yılı verilerine göre ülkemizde en sık görülen kanserler sıralamasında % 11,80 oran ve 5828 olgu sayısı ile ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemiz kadınlarında en sık görülen kanser türü % 26,58 oran ve 5634 olgu sayısı ile yine meme kanseridir. Ülkemizde 2003 yılı meme kanseri olgu sayısı, 1995 yılına ait meme kanseri olgu sayısının iki katından fazladır. Meme kanserinin ülkemizdeki yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise hastalık her yaş grubunda görülse de en fazla 44-49 yaşları arasında görülmektedir [20]. Sağlık Bakanlığı'nın 1996 yılı verilerine göre kadınlar arasında meme kanseri görülme sıklığı yüz binde 12,07 olarak bildirilmiştir [21]. Amerika'da görülme sıklığı ülkemizdeki orana benzer biçimde %26'dır ve bayanlarda görülen kanser nedeniyle ölümlerde %15 oranla ikinci sırada yer almaktadır [22].

Dünyada kadınlarda meme kanseri, deri kanserinden sonra en sık olarak tanı konulan kanser türüdür ve kanser nedeniyle oluşan ölümler içerisinde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır [23].

Meme kanserinde en iyi tanımlanmış olan risk faktörlerinin başında yaş gelmektedir. Meme kanseri insidansı 30 yaşına kadar oldukça düşükken (<25/100.000), sonrasında 80 yaşına kadar lineer bir artış gösterir ve 80 yaşında 500/100.000'lere kadar çıkar. 65 yaşın üstündeki kadınlarda, 65 yaşın altındaki kadınlarla kıyaslandığında meme kanseri için görece risk 5,8 kat daha fazladır [24]. Türkiye'de de yine benzer sonuçlar bildirilmiş ve meme kanserli vakaların sadece %5'i 35 yaş altında görüldüğü belirtilmiştir [25].

Meme kanseri sonrası 5 yıllık yaşam süresi Amerika'da %89 ve Avrupa'da %76 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha düşüktür. Ulusal kanser enstitüsü verilerine göre 2004 yılında dünyada meme kanseri hikayesi olan 2,4 milyon kadın yaşamaktadır ve çoğu iyileşmiş, kanserden kurtulmuş durumdadır. Dünya çapında kadınlarda

görülen kanser nedeniyle ölüm sıralamasında meme kanseri ilk sırada bulunmaktadır [26].

Amerikalı bir kadında doğumundan, 39 yaşına kadar meme kanseri gelişme olasılığı %0,48; 40-59 yaş arası, %3,86; 60-69 yaş arası, %3,51 ve 70 yaşından sonra %6,95'dir. Tüm yaşamı boyunca ise bu olasılık %12,28'dir [27].

Bir ya da iki memede oluşan meme kanseri potansiyel hayati tehlike oluşturan bir tümördür. Tek meme de meydana gelen pek çok tümör kanserli olmayan iyi huylu tümörlerdir. İyi huylu tümörler her ne kadar büyük olsalar da, kontrolsüz bir şekilde büyüyüp yayılmazlar ve hayati tehdit unsuru değildir. Meme kanserinin oluşumu ile ilgili pek çok risk faktörü vardır. Bunlar arasında, yaşam şekli, genetik, meslek, beslenme ve diğer faktörlere kadar çeşitlilik gösteren risklerdir. Ancak meme kanserinde cinsiyet, yaş, genetik risk faktörü, aile geçmişi, kişisel geçmiş, anormal meme biopsisi, meme radyasyonu ve adet dönemleri gibi pek çok risk faktörünün olduğu rapor edilmiştir. Kronik alkol tüketimi de ağız içi boşluğu, yutak, gırtlak, yemek borusu, meme, karaciğer, yumurtalık, kolon, kalın bağırsak, mide ve pankreas gibi pek çok organda kanser risk faktörlerinin artmasına sebep olduğu rapor edilmiştir. Bütün çalışmalarda, özellikle bayanlarda menopoz dönemi sonrasında obezitenin meme kanserinde risk faktörü olduğu bulunmuştur. Yumurtalıklar östrojen hormonlarının çoğunu üretse de, yağ dokusu az miktarda östrojen üretmektedir, böylece daha fazla yağ dokusuna sahip olmak östrojen seviyelerini artırır ve meme kanserinin oluşumunu sağlar. Melatonin üretimi psikolojik olarak en üst seviyede olduğunda akşam yapay ışıklandırmaya maruz kalmak, melatonin seviyesini birden bire düşürür ve bunun da kanser riskini artırdığı da kanıtlanmıştır. Meme kanseri riskinin artışında akşamları meslekle ilgili ışığa maruz kalmadan kaynaklanan melatonin eksikliğinin de sebep olduğu sonucuna varılmıştır [1].

Meme kanserinin teşhisi klinik ve patolojik parametreler (tümör çapı, lenf nod durumu, metastaz olup olmadığı) kullanılarak yapılmaktadır [15, 16, 28]. Meme kanseri teşhisinde çok geniş çaplı kullanılan mamografi, ilerlemiş lezyonların görüntülenmesinde çok etkin bir yöntem olmakla birlikte erken teşhis için yetersizdir. Son dönemde yeni bazı tahmin faktörleri de, Östrojen Reseptör (ER), Progesteron

Reseptör (PR), İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEGF) gibi, prediktif faktörler olarak kullanılmaktadır [16]. Geçtiğimiz birkaç yıl, temel araştırmalardaki gelişmeler meme kanserinin moleküler biyolojisinin ve davranışının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Meme kanserinin teşhis ve tedavisi ile ilgili her geçen gün yeni yöntemler ve teknikler geliştirilmektedir. Ancak yinede çok fazla sayıda meme kanseri teşhisinde geç kalınmaktadır [16]. Bunun sebebi büyük oranda bu hastalığın spesifik belirteçlerinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Mamografi ve ultrasonografi, meme kanseri taraması ve tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Buna karşın her iki yöntemde de benign ve malign lezyonlar benzer görünümde olabilmekte ve bu da gereksiz ve fazla sayıda negatif biyopsi alınmasına sebep olmaktadır. Meme kanseri teşhisinde özellikle ilerlemiş safhadaki lezyonların görüntülenmesinde çok geniş çaplı kullanılan mamografi erken teşhis için yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda tecrübe gerektiren mamogramları okuma ve değerlendirme işlemini hastalığın tümör oluşuktan sonra en kısa zamanda teşhisi için daha büyük hastanelerde deneyimli doktorların yapması gerekmektedir. Bu da her zaman mümkün olamamaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğunun tedavisi cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi, hormonoterapi ve radyasyon tedavisinin kombinasyonu ile yapılmaktadır [14] ki oldukça pahalı ve hastalar için zahmetli tedavilerdir. Bu nedenle yeni teşhis ve tedavi yöntemlerine hala ihtiyaç vardır. Meme kanserinin teşhisinde kullanılan bu yeni tekniklerin hepsinde ortak amaç, hastalığın erken teşhisine yardımcı bir biyomarker (biyobelirteç) bulabilmektir.

Şimdiye kadar, meme kanseri ile ilgili yetersiz teşhis büyük oranda bu hastalığın spesifik biyomarkerlerinin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır [17]. Bilinen hastalıkların çok az bir kısmı (% 2'si) monogeniktir. Geri kalan % 98'i ise poligeniktir, yani çoklu genden ve bunların ifadenmesindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır [29]. Meme kanseri de poligenik bir kanserdir. Dolayısıyla bu hastalığın ortaya çıkışı pek çok genden ve bunların ifadenmesindeki hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle kullanışlı patojenik markerların (biyobelirteç) tanımlanmasına büyük bir ihtiyaç ve ilgi vardır [17]. Yeni biyomarkerların (biyobelirteç) bulunması hem

hastalığın daha erken safhada teşhisinde hem de tedavisinin tayininde yardımcı olacaktır.

Meme kanseri riskinin belirlenmesinde kullanılan iki model bulunmaktadır. Bu iki model hem araştırmada hem de danışmanlık yapmada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar Claus modeli ve Gail modelidir [30]. Her iki modelinde sınırlamaları vardır ve saptanan risk aynı kişi için modele göre farklılık gösterebilmektedir. Ancak kişisel risk saptanmasında günümüzde geçerli olan modeller bunlardır.

Claus modeli, ailevi meme kanseri öyküsü olan kadınların meme kanseri olma olasılığını belirler ve kalıtsal riski yüksek penetrasyon özellikli nadir bir otozomal dominant mutasyona bağlar. Risk tahmini, kadının şimdiki yaşı, meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akrabalarının sayısı ve bu kişilerde meme kanserinin başlama yaşı dikkate alınarak yapılır. Bu modelde diğer risk faktörleri dikkate alınmadığından tahminde yanılgılar olması söz konusudur [31].

Gail modelinde ise genetik olmayan saptanmış bazı risk faktörleri ile birlikte aile öyküsü özelliklerinin bazıları da dikkate alınır. Kadının şimdiki yaşı, menarş yaşı, ilk doğumunu yaptığı yaş, önceki meme biyopsilerinin sayısı, atipik hiperplazinin varlığı ve meme kanseri olan birinci derece akrabaların sayısı risk tahmini için kullanılan ölçütlerdir. Bu modelde ikinci derece akrabalar ve baba tarafından akrabalar ve meme kanseri olan akrabalarda kanserin başlama yaşı gibi özellikler dikkate alınmadığından hatalar oluşabilir. Düzenli olarak mamografi taramasına tabi tutulan kadınlarda Gail modeli meme kanseri riskinin saptanmasında güvenilir olarak kullanılabilir. Ancak düzenli olarak mamografi yapılmayan kadınlarda bu model meme kanseri oluşması riskini daha yüksek olarak tahmin ederek yanılgılara neden olmaktadır [32,33].

### **1.1.1. Meme kanserinin klinik evrelemesi**

Meme kanserli hastalar hekime başvurduklarında hastalıklarının yayılmaları bakımından birbirlerinden farklılık gösterir. Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Böylece gerek tedavi planının yapılmasında gerek prognoz tayininde ve gerekse tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada en güvenilir yoldur. Evreleme ya radyolojinin de eşlik

edebileceği klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatla çıkarılan dokuların histolojik-histopatolojik durumlarına göre (patolojik evreleme) yapılır.

Günümüzde, hemen her merkezde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC' nin (American Joint Commitee on Cancer) biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, aksiller lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir [34].

AJCC' ye göre meme tümörlerinin TNM sınıflaması Tablo 1' de, TNM'ye göre evreleme sistemi Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. AJCC'ye göre meme tümörlerinin TNM sınıflaması

<p><b>Primer tümör (T*)</b></p> <p>Tx Primer tümör değerlendirilemiyor</p> <p>T0 Primer tümör bulgusu yok</p> <p>Tis Intraduktal karsinoma, lobüler karsinoma in situ veya meme başının tümör içermeyen Paget** hastalığı</p> <p>T1 Tümör çapı 2 cm veya daha küçük</p> <p>T1a Tümör çapı 0,5 cm veya daha küçük</p> <p>T1b Tümör çapı 0,5 cm' den büyük fakat 1 cm' den küçük</p> <p>T1c Tümör çapı 1 cm' den büyük fakat 2 cm' den küçük</p> <p>T2 Tümör çapı 2 cm' den büyük fakat 5 cm' den küçük</p> <p>T3 Tümör çapı 5 cm' den büyük</p> <p>T4 Tümörün çapı ne olursa olsun deri ya da toraks duvarı invazyonu</p> <p>T4a Toraks duvarı invazyonu***</p> <p>T4b Meme derisinde ödem (Peau d'orange dahil), ülserasyon veya aynı memede satellit cilt nodülleri</p> <p>T4c T4a+T4b</p> <p>T4d İnflamatuar karsinom</p> <p><b>Bölgesel lenf bezleri (N)</b></p> <p>Nx Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor</p> <p>No Bölgesel lenf bezi metastazı yoktur</p> <p>N1 Mobil, ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz</p>
--



N2 Birbirine ya da diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz

N3 Ipsilateral internal mamarial nod (lar) a metastaz

**Uzak metastaz (M)**

Mx Uzak metastazın varlığı değerlendirilemiyor

Mo Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz [ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) na metastaz dahil] var.

\* T ölçümünde tümörün en büyük çapı göz önüne alınır.

\*\* Paget hastalığı, tümörün büyüklüğüne göre sınıflandırılan bir tümörle birlikte dir.

\*\*\* Toraks duvarı; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir ama pektoral kası içermez.

Tablo 1.2. Meme kanserinde TNM evrelemesi

<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1</b>	T1	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Evre 2B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T0-3	N2	M0
	T3	N1-2	M0
<b>Evre 3B</b>	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>Evre 4</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Evre 0:** En erken evre budur. Karsinoma in situ adı da verilir. Sadece hücre içinde kansere bağlı değişiklikler vardır ve bu değişiklikler hücre dışına çıkmamıştır.

Meme kanserlerinin %15-20'si bu evrede teşhis edilir. Bu evrede teşhis ancak mamografi ile konulur. Çünkü henüz ele gelen herhangi bir şişlik yoktur.

İki alt grubu vardır.

a) Duktal karsinoma insitu (DAIS). İntraduktal karsinom da denilir. Süt kanallarındaki erken evreli kanserdir.

Bu hastaların %25'inde önlerindeki 25 yıl içerisinde iki memesinden birinde iki evredeki meme kanseri gelişme ihtimali vardır.

b) Lobüler karsinoma in situ (LCIS): Süt bezlerinde gelişen türdür. Aslında kanser değildir. Yani kanser kabul edilmez.

**Evre 1:** Memedeki kanser odağı 2cm'nin altındadır ve meme dışına herhangi bir yayılma yoktur.

**Evre 2:** Aşağıdaki üç durumdan herhangi biri Evre 2 meme kanserini gösterir.

1- Memedeki kanser 2cm'nin altında ama koltukaltındaki lenf bezlerine kanser yayılması vardır.

2- Memedeki kanser 2-5cm arasındadır ve koltukaltındaki lenf bezlerine kanser yayılması olabilirde olmayabilirde.

3- Memedeki kanser 5cm'den daha büyüktür ama koltukaltı lenf bezlerine kanser yayılması yoktur.

**Evre 3:** Aşağıdaki dört durumdan herhangi biri Evre 3 meme kanserini gösterir.

1- Memedeki kanser odağı 5cm'den küçük ama koltukaltındaki lenf bezlerinde kanser yayılması ve bu lenf bezleri birbirlerine veya çevre dokulara yapışık. Yani hareket ettirilemeyen lenf bezleri var.

2- Memedeki kanser odağı 5cm'den büyük ve koltukaltındaki lenf bezlerinde kanser yayılması var.

3- Memedeki kanser odağının yanı sıra kanser deriye veya göğüs duvarına yayılmıştır. Göğüs duvarı denilince kaburgalar, kaburga arası adaleler ve dişli (serratus) adalelere yayılma anlatılmak istenmektedir. Göğüs (pektoral) adaleler göğüs duvarı olarak kabul edilmez.

4- Memedeki kanser odağı yanı sıra kanser göğüs duvarı iç yüzündeki lenf bezlerine (mammaria interna) yayılmıştır.

**Evre 4:** Kanser vücudun diğer organlarına yayılmıştır (uzak organ tutulması). Kemikler, akciğer, karaciğer ve beyin en sık yayıldığı organlardır [34].

### 1.1.2. Epidemiyolojisi

Seneler boyunca birçok meme kanseri risk faktörü ortaya atılmış fakat çoğu elenmiş veya çok küçük etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Yeni meme kanseri tanısı konulmuş kadınların %75' in de bilinen bir risk faktörü tanımlanamamıştır. Yaş en önemli faktör olarak görülmektedir.

Majör Faktörler;

- Yaş,
- Ailedeki meme kanseri hikayesi,
- İyi huylu Meme Hastalıkları,

Proliferatif Değişikler

Atipikal Hiperplazi

- İç salgı Faktörleri

Erken Menarş

Geç Menapoz

İlk gebeliğin geç yaşta olması

Uzun süreli menstrasyon

Nullipati ( hiç gebelik olmaması)

- Eksojen Hormonlar

Oral Kontraseptifler

Östrojen Terapisi

Meme kanseri erkeklerde de oluşabilmektedir ama %99'u kadınlarda bulunmaktadır. Yaş insidansı eğrisi yaklaşık 50 yaş civarında bir plato yapmaktadır ve kadınlar menopoza girdikten sonra ani bir yükseliş göstermektedir. Bu yaşta meme kanseri riskinin bu kadar yüksek olmasının nedeni menopoz sonrası bir yaş olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Menopoz ile kadın vücudunun en önemli östrojen

kaynağı olan yumurtalıkların işlevini yitirir ve vücutta östrojen hormonu seviyesi düşmektir. Yinede istisnalar vardır, mesela Japon kadınlar. 30 yaşında bir kadının meme kanseri olma riski 60 yaşında bir kadının meme kanseri olma riskinden %7 fazladır fakat 35 yaş ile birlikte bu oranlar değişmeye başlamaktadır ve bu yaşta meme kanseri olma riski, 60 yaşında bir kadının kanser olma riski oranı %20 dir. Günümüzde 9 veya 8 kadında birinin meme kanseri olma riski taşıdığı kabul edilmektedir. Bu rakamlar korkutucu görünse de kadınlar, menopoza girmiş bile olsalar, bir yılda meme kanseri oluşma riski azdır. Mesela 60 yaşında bir kadının meme kanseri olma oranı 420 de 1 iken, 80 yaşında ki bir kadında bu oran 290'a 1'dir.

Maternal veya paternal olarak ailesinde meme kanseri hikayesi olan kişilerde meme kanseri riski çok daha yüksektir. Eğer anne, kız kardeş veya kız çocuk gibi birinci derece akrabalarda meme kanseri hikayesi varsa bu risk daha da artış gösterir. Annede veya kız kardeşte meme kanseri var ise bu risk iki kat daha artar. Bu da genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir ( BRCA1 ve BRCA2 geni).

Endojen hormonal ve üreme faktörleri de meme kanseri riskini yükseltmektedir. Bir kadın ne kadar genç menarşa girerse meme kanseri riski o kadar artar. Bir kadın ne kadar geç menapoza girerse meme kanseri riski o kadar artar. Ayrıca ilk gebelik yaşı da önemli bir risk faktörüdür. 19 yaşından önce gebe kalan kadınlarda, hiç gebe kalmamış kadınlara göre %50'ye kadar daha az risk taşımaktadır. Laktasyon ve emzirmek ise meme kanserinden koruyucu rol oynamaktadır [35,36].

### **1.1.3. Belirti ve Semptomları**

Meme kanserinin başlıca belirtisi; meme dokusunda olağan dışı bir kitlenin hissedilmesidir. Ayrıca mamografi ile de tespit edilebilmektedir. Kitle oluşumunun dışında; memenin boyutunun veya şeklindeki değişimler, derideki renk değişimleri, meme ucu inversiyonları da belirti olabilir. Ağrı; kesin bir semptom değildir, başka meme hastalıklarının da işareti olabilir [37,38].

Ayrıca memedeki Paget hastalığı, deride renk değişikliği ve bir takım meme kanseri benzeri belirtiler seyreder ve Paget tanısı konmuş kadınların yaklaşık yarısında meme dokusunda kitle tespit edilmiştir.

#### **1.1.4. Patofizyolojisi**

DNA'da meydana gelen genetik mutasyonlar ki bunlar östrojene maruz kalma, viral transformasyonlar veya radyasyona maruz kalmak yüzünden olabilmektedir. İmmün sistemin çökmesi meme kanserine yol açabilmektedir çünkü immün sistemin kanserli hücreleri yok ettiği gibi bir teori vardır. Stromal ve epitel hücreleri interaksiyonundaki anormal büyüme faktörü sinyalleşmesi malign hücre büyümesini kolaylaştırabilir. Ayrıca kanserli hücreler dolaşım sistemine geçerek vücudun çeşitli yerlerine taşınabilirler. BRCA1, BRCA2 gibi DNA tamir genlerinde olan kalıtsal bozukluklar, kalıtsal meme kanserinin %95'inde tanımlanmıştır [36].

#### **1.1.5. Etiyoloji**

Çoğu olguda meme kanserinin etiyolojisi bilinmez, ancak pek çok predispozan faktörleri sürülmüştür. Birçok risk faktörü ile ilişkili olan meme kanserinin, risk faktörlerinin azalmasına ve artmasına göre, görülme sıklığı da farklılık göstermektedir.

Meme kanserine yakalanmada etkili olan risk faktörleri incelendiğinde ileri yaşa sahip olmanın önemli bir risk faktörü olarak ele alındığı görülmektedir. Meme kanseri tanısı konan kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda, %70'inin yaşının 50 yaş ve üzerinde olduğu ifade edilmekte ve yaşı 50 yaş ve üzerinde olan kadınların meme kanseri görülme sıklığının, yaşı 50 yaşın altında olan kadınlara nazaran 4 kat daha fazla olduğunun altı çizilmektedir [39]. İlk çocuğunu 30 yaşından sonra doğuran kadınlarda meme kanseri görülme oranı 20 yaşından önce doğuranlara göre 2 kat daha fazladır [40].

Oral kontraseptiflerin kullanım yaşı ve süresine bağlı olarak meme riskini küçük oranda arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilirken bazılarında aksi bulunmuştur. Oral kontraseptiflerin meme kanserleri ile ilişkisi tam açıklığa kavuşmamıştır [41]. Genel

olarak; ailesinde meme kanseri olanlarda ve benign meme hastalıkları bulunanlarda 35 yaşın altında uzun süreli (8 yıldan çok) oral kontraseptif kullanımı önerilmemektedir.

Aile bireyleri arasında meme kanserine yakalanmış kimse bulunmasının, kadınların meme kanserine yakalanma olasılığını yükselttiği ifade edilmektedir. Özellikle kız kardeşi veya annesi meme kanserine yakalanan bir kadının, meme kanserine yakalanma riski, diğer kadınlara göre 2 ila 5 kat oranında daha fazladır [39].

Yüksek alkol bağımlılığı da meme kanseri artırır. Sigara ile meme kanseri arasında ilgi kurulamamıştır. Hayvansal yağlardan zengin diyet meme kanseri gelişimini provoke edebilmektedir [42].

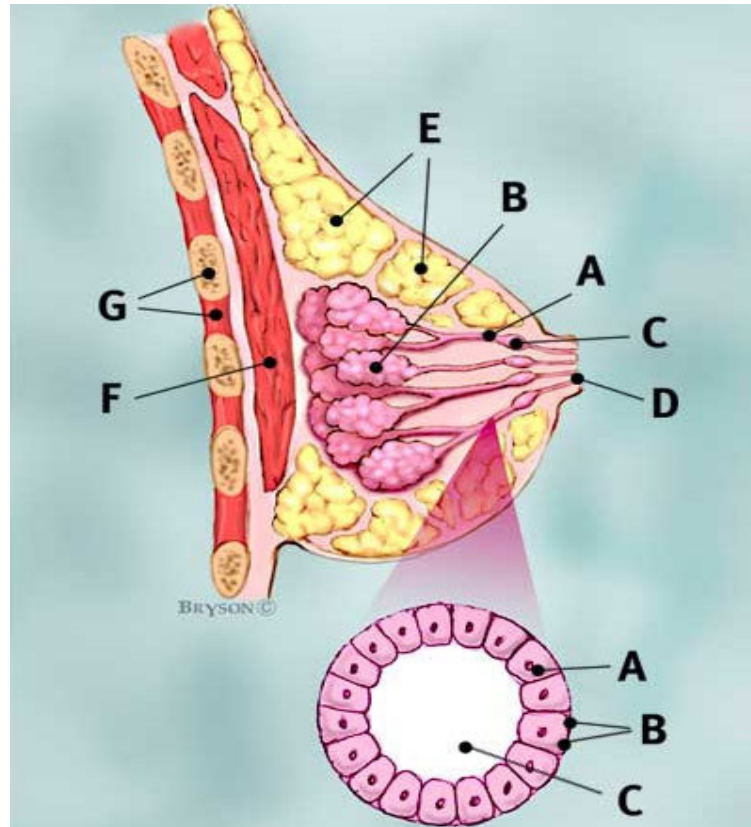
Deneysel çalışmalar kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiştir. Postmenapozal meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada dolanımda lipid peroksidlerinin arttığı, antioksidan sistemde fonksiyon gören E ve C vitaminleri ile selenyum düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir [43,44].

## **1.2. Meme Fizyolojisi**

Üreme sisteminin bir parçası olan meme, yeni doğanların beslenme ve büyümeleri için süt üretim ve sekresyon fonksiyonuna sahiptir. Göğüs duvarında pektoral kaslara Cooper ligamentleri ile tutunmuş, yağ, bez ve fibröz dokudan oluşmuştur. Normal meme dokusunun %80-85'i üretkenlik yılları boyunca yağdır. Bu yağ dokusu memeye yumuşaklık ve biçim verir. Meme bezleri modifiye olmuş ter bezleridir. Her bez bileşik tübüloalveoler tipte 15-25 lobdan oluşmuştur. Her lob pek çok sayıda daha küçük lob (lobül) içerir. Lobüller de sekretuar özellikte olan alveollerini içerir. Gebe ya da laktasyon döneminde olmayan bir kadında alveoller küçüktür. Gebelik döneminde alveoller genişler, laktasyon sırasında süt bileşimini oluşturan protein ve lipid gibi maddeleri sekrete eder. Hormonal değişime yanıt veren, meme dokusunun büyüme ve gelişimini sağlayan bu sekretuar bölümlerdir. Her bir lob bağ dokusu ile ve daha fazla yağ dokusu ile birbirinden ayrılmıştır. Loblar kendi süt boşaltım kanalına (laktiferöz kanal) sahip gerçek birer bezdir. Bu kanallar özel hormonlarla stimüle edildiğinde süt üretebilen bezlerden meme başına sütün transferini sağlarlar. Kanallar 2 - 4,5 cm

uzunlukta olup meme başında, bağımsız olarak 15-20 açılma yerine sahiptir (Şekil 1.1.). Alveollerin etrafında, interlobüler kanalların dışında miyoepitelyal hücrelerin kasılması sütün laktiferöz kanallar içine enjeksiyonunu sağlar [45].

Meme gelişimi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur [46,47].



Şekil 1.1. Meme anatomisi [36].

- A. Süt kanalı
- B. Süt Bezi
- C. Kanalın sütü muhafaza etmek için genişlediği bölge
- D. Meme ucu
- E. Yağ dokusu
- F. Pektoralis Majör Kası
- G. Göğüs Kafesi

- A. Normal süt kanalı hücreleri
- B. Membran
- C. Kanal Merkezi

### 1.3. Eser Elementler

Genellikle mg/L veya µg/L ile ifade edilen % 0,01'den daha düşük derişimlere eser derişim denir. Bu derişimlerde bulunan elementlere eser elementler denir. Eser elementler düşük derişimler de bile birçok alanda önemli bir role sahiptir [48]. Canlı organizmalarda eser elementlerin fonksiyonları çok yönlüdür. Bir kısmı enzimlerin yapısında bulunur ve enzimlerin katalitik aktivasyonları için şarttır. Bir kısmı ise hormonların ve vitaminlerin yapı taşıdır. Ayrıca organizmada gerçekleşen yükseltgenme indirgenme olaylarında, protein ve nükleik asitlerin kararlılığında önemli rollere sahiptir.

Bu nedenle bazı eser elementler organizmanın sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürebilmesi için şarttır. Eser elementlerin organizmanın yaşamını sürdürmesi için belli oranlarda vücuda alınması gerekir. Ancak bununla birlikte civa (Hg), arsenik (As), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), antimon (Sb) gibi bazı eser elementler insan vücuduna çok düşük miktarlarda bile toksik etki yaparlar. Demir (Fe), mangan (Mn), krom (Cr), bakır (Cu), kobalt (Co), molibden (Mo), selenyum (Se) ve vanadyum (V) gibi bazı elementler ise canlı organizmada belli miktarlarda bulunması gereken temel elementlerdir.

Eser elementlerin yükseltgenme basamağındaki değişme, onun biyolojik etkinliği ve toksikliği üzerinde çok büyük bir öneme sahip olabilir. Örneğin As (III), As (V)'ten daha fazla toksiktir. Ayrıca bazı metallerin de yüksek değerlikli formları daha toksiktir. Örneğin Cr(VI), Cr(III)'ten daha toksiktir. Bu yüzden, buldukları ortamda elementlerin kimyasal yapıları kadar onların yükseltgenme basamaklarının tayini de önemlidir.



Cd, Hg, Pb ve Cr gibi ağır metaller besin zincirleriyle girdikleri canlı bünyelerinde, doğal fizyolojik mekanizmalarla atılmadıkları için birikime uğrar ve bünyede belirli konsantrasyonların aşılması halinde toksik etki yaparlar [49].

Eser element analizi, organik ve inorganik örneklerdeki mg/L, µg/L veya ng/L seviyedeki derişimlerin tayini olarak tanımlanabilir. 1940 yılına kadar eser element derişimi %10<sup>-1</sup>-10<sup>-2</sup> olarak bilinirken 1950'li yıllarda %10<sup>-3</sup>-10<sup>-5</sup>, 1960'lı yıllarda %10<sup>-6</sup>-10<sup>-8</sup> olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise %10<sup>-2</sup>-10<sup>-6</sup>derişim aralığı eser, %10<sup>-6</sup> nın altındaki derişimler ise ultra-eser olarak kabul edilmektedir [48].

Eser elementlerin insan vücudu üzerindeki etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilir.

1. Kimyasal reaksiyonlara etki edenler,
2. Taşıma ve fizyolojik sistemlere etki edenler,
3. Kanserojen olarak vücudun yapı taşlarına etki edenler,
4. Alerjik olarak etki edenler,
5. Spesifik bölgelere etki edenler (önemli proteinlerin yapısına girerler. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanıp, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynarlar).

Eser elementler besin ve su yoluyla vücuda alınmaktadır. Bunlar besinin normal bileşeni olduğu gibi kirlilikde olabilir. Hava, su ve toprak, doğal kaynaklar ve teknolojik nedenlerle metallere kirlenebilirler. Mineral kaynaklarından geçen sular buradaki metalleri çözerek bunları içeriğine almaktadır. Ayrıca endüstriyel atık olarak atılan metaller akarsuları kirleterek, bitki ve hayvanlara zarar vermektedirler ve insanlar bu bitki ve hayvan ürünlerinden yararlandıklarında olumsuz yönde etkileneceklerdir.

Günümüzün artan gereksinimlerine yanıt vermek üzere otomatik analiz yöntemleri geliştirilmiş ve kullanıcının çok az katkısı ile çok sayıda ve hızlı veri sağlayan ticari sistemler üretilmiştir. Literatürde son zamanlarda dokudaki eser element miktarlarının ölçümü üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır. Ancak görülmektedir ki kişilerdeki eser element maruziyetlerinin ve dokudaki depolanmalarının birlikte değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsan organizması ve çevre sağlığı açısından eser element analizleri kısa vadede yararlı sonuçlara dönüştürülebilen ve son derece ilginç sonuçlar ortaya çıkaran analizlerdir. Hemen tüm vücut sıvıları (kan, idrar vb.) ve dokularında (saç, tırnak vb.) eser elementlerin analizi yapılabilir. Ancak bunlar arasında biyolojik bir doku olarak saç, eşsiz bir materyaldir. Çünkü insan organizmasındaki metabolik faaliyetlerden izole kalabilir ve belirli bir zaman diliminde bireysel olarak elementlerin konsantrasyon profillerini verir [50]. Son otuz yıldır saç analizi çevresel veya işle ilgili olarak maruz kalınan durumlarda hastalıkların teşhisi için çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [51].

Tek başına saç yeterli kantititeye uygun olmadığı için tırnak analizi kullanışlı bir alternatif haline gelmektedir. Biyolojik doku olarak saç ve tırnağın artan bir şekilde bir biyopsi dokusu veya teşhis biyomarker'i olmasının sebepleri şu şekilde sıralanabilir;

- 1- Birkaç hafta veya birkaç aylık gibi bir zaman diliminde biriken elementlerin takibinin mümkün olması,
- 2- Örnek olarak alınmasının kolay olması,
- 3- Taşınmasının ve daha sonraki işlem basamaklarına hazırlanmasının kolay olması ve genellikle diğer biyolojik ortamlara (kan, idrar vb.) göre daha yüksek element derişimlerine sahip olması [52,53].

Tüm vücut sıvılarında eser element analizi yapılabilmektedir. Serum örneklerinde eser element analizi sonucunda eser elementler hakkında bilgi verir. Ancak diğer biyolojik dokulara göre eser element derişimi daha düşüktür. Serum örneklerinin analizi diğer biyolojik dokulara göre daha kolay olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda eser elementlerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır [54,55].

### 1. 3. 1. Kanser ve Eser Elementler

Eser elementlerin insan sağlığı üzerine etkisini anlayabilmek kompleks olduğu kadar hayran olunan bir konudur. Daha öncede bahsedildiği üzere, pek çok eser elementin çok farklı biyolojik olayda önemli bir rol oynadığı bugün artık bilinmektedir. Ayrıca 1960'lerden beri bazı eser elementlerin karsinogenesisde (kanser oluşumunda) rol oynadığı bilinmektedir. Eser elementlerin organizma için gerekli miktarından azlığı veya çokluğu kanser dahil bir çok hastalıkla ilişkilendirilmektedir [55]. Bu konuyla ilgili pek çok çalışma yayınlanmıştır [55,56]. Birkaç çalışmada kanserli doku ile normal dokudaki bazı eser element derişimleri arasında kayda değer bir farklılığın olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu elementlerin kanser oluşumunda ya da inhibisyonunda nasıl bir rol oynadığı henüz tam aydınlatılamamıştır [57].

DNA yapısının değişim sürecinde, kanser oluşumuna neden olan mutasyonların oluşumuyla birlikte ortaya çıkan serbest radikallerin rolü çok iyi bilinmektedir. Merkez yapıda özellikle Se'nin varlığı etkin olduğunda ve daha çok Cu, Zn ve Mn'nin varlığında da süperoksit dismutazların etkisi ile oluşan antioksidan enzimlerin özel etkisi (glutasyon peroksidaz ve glutasyon transferaz) daha da artar. Onkolojik hastaların radyasyon tedavisi metal içeren enzimlerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır ve bu da hemapotoez, doku respirasyonu ve hücre bölünmesiyle sonuçlanır. Bu bozulmalar, protein yapılarında Fe, Zn, Se, Cu, Cr, Mg ve Br'nin bağlayıcı olmasını gerektirir [58].

Meme kanseri etiyolojisinde yaş, etnik köken, aile öyküsü, androjenler ve hormonal faktörler, besinler ve çevresel maruziyet gibi birçok faktör rol almaktadır. Özellikle son zamanlarda çevresel kirlenme ve kanserojen maddelere maruziyet sonucunda insan vücudundaki eser elementlerin meme kanseri oluşumunda rol aldıkları belirlenmektedir. Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışma canlı dokularda bulunan çeşitli eser elementlerin çok sayıda kanser türüyle bağlantılı olduğunu doğrulamıştır. Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Cr, Mo, Sn, V, Si ve Ni elementlerinin en önemli görevi enzimleri aktive eden kofaktör görevi görmeleridir [58,59].

Meme tümörlerinin gelişiminde var olan bazı eser elementler enzimatik kofaktörlerde bulunur. Özellikle “antioksidan metaller” grubunda olan bakır ve çinko antioksidan enzimlerin işleyişine yardımcı olmaktadır [60].

Kanser birden çok sebebi ve faktörü olan karmaşık bir hastalıktır. Ancak radyasyon, virüsler ve kimyasallar gibi kanser oluşumuna neden olan çevresel etmenler hastalığın birincil sebebi olarak gösterilmektedir, tümörlerin oluşumunda ve ilerlemesinde çok sayıda ikincil sebeplerin de önemli bir etkisi vardır. Meme kanseri hormona bağlı olarak gelişen bir kanser türüdür. Eser elementler çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla hücre ya da alt hücre seviyesinde etkin olurlar. Bu mekanizmalardan birisi yüksek biyokimyasal alt katmanının metabolizmasını düzenleyen eser elementler ve hormonlar arasındaki etkileşim olarak tanımlanabilmektedir. Bu nedenle, eser elementler ve meme kanserinin sebebi arasında muhtemel bir ilişki olduğu görülmektedir [1].

Eser elementlerin üç ana fonksiyonu bulunmaktadır, inorganik ya da yapısal, elektrokimyasal, katalitik ve bazı diğer bilinmeyen çeşitli fonksiyonlar. Biyolojik süreçlerin çoğunda eser elementlerin önemi çok iyi bilinmektedir. Önemli eser elementler olan Ca, Cl, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, Ni, Se ve Zn'nin yapısı çok sayıda katalitik fonksiyonları olan proteinlerle birleşmektedir. Metal, enzim molekülünün özel bir bölgesinde yer aldığına, Cu, Fe, Mn ve Mo pek çok redoks reaksiyonun invitrosunu kolaylaştırır [1].

Biyolojik ve çevresel örneklerde bulunan eser elementleri ölçmek için kullanılan metotların ölçme kabiliyetleri biyolojik örnekler (kan, idrar, saç, tırnak) ve örneklerin analize hazırlanma sırasındaki hazırlanış biçimine bağlıdır. Kanser etyolojisinde kümülatif maruziyet önemlidir. Plazma ve serum ölçümleri kısa süreli maruziyeti, eritrositlerdeki ve ayak tırnaklarındaki ölçüm ise uzun süreli maruziyeti göstermektedir [61]. Daha uzun süreli olan maruziyeti göstermesinden dolayı ayak tırnağı diğer biyolojik örneklere tercih edilmektedir. Ayak tırnaklarının kullanımının geçerlik ve tekrarlanabilirliğini göstermiş olan çok sayıda çalışma mevcut olup selenyum alımı ile ayak tırnağı ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [61-69].

Berilyum (Be), krom (Cr), kobalt (Co), nikel (Ni), arsenik (As), kadmiyum (Cd), antimon (Sb), kurşun (Pb), gümüş (Hg) ve platin (Pt) kansere sebep olduğu bilinen başlıca elementler olmakla beraber mangan (Mn), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) ve stronsyum (Sr) elementlerinin kanser gelişimine etkileri henüz ispatlanamamıştır [65].

Bu çalışmanın konusu olan eser elementlerden Fe, Cu, Zn, Mn, Cr ve Se ile ilgili bilgiler aşağıda sunulmuştur.

### **1.3.2. Demir**

Normal toplam vücut demiri 2-6 gramdır. Bunun %65'i hemoglobin demiri, %22'si depo demiri (ferritin ve hemosiderin), %10'u miyoglobin ve geri kalanı ise çeşitli enzimlerin (sitokrom oksidaz, hemogentisik oksidaz, peroksidazlar, katalazlar, sitokrom redüktaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, Açıl koenzim A dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, vb.) yapısında bulunur. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yaklaşık yarısı demir içerir ve fonksiyonları için ortamda demir gereklidir [66-71].

Vücut demir içeriğini, çok dar bir aralık içinde devam ettiren mekanizmalar vardır. Vücut demir miktarının kontrolü, aşırı atılımdan çok vücuda alınımındaki kısıtlamalar ile korunmuştur [72,73].

Ferritin ve hemosiderin şeklindeki demir depo havuzu karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunur. Erkeklerde yaklaşık 1000 mg, kadınlarda yaklaşık 500 mg olan bu depo havuzu, yaşlı eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde yıkılmasından veya hemoglobin sentezi için gerekenden fazla miktarda emilmiş demirin birikmesinden meydana gelmiştir. Kadın ve erkeklerdeki demir depolarındaki farklılık menstrüasyon ve gebeliğe bağlıdır [72-74].

Vücuttaki demirin çok küçük bir bölümü taşınabilir demir (7 mg) olup, bir taşıma proteini olan transferine bağlı olarak kanda dolaşır. Taşınabilir demir kompartmanı çok az olmasına rağmen, kinetik olarak oldukça aktiftir ve gün içinde defalarca vücuttaki

hedef dokulara taşınır. Transferin, gastrointestinal hücrelerden demiri alır ve esas olarak hemoglobin sentezi için gerekli hücrelere iletir. Transferin aynı zamanda, gün içinde kullanılabilir demir depolarındaki demiri de bağlar [75-79].

Demirin (Fe) tümör hücrelerini besleyici olarak da kansere neden olabileceği, inflamasyonu başlatıp kanser büyümesinde miktarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [80].

İndirgeyici aktif bir iyon olan demir ( $Fe^{+2}$ ) biyolojik sistemlerde reaktif oksijen radikalleri oluşumunda görev alır [81]. Nutrisyonel esansiyel bir element olan Fe'in eksikliği oksidatif DNA hasarı meydana getirebilmektedir [82]. Diyetle alınan Fe reaktif oksijen radikali kaynağı olarak organizmada etkili olabilmesi nedeniyle önem tutmaktadır.

Demirin kanser oluşumu üzerindeki etkisi konusunda yapılan çalışmaların sonucu çelişkilidir. "Eser miktarı" vücut için gerekli olan Fe elementinin yüksek dozda alınması ve organlarda birikmesinin insan sağlığına zararlı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Aynı zamanda meme kanseri ile bu elementler arasında ilişkinin olduğu da bildirilmiştir.

### **1.3.3. Bakır**

Bakır çeşitli oksidazların yapılarını tamamlayıcı özelliği nedeni ile yaşam için zorunludur. Günlük gereksinim 0,6-2 mg kadardır ve dengeli beslenme ile kolayca sağlanmaktadır. Besinlerle sindirim kanalına alınan bakır ince barsak üst kısmından emilmektedir ve emilimi askorbik asit, divalen katyonlar, kalsiyum, çinko ve fitatlar ile engellenir. Plazmada bulunan bakırın %10 u dengeli bakır bölümünü, geri kalan %90 ı ise karaciğerde sentezlenen ve özel bir metalloprotein olan seruloplazmin yapısını oluşturmaktadır. Molibdat, sülfat, fitat, askorbik asit, çinko ve kadmiyumun fazlası diyetteki bakırın emilimini azaltır.

Demir metabolizmasında bakır önemli bir rol oynar. Eksikliği demir emilimini azaltır ve anemi şiddetli bakır eksikliğine eşlik eder. Ferrooksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren seruloplazmin, demir transferine bağlanmadan önce ferro demiri ferrik

demire oksitler. Bu nedenle demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemiye benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Oluşan anemi demir eksikliğinden farklı olarak demir verilerek düzeltilememektedir [83].

Cu bütün canlı hücrelerde bulunur ve pek çok biyokimyasal süreç için de gereklidir. Ancak bu aynı zamanda potansiyel bir toksik elementtir, örneğin anjiyogeneze kofaktör olarak kanser gelişimini etkileyebilir [84].

Sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismütaz gibi enzimlerin aktif bir komponenti olan bakır, lökopeni (dolaşımdaki kanda bulunan lökosit (akyuvar veya beyaz kan hücresi) sayısının azalması) oluşumunda önemlidir. Serum bakır seviyesi akut ve kronik enfeksiyonlarda artmaktadır. Bu artışın genellikle enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerine etkisi vardır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada serum bakırı ile ağırlık arasında pozitif, boy ile negatif korelasyon saptanmıştır [85].

Bakır en çok plazmada proteinlere bağlı olarak ve değişimin pek olmadığı eritrositler içinde bulunur. Plazmada büyük çoğunluğu seruloplazmine, %15'i albümine, %10'u transkupreine ve küçük bir miktarı da peptit ve aminoasitlere bağlıdır. Albümin ve transkupreine bağlı bakır plazmanın değişebilen kısmını göstermektedir. Eritrositlerdeki bakır miktarı plazmadakine yakındır. Burada bakırın %60'ı Cu-Zn-SOD sistemine bağlıdır. Lökositlerde de önemli miktarda bakır bulunur. Plazma normal bakır seviyesi 1 mg/L dir. Üst sınır yaklaşık 1,5 mg/L kabul edilir. Bakır seviyesini güvenilir olarak gösteren bir parametre yoktur. Ancak plazma seruloplazmin seviyesi, bakır eksikliğini belirlemede güvenilir kabul edilir. Akut faz reaktanı olan seruloplazmin, çeşitli hastalıklarda artış göstermekte ve hatta interlökin-1a verilip deneysel olarak arttırıldığında bakır seviyelerinin artmadığı görülmüştür. Çünkü artan aposeruloplazmin denem bakırsız kısmıdır. Kadınların plazma bakır değerleri erkeklerden daha yüksektir. Bunun sebebi doğum kontrol hapları ve postmenopozal dönemde östrojen alımıdır [86].

Cu fibroblast ve endotel growth faktörün kofaktörü olarak anjiyogenezi artırmakta ve kanserin ilerlemesine sebep olmaktadır. Piccinini ve arkadaşları benign ve malign meme kanserinde serum Cu ve Zn seviyesinin kontrol grubuna göre bir fark göstermediğini ve hastalığın evresini belirlemede önemli olmadığını bildirmişlerdir [87].

#### **1.3.4. Çinko**

Pek çok önemli proteinlerin yapısına girer, enzimlerin aktif bölgelerinde görev alır ve moleküler etkileşimlerde intraselüler proteinler için yapısal bir destek vazifesi görür. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve integritesini sağlar, steroid hormonların reseptörlerinin fonksiyon ve yapısında, enzimlerin katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. Bu element aynı zamanda intrasellüler bir düzenleyicidir [88].

Gelişme geriliği, karaciğer büyümesi, toprak yeme, demir eksikliği, hafif düzeyde bilinç bozukluğu gibi bazı klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür [89].

Pek çok metalloenzim için kofaktör görevi yapar. 90'ın üzerinde metalloenzim fonksiyon gösterebilmek için çinkoya gerek duymaktadır. Bunlar arasında eritrosit karbonik anhidrazı, alkalin fosfataz ve DNA-RNA sentezinde yer alan RNA-DNA polimerazlar bulunmaktadır. Özellikle RNA-DNA sentezinde rol alan pek çok enzim tarafından gereksinim duyulması nedeniyle çocukluk, adolesans ve hamilelik dönemlerinde ihtiyaç artmaktadır [90].

Zn, T-lenfositlerin hücresel bağışıklığa katılarak tümör gelişimini engelleyebilir. T-lenfosit, kanser konak hücrelerinin tanımlanmasına ve zarar vermesine yardım ederek anti-tümör bağışıklığının devam etmesinde önemli bir rol oynayan bağışıklık sisteminin bir hücre türüdür. Zn, aynı zamanda SOD'nin kofaktörü olarak serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek kanser gelişimini engelleyebilir. Ancak, Zn'nun toksikliliği tehlikeli sağlık sorunlarıyla sonuçlanabilir [91].

Rapor edilen bir çalışmada farelere çinko aşılınması, kadmiyumun tetiklediği kötü huylu tümör gelişimine karşı koruduğu görülmüştür. Diğer bir taraftan, farelerin



testislerine çinko enjekte edildiğinde belli şartlarda kanserojen etki görülmektedir. Çinko ve bakırın süperoksit dismutazının çok önemli olduğu bilinmektedir. Bu enzim, neoplastik sürece katılabilen maddeler ve faktörleri üreten serbest radikallere karşı hücreyi korumaktadır. Çinko, neoplastik hücrelerde dahil olmak üzere, hücrenin büyümesini engelleyen bir element olarak bilinmektedir. Tümörler çinko diyeti uygulanan hayvanlarda çinkonun tümörlü hücrelere karşı koruyucu özelliği olduğu deneylerle ortaya konmuştur. Çinko gen transkripsiyonuna katkıda bulunur. Çinko proteinli komplekslerin ve nükleik asitlerin yapısında bulunur ve genetik bilginin saklanması, sentezinde hücrelere katkıda bulunur [92].

Metalloenzimler, biyolojik olarak aktif olan, sıkı bağlı metal atomları ihtiva ettiklerinden, katalitik olarak etkin olan metalloproteinlerdir. Çinko karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli rolleri bulunan muhtelif dehidrogenazlar, aldolaz, peptidaz, fosfataz, izomeraz, fosfolipaz gibi enzimlerin yapısında da bulunan bir metaldir [93].

Bugün Zn ile bağlantısı olan 300'ün üzerinde enzim varlığı gösterilmiştir.

Tablo 1.3. Çinko ile bağlantılı bazı enzimler ve Çinko'nun rolü

AKTİVİTE	ZN ROLÜ	AÇIKLAMA
Alkol dehidrojenaz	Kofaktör, Substrat	Retinol dehidrojenaz
Süperoksit dismutaz	S	Sitozolik antioksidan
Alkalen fosfataz	K,S	İntestinal fitaz
Karbonik anhidraz	K	CO <sub>2</sub> transportu
Delta aminolevunilik dehidrataz	K	Hem sentezi
Nükleik asit polimeraz	S	Nükleik asit sentezi
Bazı transkripsiyon faktörleri	S	Gen ekspresyonu reg.

K (kofaktör), S (substrat)

Böbrek hücreleri kültüründe gösterildiği gibi, DNA sentezi için hücre siklusunun G1, II'nci fazında Zn<sup>2+</sup>'ye gereksinim vardır. DNA polimeraz aktivitesi için Zn<sup>2+</sup> esansiyeldir [94].

Zn süperoksit dismutaz (Zn, Cu), serüloplazmin (Cu), metallothionein (Zn) gibi birçok serbest radikalleri engelleyen enzimlerin yapısında görev alır. Zn'nin esansiyel biyokimyasal fonksiyonlarından biri de antioksidan görevidir.

Zn oksijen ve organik moleküllerden elektron transferlerini önler. Organik serbest radikalleri stabilize eder ve nihayet organik serbest radikal fonksiyonlarını sonlandırır.

Zn iki mekanizma ile antioksidan görevini yapar; oksidasyona karşı sülfhidril gruplarını korur, geçiş metalleri tarafından reaktif oksijen oluşumunu inhibe eder [95].

Kanda ortalama 900 mg/dL kadar bulunan çinkonun  $\frac{3}{4}$  ü eritrositlerdeki karbonik anhidraz enziminin yapısında, geri kalanı ise plazmada yer almaktadır [96]. Çinko bir taraftan serbest radikal hasarına karşı vücudu koruyarak karsinogenezi inhibe eder, diğer taraftan gen transkripsiyonu ve hücre proliferasyonundaki rolü nedeniyle tümör büyümesi için gereklidir [97-99].

### 1.3.5. Mangan

Yüksek konsantrasyonlardaki mangan iyonlarının vücuda toksik etki yaptığı halde meme kanserinde SOD2 ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur [89,90]. Mangan bazı enzimlerin yapısında +3 değerlikli olarak bulunur. Bu oksidasyon düzeyine +2 düzeyinden seruloplazmin aracılığı ile geldiği in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Benzer çalışmalar Mn(II)- $\alpha$ 2-makroglobulin kompleksinin in vivo klirensinin, Mn(III)-transferin kompleksinin klirensinden çok daha hızlı olduğu kanıtlanmıştır. Mangan oksidasyon düzeyleri emilimde ve vücuda dağılımda önemlidir [100,101].

Mangan çinko ve bakır gibi normal prenatal ve neonatal gelişim için esansiyel bir elementtir. Kemik mineralizasyonu, protein-enerji metabolizması, metabolizmanın düzenlenmesi, hücrelerin serbest radikallere karşı korunması ve glikozaminoglikanların oluşmasında esansiyeldir. Mitokondriyal SOD, pruvat karboksilaz ve karaciğer arginazı bilinen mangan metalloenzimleridir. Transferazlar, dekarboksilazlar, hidrolazlar, dehidrogenazlar, sentetazlar ve liyazlar, fonksiyonları için mangana bağımlı olan bazı enzim gruplarıdır. Amiyotrofik lateral skleroz,

akromegali, katabolik hastalık ve epilepsi gibi bazı hastalıklar, dokulardaki mangan dengesizliği ile ilişkili bulunmuş ancak, yeterli kanıt bulunamamıştır [102].

### **1.3.6. Krom**

Krom, organizmada karbonhidrat, lipid, protein ve nükleik asit metabolizmasında önemli role sahip bir elementtir. Önemli epidemiyolojik veriler mesleki olarak krom'a maruz kalmanın akciğer kanseri riskini artırdığını desteklemektedir [103].

Kolmogorov ve arkadaşlarının meme kanserli hastaların saç örneğinde çinko, krom ve bakır düzeylerini incelemişler; Cr ve Zn düzeylerini yüksek bulurken, Cu düzeylerini düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak krom ve çinko elementlerinin saçta yüksek olmasının kanser riskini artırdığını bildirmişlerdir [104].

### **1.3.7. Selenyum**

Selenyumun bazı kanser tiplerine karşı koruyucu olabileceği, erkek fertilitasını artırdığı, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı ve astımda inflamatuvar mediatörlerin yapımını baskıladığı gösterilmiştir [105].

Selenyumun insan metabolizmasındaki etkileri 1950'lere kadar tam olarak bilinmiyordu ve daha çok toksik etkileri üzerinde duruluyordu. Daha sonra selenyumun vitamin E gibi antioksidan ve hücre koruyucu olarak işlev gördüğü anlaşıldı. Erken yaşlanma ve dokuların oksidasyonu nedeni ile zarar görmesini engellediği saptandı [106].

Glutasyon ile birlikte hidrojen peroksit hücre yıkıcı özelliğe sahiptir. Bu yıkıcı etkiden glutasyon peroksidaz enziminin hidrojen peroksiti parçalaması ile korunulabilir. Eritrositteki glutasyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutasyon peroksidaz aktivitesi azalır. Glutasyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocukluğunun sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir [107].

İnsanlar için temel bir element olan selenyum, orta Çin’de önemli ölçüdeki selenyum eksikliği olan çocuklarda kardiyomiyopatiye yol açtığı bildirilmiştir. Yüzyılın başında selenyum ile kanser arasında bazı ilişkiler saptanmış ve yüksek dozda hematolojik tümörlerin tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek dozda laboratuvar hayvanlarında siroz ve hepatoselüler tümörlere yol açtığı bildirilmiştir. Kanser ve selenyum arasında bir ilişki olduğu yolundaki görüş, selenyumun makromolekülleri oksidasyon stresinden koruyan, glutatyonun bir bileşeni olduğu anlaşıldığında anlamlı bulunmuştur [108,109].

#### **1.4. SPSS(Statistical Package for Social Sciences)**

Günümüzde bilgisayarlar veri analizinin vazgeçilmez birer parçası haline gelmiştir. Microsoft Exce11 ve Lotus gibi spreadsheet programları yanında, piyasada bu amaca yönelik hazırlanmış çeşitli istatistik software (yazılım) paket programları mevcuttur. Yaygın kullanılan paketler arasında SPSS, SAS, BMDP, SYSTAT ve Minitab sayılabilir. Bu paketlerin hemen hemen hepsi, temel istatistik analizlerini yapmakta olup, her paketin kendine özgü bazı üstünlükleri ve farklılıkları vardır.

##### **1.4.1. İstatistiksel Model**

Her istatistiksel test için bir model ve ölçme ihtiyacı vardır. Evrenin yapısını ve örnekleme tarzını belirlediğimizde, bir istatistiksel model kurulmuş olur. Test belli şartlar altında geçerlidir. Model ve ölçme ihtiyacı bu şartları (varsayımları) belirler. En güçlü testler, en güçlü ya da kapsamlı varsayımlara sahip olanlardır. Örneğin parametrik bir test olan t testinin varsayımları yerine getirilirse,  $H_0$  yanlış olduğunda  $H_0$ ’ı reddetmesi en fazla imkan dahilindedir.

### 1.4.2. Parametrik ve Parametrik Olmayan Testler

**A-** Parametrik testler genellikle t ve F testi için verilen varsayımlara dayalıdır. Parametrik bir testin sonuçlarının anlamlılığı testin varsayımlara uygunluğuna bağlıdır. Parametrik testlere uygulanacak puanların en az aralıklı ölçek kuvvetinde bir ölçme ile elde edilmesi gerekir.

**B-** Parametrik olmayan bir istatistiksel test ise modelinin, örneklemin alındığı evrenin parametreleri hakkındaki şartları belirlemediği bir testtir. Parametrik olmayan testlerin çoğunda da gözlemlerin birbirinden bağımsız olması, incelenen değişkenin sürekli oluşu gibi varsayımlar vardır, ancak bu varsayımlar parametrik testlerinin varsayımlarına göre daha zayıftır. Parametrik olmayan testler parametrik testlerde gerek duyulan kuvvetli ölçme tekniklerini gerektirmezler. Parametrik olmayan testlerin çoğu sıralayıcı, bazıları da sınıflayıcı bir ölçeğe uygundur [110-111].

Tablo 1.4. Ölçme düzeylerine uygun istatistik teknikler Blalock (1977).

Parametrik İstatistiksel Testleri	Amacı
t-testi Kritik Oran (Z)	İki ortalama, oran ya da korelasyon katsayısı arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını kararlaştırmada ayrıca da tek bir ortalama oran ya da korelasyon katsayısının belli bir evren değeri anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine karar vermede uygulanır.
Varyans Analizi (F-testi)	Bir ya da daha çok değişkene faktöre ilişkin ortalama puanların birbirinden anlamlı şekilde farklılaşp farklılaşmadığını kararlaştırmada, ayrıca çeşitli faktörlerin birbirleriyle anlamlı şekilde etkileşip etkileşmediğinin tayininde, örneklem varyanslarının birbirlerinden anlamlı şekilde farklılaşp farklılaşmadıklarını kararlaştırmada kullanılır.
Korvaryans Analizi	Varyans analizine benzer şekilde uygulanır. Varyans analizinden farklı olarak bir ya da daha çok bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkisi kontrol edilir.
Trend Analizi	Hipotezlendirilmiş bir trendin istatistiksel anlamlılığını test etmede uygulanır.
Duncan Çoklu Genişlik Testi	Varyans analizinde manidar bir F oranını izleyerek özel grup ortalamaları ya da grup ortalamaları,
Scheffe Testi	Kombinasyonlar arası farklarının anlamlılığını test etmede kullanılır.

Tablo 1.4. (Devamı)

Güven Aralığı	Bilinen örneklem değere dayalı olarak bir evren değerini kestiriminde kullanılır.
Non Parametrik Testler	Amacı
Mann-Whitney U-Testi	İki ilişkisiz ortalamasının birbirinden anlamlı şekilde farklılaşmasını kararlaştırmada,
Wilcoxon İşaretli-Sıralama Testi	İki ilişkili ortalamasının birbirinden anlamlı şekilde farklılaşıp farklılaşmadığını kararlaştırmada,
Kruskal-Wallis 1-1 Testi	Bir faktöre ilişkin üç ya da daha çok ortalama puanın birbirinden anlamlı bir şekilde farklılaşıp farklılaşmadığının tayininde,
Ki-Kare Testi	iki frekans dağılımının birbirinden anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğinin kararlaştırılmasında uygulanır.

## 2. BÖLÜM

### YÖNTEMLER

#### 2.1. Deneysel Yaklaşım

Bu çalışmada kontrol grubu (n=30) ve tedavi almamış hastalıklı grupta (n=26) aynı bireyden olmak üzere üç farklı dokuda biyolojik açıdan önemli bazı element derişimleri incelenmiştir. Saç, tırnak ve serum örneklerinin bir kısmı Erciyes Üniversitesi Mehmet Kemal Dedeman Onkoloji Hastanesinden diğer bir kısmı ise Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinden temin edilmiştir. Herhangi bir ilaç etkileşimin engellenmesi amacıyla özellikle daha önce herhangi bir tedavi almamış hastalar seçilmiştir. İncelenen elementler Fe (demir), Cu (bakır), Zn (çinko), Se (selenyum), Mn (mangan) ve Cr (krom) elementleridir.

##### 2.1.1. Saç örneklerinin hazırlanması

Saç ve tırnaktaki eser element derişimi, insan organizması için uzun dönemli eser element durumu hakkında bilgi verirken serumdaki eser element derişimi günlük hatta saatlik eser element durumu hakkında bilgi verir. Bu nedenle çalışma kapsamında üç farklı biyolojik doku eser element içeriği bakımından incelenmiştir.

Bu amaçla, saç örnekleri kontrol grubu ve tedavi almamış hasta kişilerin ense tarafından ve saç dibine yakın olacak şekilde 2-3 cm uzunluğunda alındı. Saç örnekleri alınırken saçların herhangi bir işleme (boyama, perma, açma vb) uğramamış olmasına dikkat edildi. Kullanılan kesiciden gelebilecek kirlilikleri önlemek amacıyla özel bir makasla (paslanmaz çelik) kesildi. Alınan örnekler kilitli plastik kaplarda (poşetlerde) toplandı. Saçlar toplandıktan sonra, şampuan ya da yüzeyden gelebilecek kirlilikleri elimine etmek amacıyla magnetik bir karıştırıcıda sırasıyla önce deiyonize su ile daha

sonra 15 mL aseton ile yıkandı. En sonunda 3 defa 15 mL deionize saf su ile durulandı. Durulanan saçlar 40°C fırında kurutuldu [112].

Kurutulan saç örnekleri daha sonra belirli miktarda tartılarak ICP-MS’de okunmadan önce BERGHOF Speedwave MWS Four marka mikrodalga çözünürleştirici cihazı ile Berghof sistemine göre çözüldü. Bu amaçla; 250 mg saç örneği 5 mL % 65 HNO<sub>3</sub> ile etkileştirilmiş ve uygun çözme şartlarında mikrodalga fırında çözüldü. Çözünen saç örnekleri 10 mL’ye seyreltilip, ICP-MS’de (Agilent 7500) analiz edilinceye kadar polietilen şişelerde -20°C’de bekletildi.

### **2.1.2. Tırnak örneklerinin hazırlanması**

Tırnak örnekleri her iki elinin tüm parmaklarından paslanmaz çelikten yapılmış tırnak makasıyla 1g olacak şekilde kesilerek alındı. Yine tırnak örnekleri alınırken herhangi bir işleme (boyama, kına vb) tabi tutulmamış olmasına dikkat edildi. Alınan örnekler kilitli poşetlerde toplandı. Tırnaklar toplandıktan sonra, şampuan ya da yüzeyden gelebilecek kirlilikleri elimine etmek amacıyla magnetik bir karıştırıcıda sırasıyla önce deiyonize su ile ve daha sonra 15 mL aseton ile yıkandı. Daha sonra 10 dakika süre ile 15 mL asetonda bekletildi. En sonunda 3 defa 15 mL deionize saf su ile durulandı. Durulanan tırnaklar 40°C fırında kurutuldu [112].

Daha sonra belirli miktardaki tırnak örnekleri (0,1- 0,5 g) uygun çözünürleştirme programı ile mikrodalga fırında 3 mL derişik HNO<sub>3</sub> ve 1 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>’in 10 mL’lik karışımında çözüldü. Örnekler soğuduktan sonra sodyum hidroksit ile nötralleştirildi [103-104]. Daha sonra çözünürleştirilen örnekler polietilen şişelerde -20°C’de analize kadar bekletildi.

### **2.1.3. Serum örneklerinin hazırlanması**

Kan örnekleri kontrol grubu ve tedavi almamış hasta kişilerden sabah erken bir saatte ve en son yemek yemelerinden 12 saat sonra alındı. 10 mL’lik kan örneği kapaklı tüplere alındı ve 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra 2 mL lik eppendorf tüplere alındı. Hastanın bilgileri üzerine yazılarak analiz edilene kadar -20°C’de bekletildi. Serum örnekleri ICP-MS’de okunmadan önce Berghof sistemine göre çözüldü. Bu amaçla; 2 mL serum örneği 5 mL HNO<sub>3</sub> ile etkileştirilerek uygun çözme



şartlarında mikrodalga fırında çözüldü. Çözünen örnekler, örnekler analiz edilinceye kadar -20°C’de bekletildi.

Numuneler çözünürleştirip okumaya hazır hale getirdikten sonra Agilent 7500 ICP / MS spektrometre ayarlandı. Analiz için kullanılan tüm reaktifler >% 99,99 saflıkta satın alındı. Analizde kullanılacak su Millipore Synergy 185 aparat yardımıyla arıtıldı.

Bütün numuneler ICP-MS cihazında uygun şartlarda okunduktan sonra sonuçlar ppm cinsinden hesaplandı.

Analizler sonucu elde edilen veriler;

SPSS–13.0 versiyon istatistik programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesinde, anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  kabul edildi.

### 3. BÖLÜM

#### BULGULAR

##### 3.1. Saç Örnekleri Eser Element Düzeyleri

Çalışmaya 26 hasta, kontrol grubunda ise 30 sağlıklı birey dahil edildi. Saç, serum, tırnak numunelerinde krom (Cr), mangan (Mn), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) düzeylerine bakıldı. Sonuç birimi ppm olarak hesaplandı ve sonuçlar  $X \pm SD$  şeklinde verildi. Saç örnekleri için kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmalı sonuçları Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kontrol ve hasta gruplarının saç örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	$X \pm SD$	P
Cr	Kontrol	30	$0,05 \pm 0,05$	0,01*
	Hasta	26	$0,10 \pm 0,08$	
Mn	Kontrol	30	$0,19 \pm 0,24$	0,01*
	Hasta	26	$0,09 \pm 0,16$	
Cu	Kontrol	30	$2,30 \pm 1,44$	0,00***
	Hasta	26	$4,33 \pm 2,47$	
Zn	Kontrol	30	$37,92 \pm 20,27$	0,22 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	$44,22 \pm 19,88$	
Se	Kontrol	30	$0,13 \pm 0,07$	0,41 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	$0,12 \pm 0,07$	

AD: Anlamli Değil, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

İstatistiksel olarak Tablo 3.1.'de saç örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda Cr ( $0,10 \pm 0,08$ ) ve Cu ( $4,33 \pm 2,47$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre Cr ( $0,05 \pm 0,05$ ), Cu ( $2,30 \pm 1,44$ ) anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ); Mn ( $0,09 \pm 0,16$ ) düzeyleri ise kontrol grubuna göre Mn ( $0,19 \pm 0,24$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Zn ve Se düzeyleri arasındaki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fe derişimi ise saç örneklerinde okunamamıştır.

Tablo 3.2.'de saç örnekleri için kanserli olguların evrelerine göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 3.2. Kanserli olguların saç örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Evreler	N	X ± SD	P	
Cr	1. evre	8	0,13 ± 0,10	0,64 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,10 ± 0,05	0,06 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,07 ± 0,07	0,13 <sup>AD</sup>	2,3
Mn	1. evre	8	0,07 ± 0,11	0,64 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,06 ± 0,10	0,48 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,12 ± 0,21	0,41 <sup>AD</sup>	2,3
Cu	1. evre	8	3,66 ± 2,46	0,01 <sup>*</sup>	1,2
	2. evre	7	5,94 ± 2,81	0,34 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	3,80 ± 1,95	0,06 <sup>AD</sup>	2,3
Zn	1. evre	8	38,86 ± 18,01	0,30 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	52,34 ± 24,22	0,84 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	42,94 ± 18,40	0,30 <sup>AD</sup>	2,3
Se	1. evre	8	0,13 ± 0,06	1,00 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,14 ± 0,10	0,21 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,10 ± 0,05	0,86 <sup>AD</sup>	2,3

AD: Anlamli Değil, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Meme kanserli olgular eser element düzeyleri bakımından evrelerine göre karşılaştırıldığında; saç örneklerinde 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1.evre Cu düzeyi (3,66± 2,46), 2.evre Cu düzeyine (5,94± 2,81) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05). Diğer element düzeyleri evreler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

### 3.2. Serum Örnekleri Eser Element Düzeyleri

Kontrol ve hasta gruplarının serum örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 3.3.'de verilmiştir.

Serum örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında; meme kanserli hastalarda Cr (0,83 ± 1,12) düzeyleri kontrol grubuna göre Cr (0,08± 0,20) anlamlı olarak yüksek (p<0,001); Cu (0,44± 0,19) ve Zn (0,05±0,13) düzeyleri ise kontrol grubuna göre (Cu: 0,60± 0,36, Zn: 0,24± 0,28 ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur

(sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ). Mn, Fe ve Se düzeyleri arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3.3. Kontrol ve hasta gruplarının serum örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	X ± SD	P
Cr	Kontrol	30	0,08 ± 0,20	0,00***
	Hasta	26	0,83 ± 1,12	
Mn	Kontrol	30	0,08 ± 0,16	0,18 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	0,05 ± 0,08	
Fe	Kontrol	30	0,55 ± 0,33	0,53 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	0,52 ± 0,54	
Cu	Kontrol	30	0,60 ± 0,36	0,02*
	Hasta	26	0,44 ± 0,19	
Zn	Kontrol	30	0,24 ± 0,28	0,00***
	Hasta	26	0,05 ± 0,13	
Se	Kontrol	30	0,04 ± 0,01	0,58 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	0,05 ± 0,01	

AD: Anlamlı Değil, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$

Tablo 3.4. Kanserli olguların serum örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Evreler	N	X ± SD	P	
Cr	1. evre	8	0,44 ± 0,46	0,20 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,17 ± 0,24	0,02 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	1,55 ± 1,41	0,00**	2,3
Mn	1. evre	8	0,09 ± 0,13	0,60 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,08 ± 0,06	0,01*	1,3
	3. evre	11	0,02 ± 0,03	0,03*	2,3
Fe	1. evre	8	0,27 ± 0,49	0,45 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,68 ± 0,60	0,09 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,62 ± 0,51	0,96 <sup>AD</sup>	2,3
Cu	1. evre	8	0,46 ± 0,14	0,81 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,43 ± 0,27	0,32 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,44 ± 0,19	0,96 <sup>AD</sup>	2,3
Zn	1. evre	8	0,01 ± 0,00	0,10 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,01 ± 0,00	0,24 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,11 ± 0,20	0,34 <sup>AD</sup>	2,3
Se	1. evre	8	0,06 ± 0,01	0,82 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,05 ± 0,01	0,06 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,05 ± 0,01	0,29 <sup>AD</sup>	2,3

AD: Anlamlı Değil, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$

Meme kanserli olgular eser element düzeyleri bakımından evrelerine göre karşılaştırıldığında; serum örneklerinde Cr düzeyleri 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr (1,55±1,41) 2.evreye Cr (0,17±0,24) göre anlamlı olarak yüksek (p<0,01), Mn düzeyleri 1.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 1.evrede Mn (0,09±0,13) 3.evreye Mn (0,02±0,03) göre anlamlı olarak yüksek (p<0,05), 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 3.evreye Mn (0,02±0,03) göre 2.evrede yüksek Mn (0,08±0,06) bulunmuştur (p<0,05). Diğer element düzeyleri evreler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

### 3.3. Tırnak Örnekleri Eser Element Düzeyleri

Kontrol ve hasta gruplarının tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 3.5.'de verilmiştir.

Tablo 3.5. Kontrol ve hasta gruplarının tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	N	X ± SD	P
Cr	Kontrol	30	0,91 ± 0,56	0,01*
	Hasta	26	0,53 ± 0,16	
Mn	Kontrol	30	1,21 ± 1,10	0,00***
	Hasta	26	0,32 ± 0,26	
Fe	Kontrol	30	49,53 ± 20,60	0,08 <sup>AD</sup>
	Hasta	26	45,75 ± 35,50	
Cu	Kontrol	30	2,44 ± 3,53	0,00**
	Hasta	26	6,57 ± 6,29	
Zn	Kontrol	30	83,53 ± 17,28	0,04*
	Hasta	26	72,25 ± 17,11	

AD: Anlamlı Değil, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Tablo 3.5.'de tırnak örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda Cu (6,57±6,29) düzeyleri kontrol grubuna göre Cu (2,44± 3,53) anlamlı derecede yüksek (p<0,01); Cr (0,54±0,16), Mn (0,32±0,26) ve Zn (72,25±17,11) düzeyleri ise kontrol grubuna göre (Cr: 0,91±0,56, Mn: 1,21 ±1,10, Zn: 83,53±17,28 ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla p<0,05, p<0,001,p<0,05). Fe düzeyleri arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Se derişimi ise tırnak örneklerinde okunamamıştır.

Tablo 3.6.'da tırnak örnekleri için kanserli olguların evrelerine göre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 3.6. Kanserli olguların tırnak örneklerinde eser element düzeylerinin evrelerine göre karşılaştırılması

Değişkenler	Evreler	N	X ± SD	P	
Cr	1. evre	8	0,56 ± 0,18	0,04*	1,2
	2. evre	7	0,39 ± 0,09	0,16 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,61 ± 0,12	0,00***	2,3
Mn	1. evre	8	0,18 ± 0,19	0,07 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	0,45 ± 0,33	0,10 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	0,35 ± 0,21	0,58 <sup>AD</sup>	2,3
Fe	1. evre	8	42,99 ± 46,15	0,68 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	33,99 ± 13,35	0,21 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	55,25 ± 36,74	0,15 <sup>AD</sup>	2,3
Cu	1. evre	8	5,44 ± 6,20	0,77 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	5,71 ± 7,00	0,32 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	7,93 ± 6,24	0,49 <sup>AD</sup>	2,3
Zn	1. evre	8	76,72 ± 16,65	0,45 <sup>AD</sup>	1,2
	2. evre	7	67,74 ± 22,26	0,38 <sup>AD</sup>	1,3
	3. evre	11	71,87 ± 14,49	0,50 <sup>AD</sup>	2,3

AD: Anlamli Değil, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

Tablo 3.6 da meme kanserli olgular eser element düzeyleri bakımından evrelerine göre karşılaştırıldığında; tırnak örneklerinde Cr düzeyleri 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1.evrede Cr (0,56±0,18) 2.evreye Cr (0,39±0,09) göre anlamlı olarak yüksek(p<0,05), 2.evre ile 3. evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr (061±0,12) 2.evreye Cr (0,39± 0,09) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p<0,05, p<0,001).

## 4. BÖLÜM

### TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

Hücrelerdeki oksidatif hasarların oluşumunda ilk sırada yer alan serbest radikaller normal hücresel komponentleri bağlarlar, membran lipidlerinin doymamış bağları ile reaksiyona girerler, proteinlerini denatüre ederler ve nükleik asitlerine saldırırlar [113]. Reaktif oksijen türlerinin ilk hedefleri hücre zarlarındaki doymamış yağ asitleridir ve zarlarda lipid peroksidasyon sonucu hücre yapı ve fonksiyonunda önemli hasarlara neden olurlar [114].

Serbest oksijen radikalleri normal metabolizmanın ürünü olarak oluşabildikleri gibi; organizmanın, iyonize radyasyona, oksitleyici ajanlara ve yabancı maddelere maruz kaldığı durumlarda da ortaya çıkabilirler [115-122]. Ancak organizmamız, bu oksidatif hasara karşı koruyucu mekanizmalara sahiptir. Antioksidanlar denilen bu savunma sistemleri, serbest radikal ve metabolitlerinin blokörleri olarak görev yaparlar [123].

Antioksidanlar, enzimler ve serbest radikal tutucuları olarak iki grupta toplanırlar. Sistemde en fazla etkili olanlar enzimlerdir ki; bunların aktivitesi, serbest radikallerin sentez ve yıkılma hızının yanı sıra eser elementlerin (Mn, Se, Cu, Cr, Zn, Fe) varlığına da bağlıdır [124,125].

Süperoksid dismutazlar (SOD) bir metalloenzim ailesidir. Metalloenzimler süperoksid anyonlarını ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksid ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijen ( $O_2$ )'e çevirirler. Bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanan serbest radikallerin neden olduğu zararlardan hücreleri korurlar [126,127]. Aktif bölgede bulunan metallere bağlı

intraselüller iki tür SOD bildirilmiştir. Bakır ve çinko içeren SOD (Cu-SOD ve Zn-SOD=SOD1, sitoplazmik) ve manganez içeren SOD (Mn-SOD=SOD2, mitokondrial). Diğer Cu ve Zn içeren form (EC-SOD, SOD3) ise ekstraselüller yerleşimlidir [128]. Antioksidan defans enzimlerinin başında yer alan fonksiyonel MnSOD'un oksidatif hasara karşı hücrel savunmada özel bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir [129]. MnSOD'deki bir polimorfizmin ise meme kanseri oluşum mekanizmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir [130]. Meme kanseri etiolojisinde eser elementlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir.

Piccinini ve arkadaşları benign ve malign meme kanserinde serum Cu ve Zn seviyesinin kontrol grubuna göre bir fark göstermediğini ve hastalığın evresini belirlemede önemli olmadığını bildirmişlerdir [131]. Bizim yaptığımız çalışmada bulduğumuz Cu ve Zn seviyeleri Piccinini ve arkadaşları ile uyumludur. Akciğer kanserli hastalardaki bir araştırmada, Cu serum konsantrasyonu akciğer kanserli hasta grubunda anlamlı olarak artarken, Zn ve Mn serum konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir [132]. Bizim bulgularımızda meme kanserli hastaları evrelerine göre kendi aralarında karşılaştırdığımızda Mn düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. M

Ancak, kanserli olgularda serum Cu ve Zn düzeyleri için rapor edilmiş farklı çalışmalar da vardır. Raphael ve arkadaşları Solid tümörü olan 138 hasta ve 70 sağlıklı kişide serum Cu, Zn, eritrosit Cu, Zn düzeylerini çalışmıştır. Sonuç olarak kanserli hastalarda serum Cu ve eritrosit Zn düzeyinin yükseldiğini ve hepatik metastazı olan hastalarda daha da yüksek seviyelere ulaştığını göstermiştir [133].

F. Martin Lagos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 20 kanser, 21 kardiyovasküler hastalığı olan toplam 41 hasta ve 80 sağlıklı serum Cu, Zn düzeylerine bakılmıştır. Serum Cu, Zn düzeyleri yaş grupları (65 yaş altı ve 65 yaş üstü) ve cinsiyet (erkek ve kadın) arasında fark göstermezken jinekolojik malignensisi olan 7 hastada serum Zn düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur ( $0.74 \pm 0.22$ ,  $p<0.05$ ). Kardiyovasküler hastalığı olan 21 hastanın koroner hastalığı olan 9 hastada da serum Zn düzeyi kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur ( $0.71 \pm 0.23$ ,  $p<0.05$ ). Diğer kanser tiplerinde de serum Zn düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur [134].



Başka bir prospektif çalışmada, araştırmacılar serum bakır ve kanser ölüm arasında ve plazma bakır ve meme kanseri insidansı arasında U-şeklinde bir ilişki gözlemlemişlerdir [135].

Yücel I ve arkadaşları serumda Cu ve Cu/Zn oranının kanserli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu; kanserli hastalardaki serum Zn seviyesinin ise kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir [136]. Bizim bulgularımızda Cu ve Zn seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulunmuştur.

Adachi ve arkadaşları tarafından 24 akciğer kanseri olgusunda akciğer doku eser elementleri çalışılmış ve sadece Cu'ın yüksek seyrettiği, kalsiyum, magnezyum, çinko, kobalt gibi elementlerin ise düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir [137]. Hart ve arkadaşları ise akciğer doku Cu düzeyini incelemişler, malign dokularda malign olmayanlara göre Cu düzeyinin belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır [138]. Ekiz ve arkadaşları serum Cu düzeylerinin malign olgularda yükseldiğini, Zn ve Se ise düşük oranlarda olduğu saptanmıştır [139].

Kolmogorov ve arkadaşlarının meme kanserli hastaların saç örneğinde çinko, krom ve bakır düzeylerini incelemişler; Cr ve Zn düzeylerini yüksek bulurken, Cu düzeylerini düşük bulmuşlardır. Sonuç olarak krom ve çinko elementlerinin saçta yüksek olmasının kanser riskini artırdığını bildirmişlerdir [140]. Bizim çalışmamızda meme kanserli hastaların saç örneklerindeki Cr seviyesi Kolmogorov ve arkadaşlarının çalışmasındaki Cr seviyeleri ile uyumludur. Cu seviyeleri ise Kolmogorov ve arkadaşlarının Cu seviyesine göre düşük bulunmuştur..

Shuichi ve arkadaşları otopsi ile elde ettikleri dokularda eser element düzeyini inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kanserli akciğer dokuda Cu düzeyinin arttığını, Zn düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir [141]. Poukkula ve arkadaşları akciğer kanseri ve değişik kanser türleri ile yaptıkları çalışmalarında, serum Cu düzeyinin arttığını, Zn düzeyinin azaldığını ifade etmişlerdir. Bu dokuların histopatolojik olarak sınıflandırılması sonucunda küçük hücreli akciğer kanserli dokudaki Zn düzeyinin diğer hücre tiplerine göre daha düşük olduğu

gözlemlenmiştir [142]. Başka bir çalışmada Cu ve Zn düzeyinin DNA tamir kapasitesine olan etkileri araştırılmış ve yüksek diyet Cu oranı ve yüksek diyet Zn oranı gruplarında DNA tamir kapasitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [143]. Cavallo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada meme kanseri ile artan Zn girişi arasında bir ilişki olduğunu bu elementin tümör büyümesinde önemli bir role sahip olduğunu bildirmişlerdir [144].

Kanserli hastalarda serumda azalmış Zn düzeyinin hiper çinkoüri nedeniyle idrarda Zn kaybına bağlı olduğu belirtilmiştir [145]. Ancak kanserli hastalarda serum Zn düzeyindeki azalmanın prognozu kötü yönde etkilediğine dair çalışmalar vardır [147]. Aynı zamanda Zn düzeyinde azalmanın tümör büyümesini geciktirdiği ve bu nedenle Zn eksikliğinin faydalı olabileceği de savunulmaktadır [148]. Bu görüşün aksine Zn'nun koruyucu etkisinin antimetastatik tedavide kullanılmasının faydalı olabileceği yönünde ifadeler mevcuttur [149].

Yapılan çalışmalarda Zn düzeyinin, tümör rezeksiyonu sonrası normal düzeye geldiği fakat nonrezektabl tümörlü hastalarda serum Zn düzeyinin düşük olarak kaldığı tespit edilmiştir [150]. Ancak Vasehus ve arkadaşları postoperatif dönemde serum Zn düzeyinin akut olarak azaldığını ve birkaç gün içerisinde preoperatif düzeye ulaştığını göstermişlerdir [150].

Selenyum ve meme kanseri arasındaki ilişki hayvan deneyleriyle de araştırılmış ve düşük selenyum içeren diyetle beslenen farelerde meme tümörü insidansının yüksek selenyum içeren diyetle beslenenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [151,152].

Tam kan ve serum dışında son yıllarda saç ve ayak tırnağı gibi dokularda da selenyum tayinleri yapılmış ve bir kısım araştırma sonuçlarının serum analizleri ile uyumlu olduğu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda incelenen dokuların daha az selenyum içerdiği rapor edilmiştir [153,154]. Bazı araştırma sonuçları meme kanserli hastalar ile normal sağlıklı bireyler arasında plazma ve dokularda selenyum miktarı yönünden bir farklılık bulunamadığını göstermektedir [155,156]. Bizim çalışmamızda Se seviyelerinde istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı.

Bizim çalışmamızdaki serum ve tırnak örneklerinde Zn seviyeleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Meme kanserli hastalarda selenyum düzeyinin tayin edildiği çalışmalarda pre ve postmenapozal olgularda selenyum düzeyi yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır [157,158]. İnce iğne aspirasyon biopsisi ile tanı konulan 15 meme kanserli hastanın cerrahi sonrası çıkartılan doku örneklerinde selenyum seviyesinin araştırıldığı bir çalışmada, normal ve kanserli dokuların selenyum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [159].

Görüldüğü gibi, yapılan farklı çalışmalarda meme kanserli hastalarda serum, saç ve tırnak örneklerinin eser element düzeylerine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda, saç örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ), Mn düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ), Cu düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek ( $p<0,001$ ) bulunmuştur. Zn, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Saçlarda Fe düzeyleri okunamamıştır. Serum örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p<0,001$ ), Cu düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ), Zn düzeyleri ise anlamlı olarak düşük ( $p<0,001$ ) bulunmuştur. Mn, Fe, Se düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tırnak örnekleri için kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda kontrollere göre Cr düzeyleri anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ), Mn düzeylerinde anlamlı olarak düşük ( $p<0,001$ ), Cu düzeyleri anlamlı olarak yüksek ( $p<0,01$ ), Zn düzeyleri ise anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ) bulunmuştur. Fe düzeylerindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Saç, tırnak ve serum örneklerinde meme kanserli hastalar evrelerine göre (evre 1, evre 2 ve evre 3) karşılaştırıldığında; saç örneklerinde 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1. evrede Cu düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak ( $p<0,05$ ) düşük bulunmuştur. Serum örneklerinde 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak ( $p<0,01$ ) yüksek bulunmuştur. 1.evre ile 3. evre karşılaştırıldığında

1.evrede Mn düzeyi 3.evreye göre anlamlı olarak ( $p<0,05$ ) yüksek, 2.evre ile 3.evre karşılaştırıldığında 2. evrede Mn düzeyi 2. evreye göre anlamlı olarak ( $p<0,05$ ) yüksek bulunmuştur. Tırnak örneklerinde 1.evre ile 2.evre karşılaştırıldığında 1.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ), 2.evre ve 3. evre karşılaştırıldığında 3.evrede Cr düzeyi 2.evreye göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,001$ ) bulunmuştur.

Bu verilerin ışığında meme kanseri etiolojisinde eser elementlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu rollerin aydınlatılmasında maruziyet ve depolanım mekanizmalarının daha net bir şekilde ortaya koyulmasının gerektiği görülmektedir. Özellikle eser elementlerin miktarlarının ölçümünde en hassas ve doğru ölçüm metotlarının kullanılması ayrı bir önem tutmaktadır. Literatürde son zamanlarda serum, saç ve tırnaktaki eser element miktarlarının ölçümü üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır. Ancak görülmektedir ki kişilerdeki eser element maruziyetlerinin ve serum, saç ve tırnaktaki depolanmalarının birlikte değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Ammar M. Ebrahim, M. A. H. Eltayeb, M. K. Shaat, Nader M. A. Mohmed, E. A. Eltayeb, Amel Y. Ahmed., 1983. Study of selected trace elements in cancerous and non-cancerous human breast tissues from Sudanese subjects using instrumental neutron activation analysis. **Science of the Total Environment**, 383 (1-3): 52-58.
2. Jemal A., Center M. M., Desantis C., Ward E. M., 2010. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, 19: 1893-1907.
3. Althuis M. D., Dozier J. D., Anderson W. F., Devesa S. S., Brinton L. A., 2005. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. **International Journal of Epidemiology**, 34: 405-412.
4. Autier P., Boniol M., La Vecchia C., Vatten L., Gavin A., Hery C., Heanue M., 2010. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. **BMJ.**, 341: c3620.
5. Anderson B. O., Yip C. H., Ramsey S. D., Bengoa R., Braun S., Fitch M., Groot M., Sancho-Garnier H., Tsu V. D., 2006. Breast cancer in limited-resource countries: health care systems and public policy. **Breast Journal**, 12 (suppl 1): S54-S69.
6. Bomford C. K., Kunkler I. H., Sherriff S. B., 1993. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc., Edinbudgh 1993, pp 383-394.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı: İstatistikler 1999. (Republic of Turkey Ministry of Health. Statistics 1999), (Erişim tarihi: Şubat 2010).
8. Kushi L. H, Byers T, Doyle C, Bandera E. V., McCullough M., McTiernan A., Gansler T., Andrews K. S., Thun MJ., 2006. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. **A Cancer Journal for Clinicians**, 56: 254-281; quiz 313-314.
9. Fisher B., 1994. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton& Lange, Connecticut, pp 417-434.

10. Hossfeld D. K., Sherman C. D., Love R. R., Bosch F. X., 1990. Manuel of Clinical Oncology. (5 th ed). UICC, Genova, pp 236-248.
11. Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D., 2011. Global cancer statistics. **A Cancer Journal for Clinicians**, 61: 69–90.
12. Adilay U., 2006. Glioblastoma Multiforme ve Benign Meningiom Olgularında Tümör Dokusunda Ölçülen Çinko, Demir ve Kadmiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
13. Dombovari J and Papp L., 1998. Comparison of Sample Preparation Methods for Elemental Analysis of Human Hair, 59, 187-193.
14. Henry L. N., Hayes D. F., 2006. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer, **The Oncologist**, 11: 541- 551.
15. Barginear M. F. , Bradley T., Shapira I., Bumdan, D. R., 2008. Implications of applied research for prognosis and therapy of breast cancer, **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. 65, 223–234.
16. Somiari R. I., Somiari S., Russell S., Shriver C. D., 2005. Proteomics of breast carcinoma, **Journal of Chromatography B**, 815, 215–225.
17. Hamrita B., Chahed K., Kabbage M., Guillier C. L., Trimeche M., Chaïeb A., Chouchane L., 2008. Identification of tumor antigens that elicit a humoral immune response in breast cancer patients' sera by serological proteome analysis (SERPA), **Clinica Chimica Acta**, 393, 95–102.
18. WHO: Induced abortion dose not increase the risk of breast cancer. WHO Information Fact Sheets, No: 240, Geneva, June 2000.
19. Başaklar A. C., 1998. Kanser, temel bilgiler, korunma, tanı, tedavi. Ankara; Ersa Matbaacılık.
20. Devlet İstatistik Enstitüsü, 1996.(Web sayfası <http://www.die.gov.tr/wwwyayin.htm>.) , (Erişim tarihi: 1996).
21. T.C. Sağlık Bakanlığı: İstatistikler 1999. (Republic of Turkey Ministry of Health. Statistics 1999), (Erişim tarihi: Şubat 2010).
22. Jemal A., Siegel R.,Ward E., Murray T., Xu J., Smigal C., Thun M. J., 2006. Cancer Statistics, **A Cancer Journal for Clinicians**, 56: 106-130.
23. American Cancer Society, 1999. Cancer facts and figures. Atlanta Ga., **American Cancer Society**.

24. S.Eva Singletary, 2003. Rating the risk factors for breast cancer, **Annals Surgery**. Apr; 237(4): 474-82.
25. Ozmen V., Ozcinar B., Karanlik H., Cabioglu N., Tükenmez M., Disci R., Özmen T., Igci A., Müslümanoğlu M., Keçer M., Soran A., 2009. Breast cancer risk factors in Turkish women. **World Journal of Surgical Oncology**. 7: 37 doi: 10.1186/ 1477-7819-7-37.
26. American Cancer Society, 2007. Global Cancer Facts And Figures. Atlanta.
27. Cancer Facts & Figures 2008, American Cancer Society, Surveillance Research, (2008). (Web page:[http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinal\\_secured.pdf](http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinal_secured.pdf)), (Date accessed: 2008).
28. Alaiya A. A., Roblick U. J., Franze'n B., Bruch H., Auer G., 2003. Protein expression profiling in human lung, breast, bladder, renal, colorectal and ovarian cancers, **Journal of Chromatography B**, 787, 207–222.
29. Baak J. P. A., Path F. R. C., Hermsen M. A. J. A., Meijer G. J., Schmidt Janssen E. A. M., 2003. Genomics and proteomics in cancer, **European Journal of Cancer**, 39, 1199–1215.
30. Gail M. H., Brinton L. A., Byar D. P., Corle D. K., Gren S. B., Schairer C., Mulvihill J. J., 1989. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. **Journal of the National Cancer Institute**. 81(24): 1879-1886.
31. Claus E. B., Risch N., Thompson W. D., 1994. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer: implications for risk prediction. **Cancer** 73(3): 643-651.
32. Bondy M. L, Lustbader E. D, Halabi S., Ross E., Vogel V. G., 1994. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. **Journal of the National Cancer Institute**. 86(8): 620-625.
33. Spiegelman D., Colditz G. A., Hunter D., Hertzmark E., 1994. Validation of the Gail et al model for predicting individual breast cancer risk. **Journal of the National Cancer Institute** 86(8): 600-607.
34. American Joint Committee on Cancer. Breast in Bears, O. H., 1992. Manual for staging of Cancer Philadelphia J.B. Lippincott.
35. Web site, <http://www.tip2000.com/kadinsagligi/tedavi/memekanseri/20.html> (Erşim tarihi: Mart 2011).

36. DiSaia P. J., 2007. Creasman WT: **Clinical Gynecologic Oncology**. 7: 411-448.
37. Merck Manual of Diagnosis and Therapy (February 2003). "Breast Disorders: Cancer".(Web page: <http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch251/ch251f.html#sec22-ch251-ch251f-525>), (Date accessed: 2008-02-05).
38. American Cancer Society. "Cancer Facts & Figures 2007". (Web page: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>), (Date accessed: 2007-04-26).
39. Somunoğlu S., (2007). Meme Kanserinde Risk Faktörleri. **Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi**. 2(5).
40. Mcpherson, K., Steel, C. M., Dixon, J. M. (2000). Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**. 321(7261): 624-628.
41. Vessev M. P., 1997. Effect of endogenous and exogenous hormones on breast cancer: **Epidemiology VerhDtsch-Ges-Pathol**. 81: 493-501.
42. Willet W. C., Stampfer M. J., Calditz G. A., 1987. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. **The New England Journal of Medicine**. 315: 1174-1180.
43. Kumar K., Thangaraju M., Sachanandam P., 1991.Changes observed in antioxidant system in the blood of postmenopausal women with breast cancer. **Biochemistry International**. 25: 371-380.
44. London S, Willett W., 1989. Diet and the risk of breast cancer. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, 3: 559-576.
45. Farar W. B., Walker M. J., Minton J. P., Donegan WL, Spratt JS (ed), Physiology of the Breast, 1995. **Cancer of the Breast**. 4th edition, Philadelphia, WB Saunders.
46. Iglehart J. D., 1997. The Breast Textbook of Surgery, 15.Edition Sabiston D.C., E.B. Saunders Company, Philadelphia, 555-584.
47. İnce U., 1997. Memenin anatomisi. Meme kanseri, (derleyen)Topuz E, İstanbul, İ.U. Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1-15.
48. Baytak, S., 2003. Mn(II), Co(II), Fe(III) ve Cr(III) İyonlarının Mikroorganizma Tutturulmuş Amberlit XAD-4 Kullanılarak Katı Faz Özütleme Tekniği ile Zenginleştirilme şartlarının Araştırması ve Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi ile Tayini. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.



49. Uluozlu O. D., Sari A., Tuzen M. ve Soylak M., 2008. Biosorption of Pb(II) and Cr(III) from aqueous solution by lichen (*Parmelina tiliaceae*) biomass. **Bioresource Technology**, 99 (8), 2972-2980.
50. Kılıç E., Demiroğlu A., Saraymen R., Ok E., 2004. Comparative quantitative analysis of zinc, magnesium, and copper content in the scalp hair of healthy people and breast cancer patients, **The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, 17: 175- 180.
51. Rodushkin I., Axelsson M. D., 2000. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part I. Analytical methodology, 250, 83-100.
52. Rodushkin, I., Axelsson, M. D., 2000. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. **Part I. Analytical methodology**, 250, 81-100.
53. Ölçücü A., Çağlar P., 1993, Zinc Levels in Human Hair and Serum of Infants And Children and their Relationship to Various Disease in the Upper Euphrates Basin. **Journal Of Trace Elements in Experimental Medicine** 6(4) 141-14.
54. Underwood E. J., 1977, Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Forth Ed. Academic Press, New York, 192.
55. Raju G. J. Naga, Sarita P., Kumar M. Ravi, Murty G. A. V. R., Reddy B.S., Lakshminarayana S., Vijayan V., Lakshmi P. V. B. R., Gavarasana S., Reddy S. B., 2006. Trace elemental correlation study in malignant and normal breast tissue by PIXE technique, **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B**, 247(2), 361- 367.
56. Majewska U., Bana's D., Braziewicz J., Stanislaw G., Kubala-Kuku A., Kucharzewski M., 2007. Trace elements concentration distributions in breast, lung and colon tissues, **Physics in Medicine and Biology**, 52, 3895- 3911.
57. Millos J., Costas-Rodriguez M., Lavilla I., Bendicho C., 2009. Multiple small volume microwave-assisted digestions using conventional equipment for multielemental analysis of human breast biopsies by inductively couple plasma optical emission spectrometry, **Talanta**, 77, 1490- 1496.
58. Kolmogorov Y., Kovaleva V., Gonchar A., 2000. Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people, hyperplasia and breast cancer patients with XRF

- method. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A** 448 (2000) 457-460.
59. Whitney E. N., Rolfes S. R., 1996. Understanding Nutrition. West Publishing: New York, USA.
  60. Magalhães T., Becker B., Carvalho M. L., Von Bohlen A., 2008. Study of Br, Zn, Cu and Fe concentrations in healthy and cancer breast tissues by TXRF. **Spectrochimica Acta Part B** 63, 1473–1479.
  61. Meyer F., Verreault R., 1987. Erythrocyte selenium and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**. 125: 917–919.
  62. Hunter D., Morris J. S., Chute C. G., Kushner E., Colditz G. A., Stampfer M. J., Speizer F., Willett W. C., 1990. Predictors of selenium concentration in human toenails. **American Journal of Epidemiology**. 132(1): 114–122.
  63. Garland M., Morris J.S., Rosner B. A., Stampfer M. J., Spate V. L., Basket C. J., Willett W. C., 1993. Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**. 2: 493–497.
  64. Swanson C. A., Longnecker M. P., Veillon C., Howe M., Levander O. A., Taylor P. R., Mcadam P. A., Brown C. C., Stampfer M. J., Willett W. C., 1990. Selenium intake, age, gender, and smoking in relation to indices of selenium status of adults residing in seleniferous area. **American Journal of Clinical Nutrition**. 52: 858–862.
  65. Carvalho M. L., Magalhaes T., Becker M., Von Bohlen A., 2007. Trace Elements in Human Cancerous and Healthy Tissues: A Comparative Study by EDXRF, TXRF Synchrotron Radiation and PIXE. **Spectrochim. Acta. Part B** 62, 1004-1011.
  66. Hershko C., 1977. Storage Iron regulation. **Progress in Hematology**. 10: 105.
  67. Yip R., Lynch S., 1999. Iron deficiency anemia technical consultation. **Unicef Ny**. 19: 7-9.
  68. Botwell T. H., Charlton R. W., 1979. Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell. 22: 576.
  69. Lieu P. T., Heiskala C., Peterson P. A., Yang Y., 2001. The roles of iron in health and disease. **Molecular Aspects of Medicine**. 22: 1-87.

70. Beard J.L., 2001. Iron deficiency anemia; Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. **American Society for Nutritional Sciences**. 568-577.
71. Dinçol G., 1992. Hipokrom Anemiler. Büyük, Öztürk K.(Editor). 1. Baskı. İstanbul: iç Hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevi, 432-438.
72. Goldman L., Ausiello D., 2002. Cecil Textbook of Medicine–Türkçesi. 22. baskı İstanbul, Günes Kitabevi, 1003-1006.
73. Hellmuth C., 1986. **Heinrich**. **Journal Suisse de Pharmacie**. 22: 1234.
74. Ernes Beutler, M.D. Jama, 1988; Vol 259 –No:16: 13-14.
75. Hillman R. S., Ault K. A., 1998. Hematology in Clinical Practice. 2nd edition. New York: **McGraw-Hill**; 575-579.
76. Massey AC., 1992. Microcytic anemia. Haematology Clinics of North America. 76(3): 549-565.
77. Sayınalp N., 1995. Demir Eksikliği Anemisi. **İlaç ve Tedavi dergisi**. 8(5): 3-6.
78. Cook J. D., Baynes R. D., Skikne B. S., 1992. Iron deficiency and the measurement of iron status. **Nutrition Research Reviews**. 5: 189-202.
79. Lee G. R., 1993. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In : Lee GR., Bithell TC., Forester J., Athens JW., Lukens JN (Eds.). **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9th edition. Volume 1., 1: 808-833.
80. Çelen İ, 2011. Prostat Kanseri Dokusunda Eser Miktarında Bulunan Metal Konsantrasyonlarının Önemi: Histopatolojik Evre, PSA, Klinik Seyir İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Manisa.
81. Theophanides T., Anastassopoulou J., 2002. Copper and carcinogenesis. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. 42, 57-64.
82. Ames B. N., 2001. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. **Mutation Research** , 475, 7-20.
83. Hoffman H. N., Phylidy R. L., Fleming C. R., 1988. Zinc-induced copper deficiency. **Gastroenterology**. 94: 508-12.
84. Al-Ebraheem A., Farquharson M. J., Ryan E., 2009. The evaluation of biologically important trace metals in liver, kidney and breast tissue. **Applied Radiation and Isotopes** 67; 470–474.
85. Laitinen R., Vuori E., Viikari J., 1989. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents.

- Cardiovascular risk in young Finns. **Journal of the American College of Nutrition**. 8: 400-6.
86. Langner C., Denk H., 2004. Wilson disease. *Virchows Archiv*, 445(2): 111-8.
  87. Atmaca H., 2005. Multipl Miyelom Hastalarında Serum Bakır Ve Çinko Düzeylerinin Ve Bakır/Çinko Oranının Hastalık Seyrinde Prognostik Önemi. İnönü Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi, Malatya, 35s.
  88. Green A., Parker M., Conte T., Sarkar B., 1998. Zinc Finger Proteins: A Bridgen Between Transion and Gene Regulation. **Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, 11: 103.
  89. Prasad A. S., Miale A., Farid Z., Schulert A., Sanstead H. H., 1963. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism, and dwarfilism. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, 61: 537-49.
  90. Amadeo J.P., Kaplan A.L., 1987. Selenium, Zinc, Copper, *Methods in Clinical Biochemistry*.
  91. Al-Ebraheem M.J., Farquharson E. R., 2009. The evaluation of biologically important trace metals in liver, kidney and breast tissue. **Applied Radiation and Isotopes**. 67, 470–474.
  92. Revanasiddappa H. D., Kiran Kumar T. N., 2002. Spectrophotometric determination of selenium bu use of thionin, **Analytical and Bioanalytical Chemistry** , 374, 1121-1124.
  93. Revanasiddappa H. D., Kiran Kumar T. N., 2001. A facile Spectrophotometric method for the Determination of Selenium, **Analytical Sciences**, 17, 1309-1312.
  94. Parisi F. A., 1970. Zinc metallo-enzymes characteristics and significance in biology and medicine. **Biochemistry**, 9, 2421-2426.
  95. Ploysangam A., Falciglia G. A., Brehm B., 1997. Effect of marginal Zinc Deficiency on Human Growth and Development. **Journal of Tropical. Pediatrics**, 43: 192.
  96. Bhutta Z. A., Black R. E., Brown K. H., Gardner J. M., Gore S., Hidayat A., Khatun F., Martorell R., Ninh N. X., Penny M. E., Rosado J. L., Roy S. K. , Ruel M., Sazawal S., Shankar A., 1999. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries:

- pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators Collaborative Group. **The Journal of Pediatrics** . 135: 689-697
97. Üstdal M., 1997. Magnezyum, çinko, bakır, mangan ve lityum. Hekimlikte Biyokimya. Üstdal M, Özgüven T. Barış Kitabevi Adana. 103-108.
  98. Coates R. J., Weiss N.S., Daling J.R., Rettmer R.L., Warnic G.R., 1989. Cancer risk in relation to serum copper levels. **Cancer Research**. 49: 4353-4356.
  99. Magalova T., Bella V., Babinska K., Brtkova A., Kudlackova M., Bederova A., 1996. Zinc and copper in breast cancer "Therapeutic Uses of Trace Elements" , pp:373-375, Plenum Press, NewYork.
  100. Paynter D. I., 1980. The role of dietary copper, manganese, selenium, and vitamin E in lipid peroxidation in tissues of the rat. **Biological Trace Element Research**. 2: 121-135.
  101. Kim H. P., Roe J. H., Chock P. B., Yim M. B., 1999. Transcriptional activation of the human manganese superoxide dismutase gene mediated by tetradecanoylphorbol acetate. **The Journal of Biological Chemistry**. 274(52): 37455-60.
  102. Das K. C., Guo X. L., White C. W., 1998. Protein kinase Cdelta-dependent induction of manganese superoxide dismutase gene expression by microtubule-active anticancer drugs. **The Journal of Biological Chemistry**. 273(51): 34639-45.
  103. Washington D. C., 1989, Biologic Markers in Reproductive Toxicology.. National Academy Press, NAS/NRC. pp. 15-35.
  104. Magos L., 1991. Epidemiological and experimental aspects of metal carcinogenesis: physicochemical properties, kinetics, and the active species. **Environ Health Perspect**. 95: 157-89.
  105. Kolmogorov Y., Kovaleva N., Gonchar A., 2000. Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people, hyperplasia and breast cancer patients with XRF method. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A**. 448: 457-460.
  106. Brown K. M, Arthur J. R., 2001. Selenium, selenoproteins and human health: a review. **Public Health Nutrition**. 4: 593-9.
  107. Litov R.E., Combs G.F. Jr., 1991. Selenium in pediatric nutrition. **Pediatrics**. 87: 339-51.

108. Kuppasamy U. R., Dharmani M., Kanthimathi M. S., Indran M., 2005. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. **Biological Trace Element Research**. 106: 29-40.
109. Luty-Frackiewicz A., 2005. The role of selenium in cancer and viral infection prevention. **The International Journal of Occupational and Environmental Health**. 18: 305-11.
110. Balcı A., 2006. Sosyal Bilimlerde Araştırma, Yöntem, Teknik ve ilkeler. Öncü Basımevi, Ankara, 336 s.
111. Altunışık R., Coşkun R., Bayraktaroğlu S., Yıldırım E., 2005. Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri. Avcı Ofset, İstanbul, 360s.
112. Mengübaş K., Diab,N. A., Gökmen İ. G.,Ataman O. Y., Çavdar A., Cin Ş., 1996. Selenium Statusof Healty Turkish Children, **Biological Trace Element Research**,.54, 163-172.
113. Trush M. A., Kensler T.W., 1991. An overview of the relationship between oxidative stres and chemical carcinogenesis. **Free Radical Biology & Medicine- Free Radical Biology and Medicine**. 10: 201-9.
114. Floyd R. A., 1990. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. **The Faseb Journal**. 4: 2587-97.
115. Pryor A.W., 1991. Can Vitamin C protect humans againts the pathological effects of ozone in smoge? **American Journal of Clinical Nutrition**. . 53: 702.
116. Freeman B. A., Crapo J. D., 1982. Biology of disease. Free radicals and tissue injury. **Laboratory Investigation**. 47: 412-426.
117. Lawrence J. M , Bendich A., 1987. Free radical tissue damage: Protective role of antioxitand nutrients.**Clinical Nutrition**. 1: 441-445.
118. Morgan T. R, Laudone V. P, Heston W. D., Zeitz L., Fair W. R., 1988. Free radical production by high energy shock waves comparison with ionizing irradiation. **Journal of Urology**. 139: 186-189.
119. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K., 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**. 95: 351-358.
120. Gülçin İ., Küfrevioğlu O. I., Oktay M., Büyükokuroğlu M. E., 2004. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica L.*). **Journal of Ethnopharmacology**. 90: 205-215.

121. Avcı G., Kupeli E., Eryavuz A., Yeşilada E., Küçükkurt I., 2006. Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. 107: 418-423.
122. Reilly P. M, Schiller H. J, Bulkley G. B., 1991. Pharmacologic approach to tissue mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. **The American Journal of Surgery**. 161: 488.
123. Bast A., Haenen G. R., Doelman C. J. A., 1991. Oxidant and antioxidants. State of the art. **The American Journal of Medicine**. 91: 2-13.
124. Kehrer J. P., 1993. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. **Critical Reviews in Toxicology**. 23: 21-48.
125. Schafer L., Tharling E. B., 1990. Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in old age. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**. 50: 69-75.
126. Mitrunen K., Hirvonen A., 2003. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. **Mutation Research**, 544:9-41.
127. Mercan U., 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. **Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**. 15(1-2):91-96.
128. Akyol O., Canatan H., Yılmaz R. H., Yuce H., Ozyurt H., Sogut S., Gulec M., Elyas H., 2004. PCR/RFLP- based cost-effective identification of SOD2 signal (leader) sequence polymorphism (Ala-9Val) using NgoM IV: a detailed methodological approach. **Clinica Chimica Acta**, 345:151-159.
129. Borgstahl G. E., Parge H. E., Hickey M. J., Johnson M. J., Boissinot M., Hallewell R. A., Lepock J. R., Cabelli D. E., Tainer J. A., 1996. Human mitochondrial manganese süperokside Dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface. **Biochemistry**, 35: 4287-4297.
130. Ambrosone C. B., Freudenheim J. L., Thompson P. A., Bowman E., Vena J. E., Marshall J. R., Graham S., Laughlin R., Nemoto T., Shields P. G., 1999. Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD) Genetic Polymorphisms, Dietary Antioxidants, and Risk of Breast Cancer. **Cancer Research**, 59: 602-606.

131. Piccinini L., Borella P., Bargellini A., Medici I. C., Zoboli A., 1996. A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. **Biological Trace Element Research**. 51: 23-30.
132. Sadat N., Hossain I., Hossain K., Reza S., Nahar Z., Islam N., Hasnat A., 2008. Serum Trace Elements and Immunoglobulin Profile in Lung Cancer Patients. **Journal of Applied Research**.
133. Raphael G., Zvi F., Aaron S., Hagai G., Zeev W., 1985. Correlation of erythrocyte and plasma levels of zinc , copper, and iron with metastatic spread in cancer patients. **Cancer**, 55: 779- 787.
134. Martín-Lagos F., Navarro-Alarcon M., Terres-Martos C., 1997. Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease, **The Science of the Total Environment**, 204: 27-35.
135. Kok F. J., Van Duijn C. M., Hofman A., Van der Voet G. B., De Wolff F. A., Paays C. H., Valkenburg H. A., 1988. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. **American Journal of Epidemiology**, 128: 352-9.
136. Yücel I., Arpacı F., Özet A., Döner B., Karayılanoğlu T., Sayar A., Berk O., 1994. Serum copper and zinc levels and copper/zinc ratio in patients with breast cancer. **Biological Trace Element Research**, 40(1): 31-8.
137. Adachi S., Takemoto K., Oshima S., Shimizu Y., Takamata M., 1991. Metal concentrations in lung tissue of subjects suffering from lung cancer. **International Archives of Occupational and Environmental Health**. 63: 193-7.
138. Hart B. A., Voss G. W., Vacek P. M., 1993. Metallothionein in human lung carcinoma. **Cancer Letters**, 121-8.
139. Ekiz K., Bilgiç H., Akın S., Karayılanoğlu T., Bingöl N., Işimer A., Sayal A., 1993. Malign ve tüberküloz plevral effüzyonlu olgularda serum ve plevra mayi eser elementlerin karşılaştırılması. **Solunum Hastalıkları**, 4: 63-71.
140. Kolmogorov Y., Kovaleva N., Gonchar A., 2000. Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people, hyperplasia and breast cancer patients with XRF method. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A**. 448: 457-460.



141. Shuichi A., Kazuo T., Susumu O., Yokhihiko S., Motohide T., 1991. Metal concentrations in lung tissue subjects suffering from lung cancer. **International Archives of Occupational and Environmental Health.** 63: 193-7.
142. Poukkula A., Hakala M., Huhti E., 1987. Serum copper, zinc and ceruloplasmin concentrations in patient with lung cancer. **Respiration.** 51: 272-6.
143. Mahabir S., Forman M. R., Barerra S. L., Dong Y. Q., Spitz M. R., Wei Q., 2007. Joint effects of dietary trace metals and DNA repair capacity in lung cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention.** 16: 2756-62.
144. Cavallo F., Gerber M., Marubini E., Pujol H., Decarli A., Richardson S., Barbieri A., Costa A., 1991. Zinc and copper in breast cancer. A Joint study in northern Italy and southern France. **Cancer.** 67: 738-74.
145. Allen J. I., Bell E., Boosalis M. G., Oken M. M., McClain C. J., Levine A. S., Morley J. E., 1985. Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer. **The American Journal of Medicine.** 79: 209-15.
146. Martin-Lagos F., Navarro Alarcon M., Terres-Martos C., de la Serana H. L.-G., Lopez-Martinez M. C., 1997. Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. **Science Total Environment.** 204: 27-35.
147. Minkel D. T., Dolhun P. J., Calhoun B. L., Saryan L. A., Petering D.H., 1979. Zinc deficiency and growth of Ehrlich ascites tumor. **Cancer Reseach.** 39: 2451-6.
148. Timar J., Raso E., Paku S., Kopper L., 1998. Oral administration of a trace element preparation and zinc inhibit liver metastasis of 3LL-HH murine tumor cells. **International Journal of Molecular Medicine.** 2: 105-8.
149. Vasehus P. M., Andersen L. I., 1987. Changes in serum zinc and serum albumin after operation for bronchogenic carcinoma. **Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery.** 21: 53-5.
150. Garland M., Willett W. C., Manson J. E., Hunter D. J., 1993. Antioxidant micronutrients and breast cancer. **Journal of the American College of Nutrition.** 12: 400-411.

151. Lane H. W., Medina D., 1985. Mode of action of selenium inhibition of 7,12 dimethyl-Benz (a) anthracene-induced Mouse mammary tumorigenesis. **National Cancer Institute**. 75: 675-679.
152. Thopson H. J., Meeker L. D., Becci P. J., Kakoska S., 1982. Effect of short-term feeding of sodium selenite on 7, 12 dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary carcinogenesis in the rat. **Cancer Research**. 42: 4954-4958.
153. Bratakos M. S., Vouterakos T. P., Ioannou P. V., 1990. Selenium status of cancer patients in Greece. **Science of the Total Environment**. 9: 207-222.
154. Swanson C. A., Longnecker M. P., Veillon C., Howe S. M., Levander O. A., Taylor P. R., 1989. Relationship of blood and toenail selenium concentration in South Dakota adults. **Faseb**. J.3: 779-782.
155. Meyer F., Verreault R., 1987. Erythrocyte selenium and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**. 125: 917-919.
156. Mussalo-Rauhamaa H., Pantzar P., 1993. Selenium and DDE in breastfat of breast cancer patients: Their relationship to hormone receptors in breast tissue. **Journal of the National Cancer Institute**. 85: 1964-1969.
157. Hunter D. J., Willett W. C., 1993. Diet, body size and breast cancer. **Epidemiologic Reviews**.15: 110-13.
158. Van Noord P. A., Maas M. J., Van der Tweel I., Collette C., 1993. Selenium and risk of postmenopausal breast cancer in the DOM cohort. **Breast Cancer Research and Treatment**. 25: 11-19.
159. Türken O., 1994. Meme Kanseri Etyopatogenezinde Selenyumun Rolünün Araştırması. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 39s.

## **ÖZ GEÇMİŞ**

### **KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı, Soyadı: Derya ALTUN KILINÇ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 12 Haziran 1982, Yozgat

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 532 733 76 40

email: dderyamm@windowslive.com

Yazışma Adresi: Bahçelievler mh. Bahçelievler cd. Yamaç apt.

Talas/KAYSERİ

### **EĞİTİM**

#### **Derece Kurum Mezuniyet Tarihi**

Tezsiz Yüksek Lisans EÜ Fen Bilimleri Enstitüsü 2007

Lisans EÜ F.E.F. Kimya 2005

Önlisans Eskişehir Üniversitesi A.Ö.F. Laboratuar ve Veteriner Sağlık 2009

Lise Kocasinan Atatürk Lisesi, Kayseri 2000

### **YABANCI DİL**

İngilizce