FARKLI TİPTE KANSERLİ VE SAĞLIKLI AKCİĞER DOKULARININ ICP-OES TEKNİĞİ İLE ESER ELEMENT KONSANTRASYONLARININ TAYİNİ: EVRE, CİNSİYET VE YAŞA BAĞLILIK

Aslı ARAZ

Yüksek Lisans Tezi
Fizik Anabilim Dalı
Atom ve Molekü Fiziği Bilim Dalı
Prof. Dr. Rıdvan DURAK
2014
Her Hakkı Saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI TİPTE KANSERLİ VE SAĞLIKLI AKCİĞER DOKULARININ ICP-OES TEKNİĞİ İLE ESER ELEMENT KONSANTRASYONLARININ TAYİNİ: EVRE, CİNSİYET VE YAŞA BAĞLILIK

Aslı ARAZ

FİZİK ANABİLİM DALI
Atom ve Molekü Fiziği Bilim Dalı

ERZURUM
2014

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAY FORMU

FARKLI TİPTE KANSERLİ VE SAĞLIKLI AKCİĞER DOKULARININ ICP-OES TEKNİĞİ İLE ESER ELEMENT KONSANTRASYONLARININ TAYİNİ: EVRE, CİNSİYET VE YAŞA BAĞLILIK

Prof. Dr. Rıdvan DURAK danışmanlığında, Aslı ARAZ tarafından hazırlanan bu çalışma 24./12./2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Ana Bilim Dalı – Atom ve Molekü Fiziği Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/~~oy çokluğu~~** (3./3) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Önder ŞİMŞEK *İmza* :

Üye : Prof. Dr. Rıdvan DURAK *İmza* :

Üye : Prof. Dr. Abdulhalik KARABULUT *İmza* :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 31./12./2014 tarih ve 52./1755 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İhsanEFEOĞLU
Enstitü Müdürü

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

FARKLI TİPTE KANSERLİ VE SAĞLIKLI AKCİĞER DOKULARININ ICP-OES TEKNİĞİ İLE ESER ELEMENT KONSANTRASYONLARININ TAYİNİ: EVRE, CİNSİYET VE YAŞA BAĞLILIK

Aslı ARAZ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Ana Bilim Dalı
Atom ve Molekü Fiziği Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Rıdvan DURAK

Eser elementler, vücut dokularında düşük konsantrasyonlarda bulunmalarına rağmen önemli biyolojik fonksiyonlarda görev yaparlar. Bunların yetersiz ya da aşırı alınımı, hücresel fonksiyonları bozarak, çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olur. Kanser de bu hastalıklardan biridir.

Bu çalışmada, akciğer kanserli dokular ile normal akciğer dokularının elementel analizi yapılarak, dokulardaki element konsantrasyonlarının akciğer kanserindeki rolü araştırıldı. Doku örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Parafin bloklara gömülü olan doku örneklerinin numune hazırlama sürecinden sonra İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) tekniğiyle elementel analizi yapıldı.

Analiz sonucunda tüm dokularda Ca, Mg, Na, K, Fe, Cu, Zn, Mn, Al, B, Ba, Cd, Cr, Mo, Ni, P, Pb, S, Se elementleri saptandı. SPSS programı ile istatistiksel analiz yapılarak hasta grubu ile kontrol grubunun element konsantrasyonları karşılaştırıldı. Mg, K, Zn, Mn, Al, B, Cr ve P konsantrasyonları hasta grubunda, S konsantrasyonu ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Hastalığın evreleri ile element konsantrasyonları arasında istatistiksel analiz yapıldı ve Na miktarının evre II deki hastalarda daha fazla bulunduğu tespit edildi. Hasta grubundaki dokularda saptanan elementler konsantrasyonları ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında ise S konsantrasyonu kadınlarda, Al konsantrasyonu ise erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yaş ile element konsantrasyonları arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

2014, 100 sayfa

Anahtar Kelimeler: Eser element, akciğer kanseri, ICP-OES, elementel analiz

ABSTRACT

Master Thesis

DETERMINATION OF TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS IN DIFFERENT TYPES CANCEROUS AND HEALTHY LUNG TISSUES USING ICP-OES TECHNIQUE: STAGE, SEX AND AGE DEPENDENCE

Aslı ARAZ

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Physics
Atomic and Molecular Physics Discipline

Supervisor: Prof. Dr. Rıdvan DURAK

Trace elements, in spite of low concentrations, play crucial roles in the body. İnsufficient or excessive up take of these elements damage celluler functions and causes different type of diseases. Cancer is one of these diseases.

In this study, elemental analysis of lung cancer tissues and normal lung tissues were performed and role of element concentrations in lung cancer was investigated in tissues. Tissue samples were obtained from Pathology Department of Ataturk University Medical Faculty. After the sample preparation process, elemental analysis of tissue samples which was embedded in parafin blocks was performed with Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) technique.

In result of analysis Ca, Mg, Na, K, Fe, Cu, Zn, Mn, Al, B, Ba, Cd, Cr, Mo, Ni, P, Pb, S, Se were detected in all tissue samples. Statistical analysis was performed with SPSS programme and element concentrations of the patient group with the healthy group were compared. Higher levels of Mg, K, Zn, Mn, Al, B, Cr, P, S were found in patient group ($p<0.05$). S concentration was found higher in control group ($p<0.05$). Different stages of the disease were compared and high levels Na concentration was detected in patients with stage II. Element concentrations were compared with the sex in patient group. Statistically high levels of S and Al were detected in females and males, respectively. Age and element concentrations were compared and there was no statistically significant relationship between the age and element concentrations ($p>0.05$).

2014, 100 pages

Keywords: Trace element, lung cancer, ICP-OES, elemental analysis

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü'nde yapılmıştır. Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesinde tecrübelerini ve kıymetli bilgilerini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rıdvan DURAK'a en içten şükranlarımı arz ederim.

Numunelerin temini aşamasında sağlamış olduğu kolaylıklardan dolayı Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Elif DEMİRCİ'ye ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer ARAZ'a teşekkür ederim.

Çalışmada her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Ziraat Fakültesi Toprak Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Serdar BİLEN'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yapmış olduğu katkılardan dolayı kıymetli arkadaşım Sayın Fatma AKDEMİR'e teşekkür ederim.

Teşvik ve desteklerinden dolayı değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Aslı ARAZ
Aralık, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. KURAMSAL TEMELLER 9
2.1. Biyolojik Sistemlerde Eser Elementler 9
2.2. Bazı Önemli Elementler ve Fonksiyonları 12
2.2.1. Magnezyum (Mg) 12
2.2.2. Sodyum (Na) 13
2.2.3. Potasyum (K) 15
2.2.4. Çinko (Zn) 16
2.2.5. Manganez (Mn) 17
2.2.6. Alüminyum (Al) 18
2.2.7. Bor (B) 20
2.2.8. Krom (Cr) 21
2.2.9. Fosfor (P) 22
2.2.10. Kükürt (S) 24
2.3. Kanser 25
2.4. Akciğer Kanseri 34
2.4.1. Akciğer kanserinde belirti ve bulgular 37
2.4.2. Akciğer kanserinin nedenleri 39
2.4.2.a. Sigara 39
2.4.2.b. Meslek 41
2.4.2.c. Radon 41
2.4.2.d. Asbest 43
2.4.2.e. Virüsler 44

2.4.2.f. Skar gelişimi-fibrozis 45
2.4.2.g. Beslenme 46
2.4.2.h. Genetik Yatkınlık 46
2.4.3. Akciğer kanserinin evreleri 47
2.4.4. Akciğer kanserinde histolojik sınıflama 50
3. MATERYAL ve YÖNTEM 52
3.1. Plazma Kaynaklı Emisyon Spektroskopisi 52
3.1.1. İndüktif eşleşmiş plazma kaynağı 53
3.1.2. Plazma tekniği 56
3.1.3. ICP-OES cihazı 58
3.1.4. Numune girişi 61
3.1.5. Optik kısım 62
3.1.6. ICP'de girişimler 63
3.2. Element Analizlerinde Çözünürleştirme Teknikleri 65
3.2.1. Mikrodalga yöntemiyle çözünürleştirme 66
3.2.2. Çözünürleştirmede kullanılan asitler 68
3.3. Doku Örneklerinin Ölçüm İçin Hazırlanması 70
3.4. ICP-OES Sonuçlarının Hesaplanması 75
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 76
5. SONUÇ ve TARTIŞMA 93
KAYNAKLAR 97
ÖZGEÇMİŞ 101

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

H_2O_2	Hidrojen peroksit
H_2SO_4	Sülfirik asit
HCl	Klorik asit
$HClO_4$	Perklorik asit
HF	Florik asit
ICP-OES	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi
AAS	Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
EDXRF	Enerji Ayrımlı *X*-ışını Floresans Spektrometresi
DNA	Deoksiribonükleik Asit
mg	Miligram
µg	Mikrogram
mg kg^{-1}	Miligram/kilogram (ppm)
mgg^{-1}	Miligram/gram
Ml	Mililitre
Nm	Nanometre
ppb	1/1.000.000.000 kg-(Parts per illion)
µg g^{-1}	Mikrogram/gram (ppm)
Ppm	1/1.000.000 kg-(Parts per million)
RNA	Ribonükleik Asit
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
HNO_3	Nitrik asit
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
µg l^{-1}	Mikrogram/litre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal ve kontrolsüz hücre çoğalması 26
Şekil 2.2. Kötü ve iyi huylu tümör farkı 28
Şekil 2.3. İnvazyon ve metastaz oluşumu 28
Şekil 2.4. Türkiye'de coğrafi bölgelere göre en sık görülen kanser türlerinin yüzdeleri 33
Şekil 2.5. 2012 yılında Dünya'daki kanser vakaları 33
Şekil 2.6. 2012 yılında Dünya'daki kanser ölümleri 34
Şekil 2.7. Küresel kanser vakası tahminleri 34
Şekil 2.8. Tütünle ilişkili kanserlerin cinsiyete göre dağılımları 40
Şekil 2.9. Bazı ülkelerde doğal radyasyon kaynaklarından alınan yıllık dozlar 42
Şekil 2.10. Evre I deki akciğer kanserinin yayılım durumu 47
Şekil 2.11. Evre II deki akciğer kanserinin yayılım durumu 48
Şekil 2.12. Evre III deki akciğer kanserinin yayılım durumu 49
Şekil 2.13. Evre IV deki akciğer kanserinin yayılım durumu 50
Şekil 2.14. Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinin gösterimi 50
Şekil 3.1. Tipik indüktif eşleşmiş plazma kaynağı 54
Şekil 3.2. Plazmanın yapısı 55
Şekil 3.3. Plazma görünüşü 55
Şekil 3.4. ICP'de plazma oluşum aşamaları 56
Şekil 3.5. Aksiyal ve radyal sistemlerin şematik gösterimi 57
Şekil 3.6. ICP-OES cihazının temel bileşenleri 59
Şekil 3.7. ICP-OES tekniğinin uygulanabilir element numaralarına göre diğer tekniklerle karşılaştırması 60
Şekil 3.8. ICP-OES tekniğinin bağıl hassasiyet ve dinamik aralıklarına göre diğer tekniklerle karşılaştırılması 61
Şekil 3.9. Atomlaşma ve uyarılmanın şematik gösterimi 62
Şekil 3.10. Mikrodalga kaplarında doku örneklerine asit eklenmesi ve mikrodalga fırınına konulması 71
Şekil 3.11. Çözünürleştirmede kullanılan mikrodalga fırını 72

Şekil 3.12. Çözünürleştirilmiş örneklerin süzülmesi ve tüplere konulması.....73
Şekil 3.13. Örneklerin ICP-OES cihazı ile numunelerin analizi 74
Şekil 3.14. Örneklerin elementel analizinin yapıldığı ICP-OES cihazı.....74
Şekil 4.1. Kanserli ve normal doku örneklerinde saptanan makro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması 85
Şekil 4.2. Kanserli ve normal doku örneklerinde saptanan mikro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması 86
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki bor konsantrasyon grafiği.....87
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki çinko konsantrasyon grafiği 87
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki fosfor konsantrasyon grafiği 88
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubundaki krom konsantrasyon grafiği 88
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubundaki magnezyum konsantrasyon grafiği 89
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubundaki potasyum konsantrasyon grafiği 89
Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubundaki manganez konsantrasyon grafiği.....90
Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubundaki alüminyum konsantrasyon grafiği.....90
Şekil 4.11. Hasta ve kontrol grubundaki kükürt konsantrasyon grafiği 91
Şekil 4.12. Evre I ve evre II deki sodyum konsantrasyon grafiği.....91
Şekil 4.13. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda kükürt konsantrasyon grafiği 92
Şekil 4.14. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda alüminyum konsantrasyon grafiği ..92

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Yıllara ve cinsiyete göre toplam kanser insidansı (100.000'de dünya standart nüfusu), Türkiye 31
Çizelge 2.2. Yıllara göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün insidansı (100.000'de Dünya Standart Nüfusu), Türkiye 31
Çizelge 2.3. Yıllara göre erkeklerde en sık görülen 10 kanser türünün insidansı, (100.000'de, DünyaStandart Nüfusu), Türkiye 32
Çizelge 2.4. Kapalı ortamlar için müsaade edilebilir radon konsantrasyon değerleri 43
Çizelge 2.5. Akciğer kanserinin histolojik alt tipleri ve radyolojik-klinik bulguları 51
Çizelge 3.1. Mikrodalga çözünürleştirme basamakları 71
Çizelge 3.2. ICP-OES cihazıyla yapılan analizde kullanılan dalgaboyları 75
Çizelge 4.1. Kanserli ve normal doku örneklerinin karakteristikleri 76
Çizelge 4.2. Kanserli doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları (%) 77
Çizelge 4.3. Kanserli doku örneklerinde saptanan mikro element konsantrasyonları (ppm) 78
Çizelge 4.4. Normal doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları (%) 80
Çizelge 4.5. Normal doku örneklerinde saptanan mikro element konsantrasyonları (ppm) 81
Çizelge 4.6. Kanserli ve normal dokularda saptanan makro ve mikro elementlerin konsantrasyonlarınnın ortalama, medyan, min-mak ve p değerleri 83

1. GİRİŞ

İnsan vücudundaki dokularda, başlıca 11 element bulunmaktadır. Bu elementler hidrojen (H), sodyum (Na), magnezyum (Mg), potasyum (K), kalsiyum (Ca), karbon (C), azot (N), oksijen (O), fosfor (P), kükürt (S) ve klor (Cl) dur. Bunların yanı sıra, hücrelerin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirebilmeleri için az miktarda diğer elementlere de ihtiyaç vardır. Bu elementlere eser (iz) elementler veya iz metal elementleri denir. Doku ve vücut sıvılarında konsantrasyonları mg/l, mg/kg ve µg/l, µg/kg seviyesinde olan elementler eser ve ultraeser elementler olarak tanımlanır. Demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al), vanadyum (V), molibden (Mo), kalay (Sn), arsenik (As), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb) gibi elementler vücudumuz için eser elementlerdir.

Canlı organizmada eser elementlerin önemi ile ilgili bilgiler çok eskilere dayanmaz. Bunun nedeni de bu elementlerin insan doku ve vücut sıvılarında çok düşük olan konsantrasyonlarını ölçebilecek analitik yöntemlerin henüz gelişmemiş olmasıdır. 1947–1956 yılları arasında analitik kimyada önemli atılımlar olmuş ve klasik yöntemlerden aletli analiz yöntemlerine geçilmiştir. 1947'de ilk ticari MS (Kütle Spektrometresi), 1952'de ilkticari GC (Gaz Kromatografisi), 1955'de ilk ticari FAAS (Alevli Atomik Absorbsiyon Spektrometresi), 1953'de ilk ticari NMR (Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi) yapılmıştır.

Analitik kimyada klasik analiz yöntemlerinden aletli analiz yöntemlerine geçişle birlikte analizlerde seçicilik artmış, gözlenebilme sınırları düşmüş ve canlı organizmada o güne kadar tayin edilemeyen elementlerin tayini gerçekleşmiştir. Örneğin insan vücudunda çinkonun varlığı ilk olarak 1939 yılında anlaşılmıştır. Öte yandan insan dokularında çok az miktarlarda bulunan selenyum ve kobaltın varlığı bu gelişmelerden sonra tespit edilmiş ve bu elementlerin vücuttaki fonksiyonları üzerine çalışmalar yapılmıştır. 1926 yılına kadar cıvanın toksik etkileri anlaşılmamış, bu tarihte Alfred Stock adında bir kimyacı bor bileşikleri üzerine sentezler yaparken kendi vücudunda ortaya çıkan

anormallikleri fark ederek cıvanın tehlikelerine dikkat çekmiştir. Ancak o yıllarda aletli analiz yöntemleri henüz gelişmemiş olduğundan insan vücudunda biriken cıvayı saptayabilecek bir yöntem henüz yoktu ve bu nedenle yaklaşık on yıl bu konu ile kimse ilgilenmemiştir. 1935 yılında Japonya'da Minamato koyunda bir cıva tesisi yanında bulunan bir balıkçı köyünde 50'den fazla insanın kısa aralıklarla ölmesi, sakat doğumlar ve çok sayıda düşük olayı dikkatleri bu yöreye çevirmiş ve bu hastalığa Minamato Sendromu adı verilmiştir. Ancak söz konusu hastalığın kaynağının cıva olduğunun kesinleşmesi 1952 yılında gerçekleşmiştir. Yine çarpıcı bir örnek olarak alüminyum ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişki verilebilir. 1960'lı yıllarda alüminyumun Alzheimer Hastalığı'na yolaçtığı kesin bulgularla saptanmış ve alüminyum eşya üretimi kısıtlanmış, hatta bazı alanlarda tamamen yasaklanmıştır (Doğan 2009).

Eser element analizleri ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle son yıllarda büyük ivme kazanmıştır. Bunun nedeni fizik, kimya, biyoloji, tıp, ziraat, arkeoloji, çevre bilimi ve hatta sanat tarihi çalışmaları gibi çok farklı alanlarda uygulama alanına sahip olmasıdır. Vücut eser element seviyesinin belirlenmesi; bu elementlerin çeşitli fizyolojik proseslerde ihtiyaç duyulmasına rağmen yüksek konsantrasyondaki miktarların bu prosesler üzerinde toksik etki yaratıyor olması (Goldhaber 2003), çevre kirliliğine maruziyetin ölçüsünün belirlenmesinde kullanıyor olması, bazı hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde rol oynuyor olması ve meslek hastalıkları ile olan ilişkisi bakımından son derece önemlidir (Sevinç vd 2004; Afridi *et al.* 2008).

Eser element düzeylerinin belirlenmesi, organizmanın çevre kirliliğine ne ölçüde maruz kaldığını tayin etmede kullanılan bir araçtır. Gelişen teknoloji, endüstriyelleşme ve kentleşme sonucu artan çevre kirliliğine paralel olarak, çevreye bağlı gelişen hastalıkların miktarındaki artış son derece endişe vericidir. Sağlığı tehdit eden bu durum özellikle son yıllarda kayda değer biçimde artmıştır.

Eser elementlerin temel rolleri kısmen bilinir ancak enzim sistemleriyle olan yakın ilişkileri asıl biyolojik fonksiyonları olarak düşünülmektedir. Eser elementler biyolojik sistemlerde enzim bileşeni ya da hücrelerin içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda

katalizör olarak görev yaparlar. Bu nedenle çok sayıda elementin yetersiz ya da aşırı alımının çeşitli kanser türlerini de içeren çok sayıda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Berilyum, krom, kobalt, nikel, arsenik, kadmiyum, antimon, kurşun, gümüş ve platin kansere sebep olduğu bilinen başlıca elementler olmakla beraber mangan, demir, bakır, çinko, selenyum ve stronsiyum elementlerinin kanser gelişimine etkileri henüz ispatlanamamıştır (Carvalho *et al*. 2007).

Eser element analizlerinde çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanlar şunlardır: Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS), Enerji Dağılımlı X-ışını Floresans Spektroskopisi (EDXRF), Toplan Yansımalı X-ışını Floresans tekniği (TXRF), Parçacık Uyarımlı X-ışını Emisyon Spektroskopisi (PIXE), Elektrotermal Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (ETAAS), İnduktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES), İnduktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektroskopisi (ICP-MS), Atomik Floresans Spektroskopisi (AFS), Nötron Aktivasyon Analizi tekniği (NAA). Bu tekniklerden uygun olanını seçerken, örnek hazırlama koşulları, duyarlılık, hız, kullanım kolaylığı ve maliyet gibi ölçütler göz önüne alınır.

Kubala-Kukus *et al*. (1999), kötü ve iyi huylu akciğer doku örneklerini PIXE ve TXRF metotlarıyla analiz etmişlerdir. Kadınlardaki kanserli doku, erkeklerdekiyle karşılaştırıldığında bazı element konsantrasyonlarının artış gösterdiğini saptamışlardır. Maksimum artış %48 ile titanyum (Ti) da olmuştur. Edgar and Howard (1989), normal ve hasta kişilere ait göğüs, kolon ve akciğer dokularındaki 16 eser elementi EDXRF tekniği incelemişlerdir. Kanserli ve normal doku arasında ayırtedici en önemli elementleri, göğüs dokusunda Ca, Rb ve Zn, kolon dokusunda Ca, Zn ve Fe, akciğer dokusunda Fe, Mn ve Cu olarak bulmuşlardır.

Takemoto *et al*. (1991), Japonya'da 2,274 otopsinin akciğer dokularındaki dokuz elementi AAS ile analiz etmişlerdir. Akciğer dokusundaki Fe, Ca, Mg, Zn, Cu ve Co konsantrasyonlarının kandaki düzeylerinden ve fiziksel varyasyonlarından en çok etkilendiğini bulmuşlardır. Krom konsantrasyonun yaşla birlikte arttığını gözlemlemişlerdir. Kollmeier *et al*. (1990), Almanya'daki farklı bölgelerden, yaşlardan

ve cinsiyetten 110 akciğer dokusundaki krom ve nikel konsantrasyonlarını AAS ile incelemişlerdir. Farklı şehirlerdeki kişilerin dokularındaki krom ve nikel oranlarını karşılaştırmışlar ve Ruhr bölgesindeki kişilere ait dokulardaki krom ve nikel miktarları Münster bölgesindekilerden 4-8 2-8 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Erkek dokularındaki krom ve nikel konsantrasyonlarını kadınlardakine göre iki kat fazla bulmuşlardır. Çiftçi *et al.* (2003), bakır, çinko ve selenyum seviyelerinin tüberküloz tedavisi esnasında nasıl değiştiğini incelemişlerdir. Başlangıçtaki ve terapiden sonraki Cu, Zn ve Se serum seviyelerini AAS ile ölçülmüşlerdir. Se ve Cu seviyelerinin tedavi sırasında etkili olmamasına karşın Zn seviyesinde önemli ölçüde artış ve Cu/Zn oranında azalış saptamışlardır. Fortoul *et al*. (1996), yaptıkları çalışmada, 1950 li ve 1980 li yıllarda Mexico City de otopsi yapılan kişilerin akciğer dokularındaki Cd, Cu, Co, Ni ve Pb konsantrasyonlarını AAS ile incelemişlerdir. Her iki periyottaki örneklerde de element konsantrasyonlarında cinsiyetin etkisi olduğunu saptamışlardır. 1980'li yıllarda kadınlardaki kurşun, bakır, kadmiyum ve nikel konsantrasyonlarının 1950'li yıllardaki kadınlarındaki miktara göre artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Sigara içimi ve yaş ile metallerin konsantrasyonları arasında bir ilişki bulamamış, sadece kurşun miktarının yaşla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Çelik vd (2009), yapmış oldukları çalışmada, Manisa ilinin sanayi bölgesinde, şehir merkezinde ve kırsal kesimde çalışan ve/veya yaşayan insanlar arasından seçilen gönüllü grupların ense bölgelerinden alınan saç örneklerinde As, Cd, Cr, Fe, Pb, Hg, Zn, Mn, Se element düzeylerini saptamışlardır. Ağır metal ölçümlerini ICP-OES yöntemi ile yapmışlardır. Saç örneklerinde ölçülen eser elementlerin konsantrasyonlarını, literatürde verilen referans değerler ile uyumlu bulmuşlardır. Sanayi bölgesinden toplanan saç örneklerindeki Fe ve Mn değerlerini hem şehir merkezi hem de kırsal kesime ait ölçüm değerleriyle karşılaştırdıklarında, anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Fakat bu farklılıkları şehir merkezine ve kırsal kesimdeki verilerle karşılaştırdıklarında, farkların önemsiz olduğunu görmüşlerdir. Sanayi, şehir merkezi ve kırsal kesimden seçilen bireylerden toplanan örneklerdeki Zn değerlerinin ortalamaları arasındaki farkların da önemsiz olduğunu belirtmişlerdir.

Jarić *et al.* (2011), yaptıkları bir çalışmada Tuna nehrindeki çığa balığının karaciğer, solungaç, kas ve bağırsak dokularındaki ağır metal ve eser element konsantrasyonlarını ICP-OES ile analiz etmişlerdir. Analiz sonucunda incelenen dokularda yüksek derecede ağır metal ve eser element birikimi olduğunu tespit etmişlerdir.

Fallah *et al.* (2011) yenilebilir dokulardaki ağır metal ve eser element birikiminin çiftlik alabalıkları ile vahşi gökkuşağı alabalıkları arasındaki farkını bulmak için bir çalışma yapmışlardır. ICP-OES ile yapılan analiz sonucunda vahşi veya çiflik balığındaki kas dokusuyla karaciğer dokusundaki element konsantrasyonları karşılaştırmış ve karaciğerde daha fazla miktarda ağır metal ve eser element bulunduğunu tespit etmişlerdir. İki balık türünün dokularındaki elementleri karşılaştırdıklarında Ba, Cr, Fe, Mn ve Zn elementlerinin vahşi gökkuşağı alabalıklarında daha yüksek miktarda Cu ve Sr elementlerinin ise daha düşük miktarda olduğunu gözlemlemişlerdir.

Eser elementlerin, normal ve kanserli dokulardaki konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı, kanserde eser elementlerin rollerinin araştırıldığı birçok araştırma literatürde mevcuttur. Borella *et al*. (1997), göğüs ve akciğer kanserli hastalar ile onların kontrol gruplarının plazma, saç ve doku örneklerindeki selenyum, çinko ve bakır konsantrasyonlarını ölçülmüşlerdir. Göğüs kanserli kadınların plazmalarındaki selenyum ve çinko konsantrasyonlarında azalma saptamışlardır. Akciğer kanserli hastaların plazmalarındaki bakır miktarında ise artış saptamışlardır. Saçtaki Se, Zn, Cu konsantrasyonlarının kanserle birlikte herhangi bir değişiklik göstermediğini gözlemlemişlerdir. Se/K oranının kanserli ve normal dokularda değişmediğini, Cu/K oranının göğüs kanserinde biraz arttığını, Zn/K oranının ise her iki hasta tipinde azaldığını gözlemlemişlerdir. Sadat *et al.* (2008), 45 akciğer kanserli hasta ve 50 kişilik kontrol grubunun Zn, Cu, Mn serum konsantrasyonları ve immünglobin seviyelerini (IgG, IgA, IgM) FAAS tekniğiyle incelemişlerdir. Akciğer kanserli grupta Cu konsantrasyonun arttığını, Zn ve Mn konsantrasyonlarının ise azaldığını bulmuşlardır. Kanserli ve kontrol grubu karşılaştırıldıklarında, immünglobinler içerisinde IgG miktarının kanserli hastalarda önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Majewska *et al.* (2007), kanserli ve normal dokulardaki (akciğer, göğüs, kolon) Fe, Cu, Zn ve Se

konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Normal ve kanserli dokulardaki element miktarlarını karşılaştırdıklarında, göğüs dokusunda Fe ve Se miktarlarında, akciğer dokusunda Cu ve Zn konsantrasyonlarında, kolon dokusunda ise Zn miktarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuşlardır.

Meslek hastalıkları, zehirlenmeler ve çevre kirliliğine bağlı olarak gelişen hastalıklarda eser element analizleri kullanılarak, sağlık durumu ile ilgili doğru bilgi elde edilebilir ve tanı konulabilir. Gerhardsson *et al.* (2002), İsveç'in kuzeyindeki bakır ve kurşun döküm işçilerinin akciğer, karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki Cd, Cu ve Zn konsantrasyonlarını AAS ile incelemişlerdir. Uzun süre kurşuna maruz kalan 32 erkek döküm işçisinin ve 10 erkekten oluşan kontrol grubunun doku örneklerindeki element konsantrasyonlarını karşılaştırılmışlardır. Ayrıca saç ve tırnaktaki bakır ve çinko seviyeleri EDXRF tekniği ile incelemişlerdir. İşçilerin böbrek, karaciğer ve akciğer dokularındaki kadmiyum seviyesinin kontrol grubundaki kişilerin dokularındakine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda işçilerin beyin, akciğer, böbrek dokularındaki bakır seviyesinin kontrol grubundaki kişilerin dokularındakine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Raithel *et al.* (1988), yaptıkları çalışmada, normal değerlerin belirlenebilmesi için 30 sağlıklı kişinin akciğerlerinin farklı lob ve segmentlerinden doku örnekleri almışlardır. Aynı zamanda daha önce krom ve nikele maruz kalmış kişilere ait akciğer dokularından örnekler almışlardır. Paslanmaz çelik işçilerine ait doku örneklerindeki nikeli, normal dokulardakine göre 500 kat fazla, krom konsantrasyonunu ise 60 kat daha fazla bulmuşlardır. Akciğer kanserinden ölen döküm işçilerinin dokularındaki krom ve nikel konsantrasyonlarını sağ akciğerdeki alt ve üst loblardaki konsantrasyonları haricinde normal oranda hesaplamışlardır.

Demirhan vd (2010), yaptıkları çalışmada akciğer kanserli olgularda çinko ve bakırın kanserle ilişkisini incelemişlerdir. Olguların kanserli ve normal akciğer dokusunda, serumunda Cu, Zn, albumin düzeylerini ölçmüş ve Cu/Zn oranı hesaplamışlardır. Tümör dokusunda Cu düzeyini normal dokuya göre anlamlı olarak yüksek, normal

dokuda Zn düzeyini tümörlü dokuya göre anlamlı derecede yüksek, tümörlü dokuda Cu/Zn oranını normal dokuya göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Çavuşoğlu vd (2008), yaptıkları çalışmada, beş hafta süresince radyoterapi alan akciğer kanserli hastaların kan plazmaları içerisindeki eser element konsantrasyonlarındaki değişim belirlemişlerdir. Plazma içindeki eser elementlerin ölçümünü elektron dağılım spektrometresiyle gerçekleştirmişlerdir. Radyoterapi süresince hastaların plazmalarındaki Na, Mg, Ca, Se, Rb ve Mo seviyeleri oldukça azalmış fakat Al, S, V, Fe, Cu, Ar, Cd, Co, Mn, Hg ve Pb seviyeleri ise artmıştır. Ayrıca, kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, kanser hastalarında radyoterapi öncesinde plazmadaki toksik eser elementlerin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak, radyoterapinin kanser hücreleri üzerinde öldürücü bir etkiye sahip olduğunu fakat iz elementler gibi hücreler için hayati öneme sahip substratlar üzerinde de bazı toksik etkilere sebep olabileceğini tespit etmişlerdir.

Diez *et al*. (1989), 20 iyi huylu, 64 kötü huylu akciğer tümörlü hastanın ameliyat öncesi akciğer lezyonlarındaki ve 100 sağlıklı kişinin akciğer dokularındaki Zn, Cu konsantrasyonlarını ve Cu/Zn oranını AAS tekniği ile incelemişlerdir. Cu/Zn çinko oranını iyi huylulara göre kötü huylu tümörlerde daha yüksek bulmuşlardır. Artan Cu/Zn oranı ile ameliyat sonrası sağ kalım ve tümör uzantısı arasında bir korelasyon gözlemlemişlerdir.

Dubova vd (2006), lokal ileri akciğer, baş-boyun ve serviks karsinomlu olgularda radyoterapi öncesi selenyum düzeyini etkileyen faktörleri ve tedaviye yanıt ile ilişkisini araştırmışlardır. Radikal radyoterapi uygulanan 33 olgunun genel özelliklerini, tedavi öncesi selenyum düzeylerini ve tedaviye yanıtını değerlendirmişlerdir. Selenyum ölçümünü AAS ve hidrür sistemi kullanarak yapmışlardır. Radyoterapi öncesi ortalama selenyum düzeylerini 102,2 µg/L olarak bulmuşlardır. Tümör yanıtı ile selenyum seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde, selenyum seviyesi yükseldikçe tedaviye yanıtın arttığını saptamışlardır.

Özdemir *et al.* (2009), yaptıkları bir çalışmada gebelik sonrası anneden alınan nitelikli plasenta numunelerindeki element konsantrasyonlarını, dalgaboyu ayrımlı X-ışını floresans (WDXRF) tekniği kullanarak incelemişlerdir. Mg konsantrasyonunun, bebek ağırlığı ve anne yaşının artmasıyla azaldığını, Fe ve Cu konsantrasyonlarının bebek ağırlığının artmasıyla arttığını, Fe ve Zn konsantrasyonlarının ise anne yaşının artmasıyla arttığını gözlemlemişlerdir.

Durak *et al.* (2010), yaptıkları bir çalışmada tip II diyabetik hastaların ve diyabetik olmayan sağlıklı kişilerin kan serumlarının WDXRF tekniği ile elementel analizini yapmışlardır. Kan serumlarında Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Cd, Hg ve Pb bulunmuştur. Ca, Cu ve Se elementlerinin hasta grubundaki konsantrasyonlarının kontrol grubundakilere göre daha düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir. Si elementinin konsantrasyonunu ise hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Diyabetik hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin boy, yaş, kilo, vücut kitle indeksleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Büyükavcı *et al.* (2005), yaptıkları bir çalışmada kemoterapi kaynaklı saç dökülmesinde demir ve çinkonun rolünü araştırmışlardır. Yeni tanı konan kanserli çocukların, kemoterapi uygulanmış kanserli çocukların ve sağlıklı çocukların saç örneklerindeki demir ve çinko konsantrasyonlarını incelemişlerdir. Analiz sonucunda hasta grubundaki örneklerde bulunan demir konsantrasyonunun sağlıklı kişilerdekine göre daha düşük olduğunu, çinko konsantrasyonunun ise gruplar arasında istatistiksel bir fark göstermediğini tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, farklı histolojik alt tipte ve farklı evrelerdeki akciğer kanseri dokuları ile normal akiğer dokularındaki element konsantrasyonları incelendi. 30 kanserli, 15 normal akciğer dokusu mikrodalga yöntemiyle çözünürleştirildikten sonra ICP-OES cihazıyla elementel analizi yapıldı. Analiz sonucu elde edilen veriler SPSS programı ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Biyolojik Sistemlerde Eser Elementler

Canlılarda hücrenin çoğalması, eşlenmesi ve farklılaşması için aminoasitler, glikoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de gereksinim vardır. Bazı inorganik maddeler, örneğin; demir, çinko, bakır, selenyum, molibden, mangan, krom, kobalt ve iyot esansiyeldir ve sağlıklı yaşam için her gün belli bir miktar alınmaları gerekmektedir. Bu elementler, biyolojik eser element olarak adlandırılırlar (Arcasoy 2002).

Esansiyel (temel) elementler olmadan organizma yaşam döngüsünü tamamlayamaz ya da normal gelişimini gerçekleştiremez (Zheng *et al.* 2008). Esansiyel elementler, vücutta kemik ve kan dokusunun uygun kompozisyonu, normal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi, zihinsel ve fiziksel gelişim, kas ve sinir işlevlerinin devamı, sıvı ve elektrolit dengesi, enzimler, hormonlar ve vitaminlerin normal fonksiyonu için gereklidirler. Asit – baz dengesinin denetiminde görevi yaparlar. Hücrenin korunması, sağlıklı diş, kemik ve cilt yapısı için son derece önemlidirler. Kan basıncı, kalp ritmi, kas fonksiyonları, üreme ve daha birçok fonksiyonda önemli rol üstlenirler (Tosun 2009). Ayrıca oksijen taşınması, serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi gibi birçok önemli biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesinde yine bu elementler karşımıza çıkmaktadır (Pariarca *et al.* 1998).

Eser elementler, düşük konsantrasyonlarına rağmen pek çok alanda önemli rol oynarlar. Genel olarak vücut için yaşamsal öneme sahip olan elementlerin fazla miktarda alınımı toksik etki yaparken, yetersiz alınması da birçok hastalık ve bozukluklara neden olmaktadır. Bu nedenle insan vücudunda biyokimyasal proseste önemli rol oynayan bu eser elementlerin vücuttaki miktarları önemlidir.

Eser elementleri faydalı ya da zehirli olarak sınıflandırmak uygun değildir. Çünkü zehirlilik konsantrasyona bağlıdır ve her element aşırı dozda alındığında zehirli olabilir. Bu nedenle insan vücudundaki 71 element, faydalı olduğu kanıtlanmış olanlar ve faydası henüz bilinmeyenler olarak sınıflandırılabilir. Faydalı eser elementler hayatın devamlılığı için düşük miktarlarda alınması gereken ama yokluğunda organizmada önemli bozukluklara ve ölüme sebebiyet veren elementlerdir. İnsan sağlığı için tüm elementler önemli olmakla beraber, krom, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden ve iyot faydalı eser elementler; mangan, silisyum, nikel, bor, vanadyum, kalay muhtemel faydalı eser elementler; flor, arsenik, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve cıva olası toksik elementler olarak bilinmektedir.

İnsan vücudu için esansiyel olan ve olmayan metaller, başta besinler olmak üzere çeşitli yollarla (su, hava gibi) metabolizmaya alınmaktadır. Vücuttaki alüminyum, kurşun ve kadmiyum gibi elementlerin konsantrasyonları ise yaş ile birlikte artmaktadır. Hava, su ve toprakta, doğal kaynaklar ve teknolojik nedenlerle metal kirliliği oluşmaktadır. Çevre kirlenmesi sonucu metaller biyolijik birikimle besin zincirine geçebilir ve bu yolla metabolizmaya alınabilir. Doğal kaynaklar veya teknoloji nedeniyle metaller ile kirlenen toprakta yetişen bitkilerde metal birikimi olabilir. Ayrıca fosil kaynaklı katı ve sıvı yakıtlarda bulunan arsenik, kurşun, kadmiyum, selenyum, vanadyum gibi metaller havaya karışarak havayı kirletir ve soluduğumuz hava yolu ile bu metaller metabolizmaya alınır. Günlük hayatta kullandığımız metalden yapılmış veya metal bileşikleri içeren besin kaplarından metaller besinlere geçebilir. Endüstride metallerin işlenmesi ve teknoloji sırasında doğrudan maruz kalma ile pek çok mesleksel zehirlenme olabilmektedir. Ayrıca tedavi amaçlı olarak kullanılan altın, lityum, platin, bizmut gibi bazı elementlerin bileşik ve kompleksleri de bu elementlerin metabolizmaya alınma yollarından biridir. Benzer şekilde tanı amaçlı olarak görüntüleme teknolojisinde kullanılan mangan, gadolinyum gibi bazı elementler ve kompleksleri de metabolizmaya bu yolla alınabilmektedirler (Goldhaber 2003). Bitkisel ilaç ve diyet destek ürünlerinin kalite kontrolünün yeterli ve sağlıklı bir şekilde yapılamıyor olması bu ürünlerin hazırlanması esnasında birçok toksik ve ağır metalin vücudumuzda birikmesine neden

olmaktadır. Bu da kontrolsüz ve bilinçsizce alınan bu ürünlerin ciddi bir halk sağlığı problemi haline dönmesine neden olmaktadır (Gijsbert *et al*. 2008).

İnsan vücudunda eser element seviyesinin ölçülmesi ve bu ölçümün ne şekilde yapılacağı önemli bir konudur. Canlı organizmasında bulunan bu elementlerin çoğunun fonksiyonları ve etkileri bilinmekle birlikte, doğru ve rutin çalışmalara kolaylıkla uygulanabilecek analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar üzerinde durulması gereken konulardan biridir.

Biyolojik örneklerdeki eser elementlerin analizi yapılırken çeşitli zorluklarla karşılaşılır. Örneklerin organik madde içeriğinin yüksek olması nedeni ile analizden önce bir parçalama ve kül etme işlemine gerek duyulması bunlardan ilkidir. İkinci olarak ise organizmada çok düşük konsantrasyonlarda ve karmaşık bir matris içinde bulundukları için klinik örneklerde eser element tayinlerinde, atomik absorbsiyonda karşılaşılan pek çok fiziksel, kimyasal ve spektral girişimler analizlerin gözlenebilme sınırlarını, duyarlılığını, doğruluğunu ve seçimliliklerini etkilemesidir. Yani ölçülecek element konsantrasyonunun çok düşük olması, iyi organize edilmiş, özel örnek hazırlama yöntemlerine ve duyarlı analitik yöntem ve cihazlara duyulan ihtiyacı artırır. Bu nedenle klinik örneklerde eser element tayinleri için doğru yöntemin seçilmesi çok önemlidir (Doğan 2009).

Önemli olan bir diğer konu ise eser element analizinde doğru bilgi verecek doku ve sıvıların seçimidir. Hemen hemen tüm vücut sıvıları ve dokularında eser elementlerin analizi yapılabilir. Ancak bunların hepsi vücut eser element seviyesini aynı ölçüde doğru gösteremez ve aynı ölçüde kolay analiz edilemez. Bu nedenle ölçüm yapılacak parametrenin hem vücut seviyesi hakkında iyi bilgi vermesi ve hem de kolay elde edilebilir ve analiz edilebilir olması gerekir. Vücut eser element seviyesinin belirlenmesinde kullanılacak biyolojik materyal seçiminde literatürde yer alan birçok seçenek mevcuttur. Biyoindikatör olarak kullanılan bu materyallere örnek olarak kan, idrar, tırnak, diş, saç ve diğer vücut sıvı ve dokuları verilebilir (Morton *et al*. 2004).

Analizi yapılacak örneklerdeki iz bileşen miktarlarının çok az olması ve örnekteki diğer türlerin girişimi analizleri zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ön deriştirme ve matris etkisini azaltmaya yönelik yöntemler uygulanır. Önderiştirme işlemlerinde; iyon değiştirme, soğuk buhar tekniği, birlikte çöktürme ve kristallendirme, yüzdürme, kristallendirme ve elektrolitik indirgeme yöntemleri kullanılmaktadır. Önderiştirme yöntemi analizi yapılacak türe göre seçilmelidir. Eser element analizlerinde kullanılan kapların kimyasal ve fiziksel özellikleri, seyreltmenin yapıldığı saf suyun kalitesi, kullanılan kimyasalların safsızlıkları normal analizlerden çok daha fazla önem taşımaktadır. Az miktardaki eser elementin kaplara adsorbsiyonu veya kaplardan çözünerek örneğe geçen elementler yanıltıcı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır (Kahvecioğlu vd 2003).

Endüstrinin ve teknolojinin gelişmesiyle yüksek saflıktaki maddelere olan ihtiyacın artması, hava, su ve toprak kirlenmesi, bu kirlenmenin canlılar üzerindeki etkisi gibi çevre sorunlarının giderek önem kazanması ve eser elementlerin sağlık üzerindeki etkilerinin anlaşılmasıyla eser element analizleri önemli hale gelmiştir. Enstrümantal analitik metotların gelişmesi bir örnekte birçok elementin tayinini mümkün kılmıştır. Eser elementlerin özellikle insan sağlığına etkileri bu elementlerin tayinlerini daha da önemli hale getirmektedir. Birçok alanda sistematik eser element tayinleri yapılmıştır ve günümüzde de bu alandaki çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir.

2.2. Bazı Önemli Elementler ve Fonksiyonları

2.2.1. Magnezyum (Mg)

Magnezyum, atom numarası 12, atom ağırlığı 24,312 olan bir metaldir. En hafif metallerden biridir ve bu özelliğiyle önem kazanmıştır. Kalsiyum gibi magnezyum tuzları da suda çözünmez ve besinlerdeki magnezyumun çoğu emilemez. Emilimin çoğu yukarı bağırsak bölgesinde olur. Tohum ve sebzelerde klorofil kompleksi halinde bulunur.

Vücuttaki toplam magnezyum miktarı 20-30 g kadardır. Bunun %60-70'i kemiklerde, geri kalan kısmı ise yumuşak dokularda ve sıvılarda bulunur. Kan plazmasındaki magnezyum miktarı 0,02-0,03 mg; eritrositlerdeki ise 0,06 mg'dır. Plazmadaki magnezyumun üçte biri proteinlere bağlıdır.

Magnezyum, besin öğelerinin metabolize edildiği ve yeni ürünlerin oluşturulduğu pek çok enzimatik basamakta görev alır. Enerji üreten reaksiyonlarda kofaktör olduğu için enerji açığa çıkarmada çok önemli bir rol üstlenir. DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) kopyalanmasında magnezyuma ihtiyaç duyulur. C vitamini, sodyum, potasyum, kalsiyum ve fosfor gibi vitamin ve minerallerin daha etkili kullanılması için de gereklidir. Vücut sıvılarındaki magnezyum, osmotik basıncın ve asit-baz dengesinin sağlanmasında yardımcıdır. Metabolizmada enzimlerin çalışması için gereklidir. Vücut ısısının dengede tutulmasını sağlar.

Günlük gereksinim düzeyi 300-350 mg arasındadır. Eksikliğinde; kan basıncında yükselme, kalpte ritim bozukluğu, böbrek, beyin ve karaciğer fonksiyonlarında aksaklık, halsizlik, iştahsızlık, huzursuzluk, uyku bozuklukları, dalgınlık, hafıza zayıflığı, öğrenme güçlüğü, böbrek yetmezliği, kalp çarpıntısı, kramp gibi sorunlar oluşmaktadır. Ayrıca magnezyum eksikliğinde insülin direnci artarken, insülin salınımı azalmakta, sonuçta diyabet riski artmaktadır. Fazlalığında ise eksikliğindekine benzer belirtiler görülür. Zihinsel bulanıklık, mide bulantısı, ishal, iştah kaybı, kas güçsüzlüğü, nefes almada güçlük, kan basıncında düşüklük, kalp atışında düzensizlik, bitkinlik, böbrek ve sindirim sistemi hastalıkları, terleme ve depresyon magnezyum fazlalığında görülebilecek sağlık sorunlarıdır (Baysal 2002; Tosun 2009).

2.2.2. Sodyum (Na)

Sodyum, atom numarası 11 olan alkali metaller grubundan yumuşak ve kaygan bir metaldir. Doğal bileşiklerin içinde bol miktarda bulunur. Yüksek oranda reaktiftir, sarı bir alevle yanar, su ile şiddetli reaksiyon verir ve havada hızla oksitlenir. Yüksek reaktif özelliğinden dolayı, doğada hiçbir zaman saf ve elementel halde bulunmaz. Çok kolay

yükseldiğinden ametallerin birçoğuyla, özellikle hidrojenle, halojenlerle, kükürtle birleşir. Güçlü bir indirgendir; soğukta, hidrojen ve sodyum hidroksit vererek suyu ve birçok oksijenli ve halojenli bileşiği ayrıştırır.

Tüm vücut sıvıları (kan, gözyaşı, ter vs.) iyonik halde sodyum içerir. Kan ve vücut sıvılarının sinir uyarılarının nakli, kalp faaliyetleri ve bazı metabolizma fonksiyonlarının düzenlenmesi için sodyum iyonları gereklidir. Sodyum, hücrelerde ve dokulardaki su metabolizmasında ve organik sıvıların asit-baz dengesini sağlamakta önemli bir rol oynar. Dokulardakine yakın bir derişiklikte, böbrekler tarafından organizmadan atılır. Potasyum iyonları ile sodyum iyonları arasında bir denge vardır ve bu denge sayesinde potasyum sodyumu etkisiz hale getirir ve sodyumun dışarı atılmasını yol açar. Bu sidik söktürücü etkiden, birçok hastalığın tedavisinde veya bazı ilaç tedavileri sırasında yararlanılır. Potasyumla birlikte vücut sıvısının osmotik basıncının düzenlenmesinde görev alır. Sodyum su dengesi ve etkin mide, sinir ve kas fonksiyonu için kan pH'sının seviyeleşmesi ve potasyumun hücre zarlarından dışarı pompalanması için uygun ortamı sağlamaya yardım eder.

Vücuttaki sodyum içeriği 1,4 mg/g kadardır. Günlük beslenmede çoğu sodyum sofra tuzundan karşılanır. Normal sağlıklı bir yetişkin için günlük sodyum ihtiyacı 2-3 g civarındadır ve bu sodyum miktarı 5 g tuzdan sağlanabilir. Normal şartlarda sodyum ihtiyacı rahatlıkla karşılanır, fakat ishal gibi vücudun aşırı sıvı ve mineral kaybettiği durumlarda kaybedilen sodyumun geri kazanılması için su ile birlikte bir miktar tuz alınmalıdır. Vücudun ihtiyaç duyduğu sodyumun miktarı hamilelerde artarken, yüksek tansiyon hastalarında azalmaktadır. Ayrıca, bebeklere 1 yaşına gelene kadar tuz ve tuzlu besinler verilmemelidir. Zaten, anne sütünün içindeki sodyum miktarı bebekler için en ideal ölçülerde yaratılmıştır.

Eksikliğinde; halsizlik ve güçsüzlük, baş dönmesi ve baş ağrısı, çarpıntı, tansiyon düşüklüğü, hafıza bozukluğu ve konsantrasyon zayıflığı, depresyon, mide bulantısı ve kas krampları gibi sağlık sorunları oluşur. Yetersiz tuz alımı, tuz alınmadan fazla miktarda su tüketilmesi, böbrek hastalıkları, yanıklar, ishal, kusma ve terleme yolu ile

vücudun tuz kaybetmesi sodyum eksikliği oluşmasının başlıca nedenleridir. Normalde, vücuttaki sodyumun fazlası idrar ve terleme yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Buna rağmen vücutta, sodyum fazlalığı olması halinde yüksek tansiyon, potasyum kaybı, vücutta su tutulması ve ödemler görülür.

Sodyum fazlalığında, potasyum takviyesi yaparak, potasyum eksikliğinden doğabilecek zararlı sonuçlardan korunmaya çalışılmalıdır. Sodyum fazlalığının en önemli nedenleri aşırı tuz ve tuzlu, yani bol miktarda sodyum içeren besinler tüketmek ve yetersiz su alımı ya da ishal, terleme ve kusma yoluyla vücudun sodyuma oranla daha fazla su kaybetmesi nedeniyle kandaki sodyum oranının artması olarak sayılabilir.

2.2.3. Potasyum (K)

Potasyum, atom numarası 19 olan dünya yerkabuğunun ağırlıkça %1,5'ni oluşturan ve bu oranıyla en çok bulunan yedinci elementtir. Potasyum, diğer alkali metaller gibi su ile şiddetli reaksiyona girip hidrojen gazı açığa çıkarır. Potasyumun su ile reaksiyonu lityum ve sodyumun su ile reaksiyonundan daha da şiddetlidir, öyle ki bu reaksiyondan açığa çıkan ısı hidrojen gazının yanmasına yetecek kadar ısı sağlar.

Potasyum, hücre içinde tutulur ve hücre dışında kalan kısmı sodyum ile dengelenir. Hücredeki osmotik basıncı düzenler. Hücre bütünlüğünü korumada önemli rol oynar. Potasyum, beslenmede hayati bir mineraldir. Besinlerin hücre içine taşınması, sinir sistemindeki mesajların iletilmesi için önemlidir. Vücuttaki su ve mineral dengesinin korunmasına yardımcı olur. Tansiyonu dengeler. Beyne oksijen taşıyarak zihin faaliyetlerini destekler. Alkolün, vücuttaki fazla suyun, şekerin ve tuzun vücuttan uzaklaştırılmasında görev alır. Epidomiolojik ve klinik çalışmalar potasyumun kan basıncının düzenlenmesinde önemli role sahip olduğunu göstermiştir. Potasyum kandaki çeşitli tampon sistemleri için gerekli yapıtaşlarındandır. Kas kasılmalarında gevşetici etki gösterir (Naidu *et al.* 1999; Tosun 2009).

Potasyumun vücuttaki konsantrasyonu 2 mg/g'dır. Normal bir beslenmeyle alınan potasyum miktarı 2-5,9 g/gün olup potasyumun minimum gereksinimi günde 1,6-2 g arasında değişmektedir. Bir yaşına kadarki bebeklerde günlük potasyum ihtiyacı ortalama 700 mg'dır. 10 yaşına kadarki çocuklarda potasyum ihtiyacı 1000–2000 mg arasında değişir. Yetişkinlerde ise günlük potasyum ihtiyacı 2000–3500 mg kadardır.

Plazmadaki potasyum konsantrasyonunun anormal miktarlarda az olması hipoklemi olarak adlandırılır. Potasyum eksikliği, dolaşım bozukluğu, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma, kabızlık, adale zayıflığı, zihin bulanıklığı, sinirsel gerginlik, baş ve karın ağrısı, kramplar ve kalpte ritim bozuklukları gibi rahatsızlıklara neden olur. Fazlalığı ise başta böbrekleri ve kalbi etkiler. Kas zayıflığı, kalp çalışmasının ve ritminin bozulması gibi hastalıklara neden olur. Kan basıncını düşürür, felç ve böbrek taşı riskini azaltır, kemiklerde deminerilasyonu (osteoporozi) ve düzensiz kalp atışını önler. Kaynakları; lahana, brokoli, pazı gibi yeşil yapraklı sebzeler, zeytin, balık, sarımsak, portakal suyu, patates, muz, hurma, incir, avokado, kayısı, badem, fındık, fıstık, kahve, kuru baklagiller, etler ve türevleridir. Sebze ve meyveler yüksek düzeyde potasyum içerirler (Saldamlı 1998; Tosun 2009).

2.2.4. Çinko (Zn)

Çinko, 30 atom numaralı, periyodik cetvelde geçiş elementleri grubunda yer alan bir metaldir. Düşük kaynama sıcaklığı dikkat çekicidir. Çinko, hava, su ve toprakta doğal olarak bulunan bir maddedir. Birçok yiyecek maddesi ve içilen su belirli konsantrasyonlarda çinko içermekte ve bu konsantrasyon insan faaliyetleri sonucu giderek artmaktadır. Çinko yüklemesi daha çok madencilik, kömür ve atık madde yakılması, demir-çelik işleme sanayiden kaynaklanmaktadır.

İnsan vücudunda dokulardaki çinko miktarı ortalama 2-4 g kadardır. Normal bir beslenmeyle karşılanan gereksinim ise 6-22 mg/gün'dür. Çinko vücuttaki pek çok fonksiyonda görev alır. Çeşitli enzimlerin moleküllerinin, proteinlerin ve biomembranların önemli bir parçasıdır ve iki yüzden fazla enzimin yapısında bulunur.

Protein sentezinde, nükleik asit sentezinde, protein sindiriminde, karbonhidrat metabolizmasında, karanlığa adaptasyonda, kemik metabolizmasında, oksijen taşınmasında ve birden çok enzimin fonksiyonuna yardımcı olarak görev almaktadır. Hücre metabolizmasında temel rol oynar. Bu enzim radyasyon ve kimyasal oksidantlara karşı hücreyi korur. DNA ve RNA sentezinde rol almakta olup, hücrelerin ve dokuların yenilenmesinde görev almaktadır. Hem karbonhidrat hem protein hem de nükleik asit sentezinde görev alır (Saldamlı 1998; Naidu *et al.* 1999; Bhatnagar and Natchu 2004; Şamil vd 2005; Tosun 2009).

Eksikliğinde; bağışıklık sistemi zayıflar; halsizlik, yaraların geç iyileşmesi, tat ve koku duyularının bozulması, cücelik, karaciğer ve dalak büyümesi, saçlarda zayıflama ve dökülme gibi belirtiler görülür. Ayrıca gelişme geriliği, iştahsızlık, öğrenme ve dikkat eksikliği görülebilir. Tırnaklarda beyazlamaya neden olur. Sindirim, solunum ve iskelet sistemleri etkilenir. Yetersizliğinde bazı enzimlerin değişik organlarda azaldığı saptanmıştır. Fazlalığı ise vücutta toksik etki yapmaktadır. Bulantı, kusma ve ishal, huzursuzluk, terleme ve titreme gibi sorunlara ve kolesterol dengesizliğine neden olabilir. Ayrıca, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve aşırı kullanımlarda tümör oluşumuna neden olur (Saldamlı 1998; Naidu *et al.* 1999; Tosun 2009).

2.2.5. Manganez (Mn)

Manganez, atom numarası 25 olan, periyodik cetvelde 7B grubunda yer alan bir elementtir. Genellikle doğada demir elementi ve daha birçok elementle bağlı biçimde bulunmaktadır. Metal endüstrisinde alaşımlarda kullanılır. Özellikle paslanmaz çelik yapımında alaşımda gerekli bir hammaddedir. Çinko karbon ve alkalinli pillerin üretiminde kullanılan önemli bir elementtir.

Demir-çelik fabrikaları, güç santralleri, yakma fırınları ve maden yataklarının tozlarından havaya karışabilir. Suya ve toprağa karışımı doğal kaynaklardan, atıkların deşarjıyla ve atmosferik taşınımla olur. Nehir, göl ve yer altı sularında doğal olarak bulunur ve sudaki bitkiler tarafından bir miktar alınarak birikebilir.

Manganez iyonları, çok çeşitli enzimlerde ve fotosentetik bitkilerde yer alabilmektedir. Birçok metabolik olaylarda görev aldığı için insan vücudu içi önemli bir eser elementtir. Vücutta protein sentezlenmesinde, sindirimde ve besinlerden enerji üretilmesinde görev alır. Kemiklerin büyümesi ve gelişmesi ile bağ dokuları için gerekli mineraldir. Sinir fonksiyonları ve gelişiminde etkilidir. Cinsel gücü arttırır ve kısırlıkta faydalıdır. Kanın normal pıhtılaşması için gereklidir. Hücreler içinde manganez mitokondride bulunduğundan, mitokondrice zengin olan karaciğer, böbrek gibi organların manganez konsantrasyonları yüksektir. İnce bağırsaklarda emilir ve kemiklerde, karaciğerde, böbreklerde, hipofiz bezinde ve pankreasta depolanır (Saldamlı 1998; Baysal 2002; Tosun 2009).

Eksikliği; sürekli yorgunluk, hafıza problemleri, kısırlık, kilo kaybı, özellikle çocuklarda ve bebeklerde büyüme geriliği ve gelişim bozuklukları, kemik ve kıkırdaklarda anormal oluşumlar, bulantı, kusma saçlarda beyazlaşma ve saç uzamasında yavaşlamaya neden olabilir. Ayrıca, diyabet ve pankreas bozuklukları görülebilir. Fazlalığında; saçmalama, halüsinasyon, uykusuzluk, depresyon, iktidarsızlık, sinirlilik, ruhsal rahatsızlıklar, hareket zorluğu, zayıflama görülür. Aşırı doz belirtileri parkinson hastalığının belirtileri ile benzerlik gösterir. Yetişkinlerde günlük manganez ihtiyacı ortalama 2 mg kadardır (Saldamlı 1998; Baysal 2002; Tosun 2009).

2.2.6. Alüminyum (Al)

Alüminyum, atom numarası 13 olan, doğada genellikle boksit cevheri halinde bulunan ve oksidasyona karşı üstün direnci ile tanınan bir metaldir. Endüstrinin pek çok kolunda milyonlarca farklı ürünün yapımında kullanılmakta olup dünya ekonomisi içinde çok önemli bir yeri vardır. Alüminyumdan üretilmiş yapısal bileşenler uzay ve havacılık sanayi için vazgeçilmezdir. Hafiflik ve yüksek dayanım özellikleri gerektiren taşımacılık ve inşaat sanayisinde geniş kullanım alanı bulur. Alüminyum, zehirleyici ve manyetik değildir. Yerkabuğunda bol miktarda (%7,5-8,1) bulunmasına rağmen serbest

halde çok nadir bulunur ve bu nedenle bir zamanlar altından bile daha kıymetli görülmüştür.

Alüminyumun vücuda girişi oral, parenteral (solunum, deri v.b.) yollarla olur. Mutfak kaplarından, içme suyundan, deodorantlardan, gıda katkı maddelerinden, bazı ilaçlardan, diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su, hammadde ve ambalaj materyallerinden alüminyum vücuda alınabilir. Ayrıca alüminyum işleyen tesislerden alüminyum tozu solunarak alınabilir. Alüminyum, temas ettiği besinlere de geçebilir. Bu özellik besinin nötr, alkali veya asit oluşuna göre değişir. Alüminyumu yüksek miktarda içeren besinler; işlenmiş peynirler, tahıl ürünleri ve tahıllardan yapılan tatlılardır. Çay da alüminyum içermektedir. Bebekler için en büyük alüminyum kaynağı ise soya içeren mamalardır. Su, alüminyumu en fazla taşıma potansiyeline sahip etkendir.

Toplam vücut alüminyum düzeyi 30-40 mg kadardır. Şehirde yaşayan ve ortalama 70 kg ağırlığında olan bireyde yiyeceklerle birlikte vücuda alınan günlük alüminyum miktarı kg başına 0,01–1,4 mg'dır. Sindirim sisteminden direk kana geçen alüminyum miktarı %1'den azdır (1-2 µg/l). Büyük bir kısmı kemik ve akciğer olmak üzere çeşitli dokularda depolanan alüminyumun, sağlıklı insanlarda günde yaklaşık 10-40 µg kadarı böbrek yolu ile atılmaktadır. Alınan miktar arttığında, böbrekten atılım miktarı günde 200-500 µg'a kadar çıkabilmektedir. Böbreklerden alüminyum atılımı total vücut alüminyumunu dengelemektedir. Ayrıca safra yoluyla da alüminyum atılabilmektedir (Tayfur vd 2002).

Eksikliğinde herhangi bir problem görülmemektedir. Fazlalığında; osteomalazi (kemik yumuşaması), mikrositik anemi, bunama, hafıza kaybı, halsizlik ve titreme görülür. Alüminyum toksititesinin tam mekanizması bilinmemektedir. Alüminyumun, onun hızla korozyona uğramasına neden olan bazı kimyasallarla temas etmesinden kaçınmak gerekir. Örneğin, bir parça alüminyumun yüzeyine damlatılan çok küçük bir miktar cıva, koruyucu alüminyum oksit tabakasını kolayca deler ve birkaç saat içinde devasa yapı kirişleri bile önemli derecede zayıflayabilir (Keleşoğlu 2011).

2.2.7. Bor (B)

Bor, 5 atom numaralı, doğada elementel olarak bulunmayan bir yarı metaldir. Endüstride yüksek saflıkta bor zorlukla elde edilebilir. Çünkü bor, karbon ve başka elementlerle bileşikler oluşturur. Bor madeni, çok dirençli metalik parçaların yapımında (uçak ve gemi endüstrisi), birçok metalle alaşım yapılmasında, metalürjide gaz yok edici olarak, nükleer endüstride elektron emici olarak, çamaşır tozunda beyazlatıcı olarak ve ısı yalıtımında kullanılan cam elyafının boraks bileşeni olarak kullanılır. Bor minerallerinden elde edilen boraks ve borik asit; özellikle nükleer alanda, savunma sanayisinde, jet ve roket yakıtı, sabun, deterjan, lehim, fotoğrafçılık, tekstil boyaları, cam elyafı ve genellikle kâğıt sanayinde kullanılmaktadır. Boron içeren reaktanlar organik bileşiklerin sentezinde kullanılırlar ve boron içermeyen bazı ilaçların yapımında ara ürün olurlar.

Bor, sanayinin pek çok kolunda farklı amaçlarla kullanılmasının yanında, sağlık açısından da önemli bir mineraldir. Kalsiyum, magnezyum ve fosfor mineralleri ile D vitamininin vücutta korunmasına ve etkili bir şekilde kullanılmasına yardımcı olarak diş ve kemik sağlığının korunmasına katkıda bulunur. Beyin fonksiyonlarını geliştirir. Özellikle kadınlar açısından östrojen hormonunun çalışmasını destekleyici ve kemik erimesini azaltıcı etkilerinden dolayı gereklidir. Borun bir diğer özelliği de doğal bir antibiyotik oluşudur. Bor minerali, tıpta tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Özellikle, kemik erimesi, sinir hastalıkları, migren, halsizlik ve kanser tedavilerinde kullanılmaktadır. BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle beyin kanserlerinin tedavisinde hasta hücrelerin seçilerek imha edilmesinde kullanılmakta ve sağlıklı hücrelere zararının minimum düzeyde olması nedeniyle tercih nedeni olabilmektedir. Ayrıca, insan vücudunda normalde bulunan bor, bazı ülkelerde tabletler şeklinde üretilmeye başlanmıştır.

Borun kalsiyum ve magnezyum metabolizmasıyla ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Menopozda kalsiyum kaybını önlediği bildirilmiştir. Etkinlik mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Baysal 2002). Borun yeterli miktarda

alınmaması, D vitamini eksikliğine ve buna bağlı olarak da kemik erimesine ve kemiklerin zayıflaması sonucu kemiklerin daha kolay kırılmasına neden olur. Eksikliğinde ayrıca, konsantrasyon zorluğu ve hafıza zayıflığı görülebilmektedir. Vücuda yüksek dozda bor alınması zehirleyici etki gösterebilir. Yetişkinlerde günlük alınması gereken bor miktarı 13 mg kadardır.

2.2.8. Krom (Cr)

Krom, 24 atom numaralı çok sert bir metaldir. Doğada kromit ($FeCr_2O_4$) şeklinde bulunur. Başlıca kullanma yerleri, kromla kaplama (kromaj), krom çeliğinin yapımı, kaynakçılık, dericilik, fotoğrafçılık, dikromatlar boya endüstrisi ve pil sıvılarıdır. Kromun (+3) ve (+6) değerlikli iyonları biyolojik önem taşır. Cr^{+3} insan ve hayvanlarda esansiyel eser elementtir. Cr^{+3}iyonları Cr^{+6}iyonlarına göre daha az toksiktirler.

Yetişkin bir insan için günlük krom alım miktarı 30–50 μg/gün'dür. Krom; deri, akciğer, kas ve yağ dokusunda birikir. Başlıca atılım yolu (%80) idrarladır, fakat feçesle de atılabilir. Sütle atılım ikinci derecede kromu uzaklaştıran bir yoldur.

Kan şekerini ve kolesterol seviyesini kontrol ederek dengede tutar. Bu nedenle, özellikle şeker hastaları için oldukça önemli bir mineraldir. İnsanlarda yapılan gözlemler ve hayvan denemeleri, vücutta oluşturulan krom yetmezliklerinde glikoz yüklenmesine cevaben dolaşımdaki insülin düzeyinin arttığını göstermiştir. Yetersiz krom alımına bağlı olarak glikoz seviyesinde önemli dalgalanmalar ve lipid metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkar. Normal glikoz metabolizmasının devamlılığı için gereklidir. Kolesterol, yağ ve protein sentezi için hayati bir mineraldir. İnsülinin etkisini arttıran glikoz tolerans faktöründe oldukça etkili olan önemli bir insülin kofaktörüdür.

Enzim ve hormonların kullanımı ile yağ ve proteinlerin sentezlenmesinde görev alır. Kemik erimesini ve yaşlanmanın etkilerini azaltır. Ayrıca, krom minerali vücuttaki yağı kasa dönüştürerek, kilo verdirmese de vücut hatlarının daha düzgün görünmesine ve kas yapmaya yardımcı olur. Bu özelliği nedeniyle, özellikle zayıflamak ve iştahlarını

kontrol altına almak isteyenler krom kapsülü kullanmaktadırlar. Osteoporozla mücadelede ve yaşlanmayı geciktirmede etkili olduğu ayrıca kas oluşumunu desteklediği bilinmektedir.

Krom eksikliğinin kurşun toksisitesini arttırdığı gösterilmiştir. Kromun beslenme açısından gerekli bir mineral olduğu bilinmesine rağmen vücutta nasıl çalıştığı tam olarak bilinmemektedir. İşlenmiş et, tahıl ürünleri, yenmeye hazır kepek, yeşil fasulye, brokoli ve baharatlar krom bakımından zengindirler. C vitamini, karbonhidratlar ve demir krom emilimini arttırır. Yetersiz alınan kromun duyarlılığı kısıtladığı gözlenmiştir. Cr^{+6} kanserojen olarak bilinir. Tozlu ortamlarda kroma maruz kalma sonucu akciğer kanseri vakalarının ve deride iltihaplanma olaylarının gerçekleşmesine neden olur. Cr^{+3}'ün insanlara toksik etki yaptığı ile ilgili birkaç kanıt vardır. Gıdalardan alınan fazla kromun sağlığa ters bir etkisinin olmadığı da bilinmektedir (Keleşoğlu 2011). Dengesiz beslenme sonucu oluşan krom eksikliği, huzursuzluk, halsizlik ve yorgunluğa neden olur. Kalp ve damar sağlığını olumsuz etkileyerek damar sertliği ve şeker hastalığı riskini artırır. Krom eksikliği olanlarda sürekli açlık hissi ve yeme isteği, tatlılara düşkünlük görülür. Krom eksikliği iştahı kontrol etmeyi engellemesinin yanı sıra vücudun yağlanmasına da neden olmaktadır. Aşırı miktarda alınması durumunda krom zehirlenmesine neden olacağı için bilinçli ve ölçülü tüketilmelidir. Bazı durumlarda baş dönmesi ve deri döküntüsü görülebilir. Özellikle şeker hastaları doktora danışmadan krom desteği (krom kapsülü/hapı gibi) almamalıdır.

2.2.9. Fosfor (P)

Fosfor, 15 atom numaralı periyodik cetvelde 7A grubu elementlerindendir. İnsan vücudunda kalsiyumdan sonra en fazla bulunan kimyasal elementtir. Fosfor doğada kırmızı fosfor, beyaz fosfor, siyah fosfor olmak üzere üç değişik formda bulunur. Beyaz fosfor, doğada en yaygın olan fosfor allotropudur. Kristal yapılıdır ve 44,25ºC'de erir. En önemli özellikleri, karanlıkta ışıldaması ve çok zehirli olmasıdır. Havayla temas ettiği halde tutuşur ve beyaz dumanlar çıkararak yanar. Bu yüzden su dolu şişe içinde tutulur. Beyaz fosfor, böcek ve fare zehiri, sis ve yangın bombaları için kullanılır.

Kırmızı fosfor, güneş ışığı ve ısı etkisiyle beyaz fosfordan oluşur. Beyaz fosforun aksine kolayca tutuşmaz, ışıldamaz ve zehirli değildir. Erime sıcaklığı ise çok daha yüksektir. Kırmızı fosfor kibrit yapımında kullanılır. Siyah fosfor, beyaz fosforun havasız ortamda ve basınç altında ısıtılmasıyla elde edilir. Siyah fosfor yarı iletkenlerin yapımı için gerekir.

Fosfor, inorganik fosfor şeklinde DNA **ve** RNA gibi önemli biyolojik moleküllerin yapısal çerçevesinin bir parçası olarak rol oynar. Canlı hücreler de ATP (adenozin trifosfat) şeklinde hücresel enerji nakil için fosfat kullanılmaktadır. Bunun önemini şöyle de ifade edebiliriz. Canlı hücrelerde neredeyse her hücresel süreç için ATP gerekmektedir. Bu açıdan bakıldığında fosfor mineralinin ne ölçüde önemli olduğu daha iyi ifade edilmektedir. ATP ayrıca hücrelerde düzenleyici etkinliklerde önemli rol oynayan fosforilasyon için gereklidir. Fosfolipidler tüm hücre zarının yapısal ana unsurlarıdır.

İnsan vücudundaki fosforun %85'i kemikte ve dişte bulunur. Kemik ve diş yapısının temelini oluşturan fosfor, kalbin düzenli çalışması, böbrek fonksiyonları, kaslar, sinirler ve beyin fonksiyonlarının sağlıklı çalışabilmesi için gereklidir. Hücrelerin büyümesine yardımcı olan fosfor, proteinlerin sentezlenmesi, enzimler ve hücrede enerji üretimi ile ilgili kimyasal olaylara da katılır.

Fosfor eksikliği, özellikle kasları ve kemikleri oldukça olumsuz yönde etkileyerek kas hücrelerinin zarar görmesine yol açar ve kasların ve kemiklerin güçsüz düşmesine neden olur. Beyin fonksiyonlarında ve sinir-kas ilişkisinde aksaklıklara yol açar. Fosfor eksikliğinin en önemli nedenleri; fosfor açısından yetersiz beslenme, fosforun bağırsaklardan emilmemesinin yeterince gerçekleştirilememesi, alkol ve idrar söktürücü ilaçlardır.

Fosfor eksikliği gibi fosfor fazlalığı da sağlık açısından oldukça zararlıdır. Fosfor fazlalığı, vücuttaki kalsiyum dengesini bozarak kalsiyum dengesizliğinden kaynaklanan sağlık sorunlarına neden olur ve kemik yoğunluğunun ve gücünün azalmasına yol açar.

Bunun neticesinde kemikler direncini yitirir ve kolay kırılır hale gelir. Fosfor fazlalığı, yüksek tansiyona da neden olmaktadır. Ayrıca, çeşitli tarım ilaçları gibi aşırı fosfor içeren maddelerin içilmesi ya da bu maddelerle temas edilmesi halinde fosfor zehirlenmesi meydana gelebilmektedir. Et, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi protein bakımından zengin besinler bol miktarda fosforca zengin besinler arasındadır. Ayrıca, maden suları, pırasa, mısır, meyveler ve meyve suları fosfor minerali açısından zengin besinlerdir. 1 yaşına kadar olan bebeklerde günlük fosfor ihtiyacı 250 mg, 10 yaşına kadarki çocuklarda ise ortalama 800 mg'dır. 11–24 yaş arasındaki dönem fosfor ihtiyacının en fazla olduğu dönemdir. Bu yaşlarda günlük ortalama 1200 mg kadar fosfor alınması gerekir. 24 yaşın üzerindeki yetişkinler için ise günlük ortalama 800 mg fosfor yeterli kabul edilmektedir.

2.2.10. Kükürt (S)

Kükürt, 16 atom numaralı bir ametaldir ve doğada yaygın olarak bulunur. Yer kürenin %0,06'sını oluşturur. Çoğunlukla metallerle birleşmiş olarak görülür; demir, bakır, kurşun ve çinko sülfürler bu metallerin en önemli cevherleridir. Pek çok maddelerin moleküllerinde bir ya da birçok kükürt atomu bulunur. Kükürdün varlığı bu maddelere bakteri öldürücü özellikler kazandırır. Kükürt kimyasal olarak oksijenle birçok benzerlik gösterir ve bileşmelerde oksijenin yerine geçer. Ama daha az elektronegatiftir. Metaller, oksijenle olduğu gibi kükürt buharında yanarak sülfürleri meydana getirir.

Kükürdün birçok kullanım alanı vardır. Ham kükürdün büyük bölümü, kükürt dioksit gazı, sülfürik asit, karbon sülfür, tiyosülfat vb. üretiminde kullanılır. Saf kükürt, kara barut ve havai fişeklerin bileşimine girer. Kükürtten ayrıca kibrit yapımında, kauçuğun kükürtlenmesinde, ebonit üretiminde yararlanılır. Bağlarda görülen külleme hastalığına karşı yapılan kükürtleme ile deri hastalıklarının tedavisinde kullanılan pomat ve şampuanların hazırlanmasında kükürtten yararlanılır.

Kükürt dioksit, amfizemin ve süreğen bronşitlerin oluşumunda önemli rol oynar, çocuklarda solunum hastalıklarının sayısını artırır. Bitkilerde oldukça kısa süreli temaslarda yaprak nekrozlarına neden olur. Daha düşük yoğunlukta, ama daha uzun süreli temaslarda metabolizma etkinliğinde azalma yapar. Kükürt, hem dahilen hem de haricen kullanılan bir halk ilacıdır. Uyuz ve egzamada mangal külüyle karıştırılan kükürt, zeytinyağıyla merhem haline getirilir ve hasta bölgeye sürülür. Alerjiye karşı toz kükürt, leblebi unu ya da balla karıştırılarak hastaya yedirilir. Yanıklarda bir miktar kükürt kireçle karıştırılıp merhem haline getirilerek deriye sürülür. Kulak hastalıklarını iyileştirmek, çocuk düşürmek için kullanılır. Anadolu'nun bazı yörelerinde hayvan uyuzunda ve hayvanların mide bağırsak parazitlerini düşürmek üzerede dahilen kükürt kullanılır.

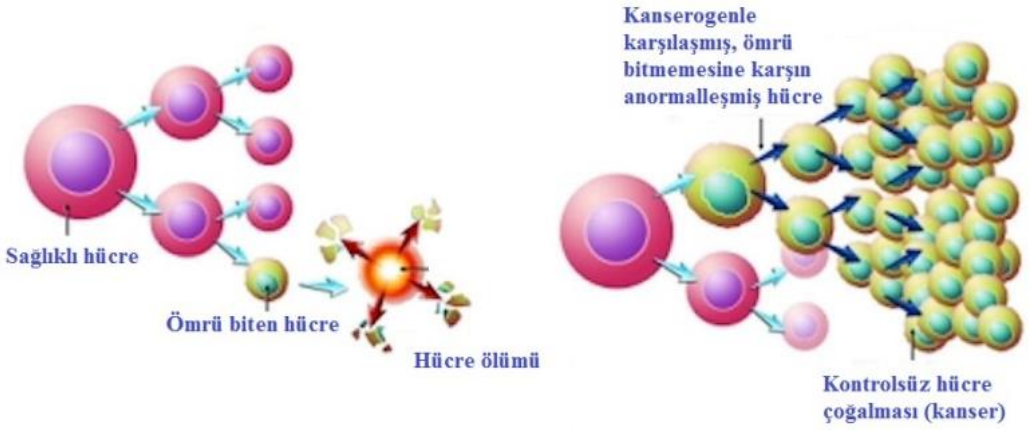
Kükürt insan vücudunda bağ dokusu, deri, tırnak üretimi, kan şekeri seviyesinin kontrolü, vücudun zehirlerden temizlenmesi, safra üretiminde rol alır. Sağlıklı saç, cilt ve tırnaklar için gereklidir. Oksijen dengesinin muhafazasına yardımcı olur. Bu da beyin fonksiyonları için çok önemlidir. Sülfür aynı zamanda B-grubu vitaminlerinin işlevlerini yerine getirmesine ve karaciğerde safranın salgılanmasına yardımcı olur.

2.3. Kanser

Kelime anlamı olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara denir. Genel anlamda ise kanser, vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan yüzden fazla hastalık grubudur. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar. Tedavi edilmez ise ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi neden olabilir.

Kanser terimi, tıbbın babası olarak bilinen Yunan fizikçi Hippocrates (MÖ 460-370) tarafından oluşturulmuştur. Hippocrates *carcinos* ve *carcinoma* terimlerini ülser oluşturan ve ülser oluşturmayan tümörler için kullanmıştır.

Bütün kanser tipleri, vücudun temel yaşam ünitesi olan hücrelerimizden gelişirler. Vücudumuzdaki sağlıklı hücreler bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlıdır, sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre ne kadar bölüneceğini bilir ve gerektiğinde ölmesini de bilir. Buna *apoptosis*, yani hücrenin programlı ölümü denir. Normalde vücudun sağlıklı ve düzgün çalışması için hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve daha çok hücre üretmesine gereksinim vardır. Bazen buna rağmen süreç doğru yoldan sapar, yeni hücrelere gerek olmadan hücreler bölünmeye devam eder. Bilincini kaybetmiş kanser hücreleri, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Fazla hücrelerin kütleleri bir büyüklük veya tümör oluştururlar.



Şekil 2.1. Normal ve kontrolsüz hücre çoğalması

Hücre bölünmesi, doku tamiri ve yenilenmesi amacıyla yapılır. Doku tamiri ve yenilenmesini hızlandıran tüm etmenler bir kanser hazırlayıcısı olabilir. X-ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve ultraviyole ışınları gibi iyonize edici radyasyonlar kansere sebep olabilmektedir. Bu radyasyonların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derecede reaktif olduklarından DNA zincirlerini koparark mutasyona sebep olmaktadır. DNA, tüm organizmalar ve bazı virüslerin canlılık işlevleri ve biyolojik gelişmeleri için gerekli olan genetik talimatları taşıyan bir nükleik asittir. DNA, hücrenin normal fonksiyonlarını görmesi için gereklidir. Kanserin esas nedeni, hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun

(eşlenmesi) hatalı olması sonucu hücrenin farklılaşmasıdır. DNA replikasyon anormalisine sebep olduğu sanılan birçok faktör mevcuttur ve bunlara hazırlayıcı faktörler denir.

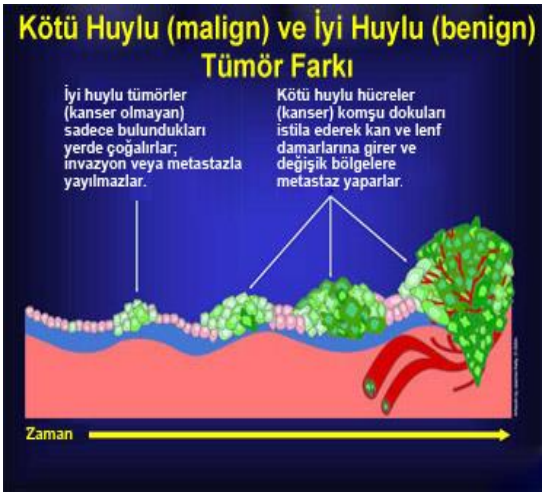
Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir kısmı kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır:

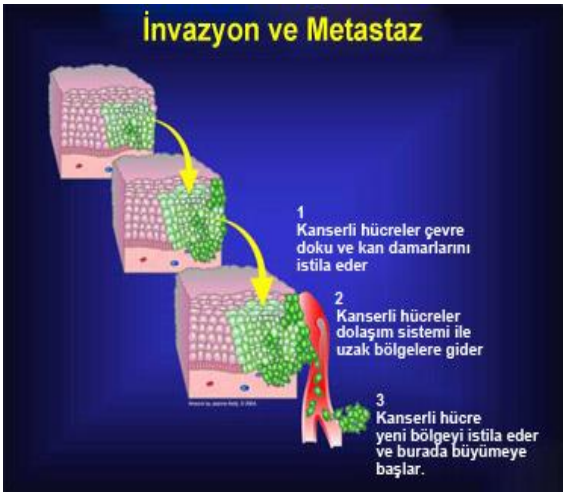
1. Mutasyon gösteren hücrelerin yaşama kabiliyetleri normal hücrelere göre daha azdır. Bu yüzden ölürler.
2. Mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda bile hâlâ aşırı büyümeyi önleyen normal geri dönüş kontrol düzeneği bulunur. Bu yüzden hayatta kalabilen mutant hücrelerin çok azı kanserli hücreye dönüşür.
3. Çoğu zaman, kanser potansiyeli taşıyan bu hücreler büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler.

Mutasyona neden olan kimyasal maddelere kanserojenler denir. Anilin boya türevleri, sigara dumanındaki çok sayıdaki kimyasal, asbest, silika tozları, kömür ve alçı tozu kanserjon maddelere örnek olarak verilebilir. Günümüzde toplumda en fazla sayıda kansere neden olan kanserojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Fiziksel olarak tahriş edici maddeler de kansere neden olmaktadır. Bu tür fiziksel etmenler arasında dudak ısırma, saçla oynama, ben koparma, yara kabuklarıyla oynama, bazı tahriş edici gıdaların aşırı ve sık tüketimi sayılabilir. Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir kalıtsal eğilim vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde kanserin oluşmasından önce birden fazla mutasyona ihtiyaç olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle şahıslarda kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyon olması, kanseri başlatmak için yeterlidir. Kanser oluşumunda viral faktörlerin etkisi de vardır.

Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar. Tümörler iyi huylu (*bengin*) veya kötü huylu (*malign*) olabilirler. İyi huylu tümörler kanser değildir. Bunlar çoğu zaman

alınırlar ve genellikle tekrarlamazlar. İyi huylu tümörlerdeki hücreler vücudun diğer taraflarına yayılmazlar. En önemlisi iyi huylu tümörler nadiren hayatı tehdit ederler. Kötü huylu tümörler kanserdir. Kötü huylu tümörlerdeki hücreler anormaldirler ve kontrolsüz ve düzensiz bölünürler. Bu tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Kontrolsüz üreyen kanser hücreler bulundukları dokuyla sınırlı kalmayıp komşu dokulara da yayılırlar buna *invazyon* adı verilir. Kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılıp, kan ya da *lenf* dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına da *metastaz* adı verilir.





Şekil 2.2. Kötü ve iyi huylu tümör farkı **Şekil 2.3.** İnvazyon ve metastaz oluşumu

Günümüzde kanser etiyolojisi ile ilgili olarak beş faktörün varlığı kabul edilmektedir. Bunlar sırasıyla; genetik, kimyasal, fiziksel, viral ve *immünolojik* faktörlerdir. En büyük grubu, olguların %50'sini kapsayan diyet ile ilgili faktörlerin oluşturur ve bunu %35 ile sigara takip eder. Mesleki olarak karsinojen maddelere maruz kalma %5'ik bir bölümü kapsarken, kalan %10'luk bölümden bilinmeyen nedenlerin yanı sıra virüslerin, çeşitli genetik faktörlerin ve gelişen birçok spontan mutasyonel olayın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kansere neden olan ana risk faktörleri davranışsaldır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalara göre kanserden ölümlerin üçte ikisinin sigara ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili olduğu tahmininde bulunulmaktadır. Sigara ve

beslenme alışkanlığı ile ilgili faktörler bilinen tek davranışsal risk faktörleri değildir. Alkol, ultraviyole ışınlara maruz kalma, cinsel davranış ve stres de kanser ile ilişkili diğer davranışsal faktörlerdir.

Kanserin tedavi yöntemleri genel olarak kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve immünoterapi olup, kanser tanısı konan hastaların bireysel özellik ve hastalık durumuna göre bu yöntemlerden bir veya birkaçı tedavide kullanılmaktadır. Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve immünoterapiye aktif tedaviler denir çünkü amaç kanseri tamamen iyileştirmek ya da yavaşlatmaktır. Semptomatik tedavilerde ise amaç hastanın kendisinin iyi hissetmesidir.

Kanser tedavileri iyileştirici, destekleyici ve palyatif tedaviler olmak üzere üçe ayrılmaktadır. İyileştirici (küratif) tedaviler, kanseri tamamen ortadan kaldırmaya yöneliktir. Destekleyici tedaviler, genelde cerrahi girişimle tümör alındıktan sonra etrafında kalmış olan kanserli hücreleri yok etmek için uygulanmaktadır. Kemoterapi ileride olabilecek metastazları, radyoterapi ise belirli bölgede tekrar kanser oluşma riskini azaltmak için yapılmaktadır. Palyatif tedavide ise amaç, gelecekte olabilecek belirtileri engellemek, yaşam kalitesini arttırmak, tedavide devamlılık sağlamak ve yaşam süresini uzatmak olarak sıralanabilir.

Kanserden korunma ise üç başlık altında toplanabilir. Birincil korunma, kanser oluşumu mekanizmasını tetikleyecek, *karsinogenezis* işlemini başlatabilecek olan her türlü kanser yapıcı (karsinojenik) madde ve oluşumla teması engellemektir. İkincil korunma, tarama ve erken tanı yoluyla olgularda kanseri erken yakalayıp şifa şansını arttırmaktır. Üçüncül korunma, kanser hastasının optimum tedavisini yaparak, bu hastalık nedeniyle veya tedavi komplikasyonlarına bağlı olarak beklenenden erken ölmesini önlemektir. Yapılan tahmin çalışmalarına göre, diyette yağı azaltıp selülozu arttırarak %8, sigarayı bırakarak %8-15, tarama ve erken tanı programlarıyla %3, güncel tedavilerle %10-25 oranlarında kanser ölümleri azaltılır (Korkmaz 2010).

Kanser, görülme sıklığı ve ölüm nedenleri arasında ön sırlarda yer alması nedeniyle bir

sağlık sorunu olması ile birlikte topluma getirdiği sosyal ve ekonomik yük nedeni ile de bir toplum sorunu olarak da görülebilmektedir. Kanser tedavisi ve tetkiklerinin oldukça pahalı yöntemler olması bireye getirdiği yük yanı sıra devlete de önemli bir yük getirmektedir. Ayrıca uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle oluşturduğu iş gücü kaybı bunu daha da arttırmaktadır. Kanserlerin çoğunluğu kişilerin aktif çalışabileceği 45-60 yaşlarında görüldüğünden bu bireysel olarak da o ailenin maddi durumunu etkilemektedir.

Kanser bugün Dünya'da ve Türkiye'de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer alan en sık ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2008'de yayınladığı "Dünya Kanser Raporu" verilerine göre; küresel çapta 2008'de 12,4 milyon yeni kanser vakası (erkeklerde 6 672 000 ve kadınlarda 5 779 000) ve 7,6 milyon kanser kaynaklı ölüm (erkeklerde 4 293 000 ve kadınlarda 3 300 000) görüldüğü tahmin edilmektedir. Yeni vakaların yarıdan fazlası düşük ve orta gelir grubu ülkelerde görülmüştür. Küresel çapta akciğer kanseri en yaygın kanser türü ve kanserle alakalı ölüm nedeni iken; kadınlarda en yaygın kanser türü ve kanserle alakalı ölüm nedeni meme kanseridir. Yine aynı raporda "Türkiye Örneği" başlığı altında yer alan verilere göre; Türkiye'de her yıl 150 000 yeni vakanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Korkmaz 2010).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Ocak 2013'te yayınladığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012'den alınan verilere göre 2004-2011 yılları arasında yıllara ve cinsiyete göre toplam kanser insidansları (görülme sıklığı) Çizelge 2.1'de, yıllara göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün insidansı Çizelge 2.2'de ve yıllara göre erkeklerde en sık görülen 10 kanser türünün insidansı Çizelge 2.3'te verilmiştir. (2009, 2010, 2011 yıllarına ait değerler tahmini değerlerdir.)

Çizelge 2.1. Yıllara ve cinsiyete göre toplam kanser insidansı (100.000'de dünya standart nüfusu), Türkiye

Yıllar	Erkek	Kadın	Toplam
2004	236.3	142.9	189.6
2005	246.5	149.7	198.1
2006	256.4	158.1	207.3
2007	271.7	166.8	219.3
2008	280.5	172.0	226.3
2009	304.5	182.3	243.4
2010	330.4	193.2	261.8
2011	358.4	204.7	281.6

Çizelge 2.2. Yıllara göre kadınlarda en sık görülen 10 kanser türünün insidansı (100.000'de Dünya Standart Nüfusu), Türkiye

Kanser Türü	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Meme	34.7	35.0	37.6	35.9	40.7	42.1	43.6	45.1
Tiroid	7.3	9.6	10.8	14.4	16.2	19.7	24.0	29.8
Kolorektal	11.3	11.1	12.5	12.3	13.2	13.9	14.6	15.3
Uterus Korpusu	7.6	7.1	8.4	8.7	8.6	9.5	10.4	11.4
Trakea, Akciğer ve Bronş	7.4	7.4	7.7	7.8	8.2	8.7	9.3	9.9
Non-Hodgkin Lenfoma	4.4	4.0	4.9	5.2	5.0	6.0	7.2	8.6
Mide	6.4	6.9	7.6	8.4	7.7	8.0	8.3	8.6
Over	5.8	5.6	5.9	6.5	6.9	7.1	7.3	7.5
Uterus Serviksi	4.5	4.4	4.8	4.3	4.1	4.9	5.9	7.1
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3.6	4.0	4.6	4.6	4.4	4.5	4.6	4.7

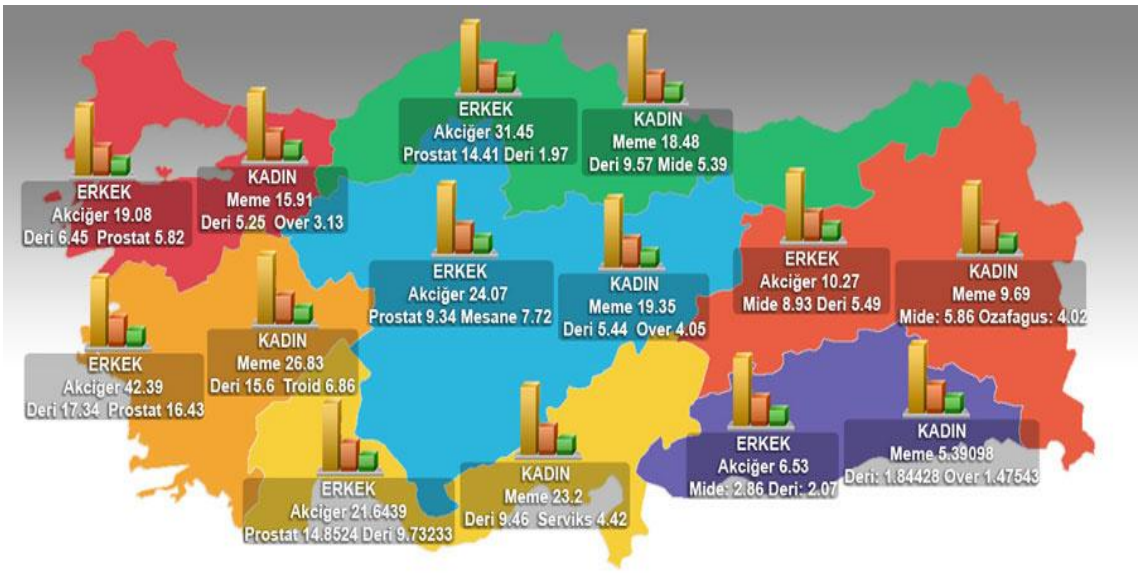
Çizelge 2.3. Yıllara göre erkeklerde en sık görülen 10 kanser türünün insidansı, (100.000'de, DünyaStandart Nüfusu), Türkiye

Kanser Türü	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**
Trakea, Akciğer ve Bronş	65.1	65.9	68.9	73.0	69.2	74.1	79.3	84.9
Prostat	24.9	28.6	28.9	32.3	37.6	44.0	51.4	60.0
Mesane	19.3	20.6	21.0	22.5	21.7	23.4	25.3	27.3
Kolorektal	16.5	16.2	18.2	19.1	20.8	22.5	24.3	26.3
Mide	14.1	14.9	14.8	17.3	18.0	19.1	20.3	21.6
Non-Hodgkin Lenfoma	6.3	5.9	6.9	7.6	6.9	8.5	10.4	12.7
Larinks	10.0	8.9	9.7	9.3	9.1	9.5	9.9	10.3
Pankreas	4.0	4.4	5.2	6.3	6.1	6.7	7.3	8.0
Böbrek	4.1	4.1	5.5	5.2	5.8	6.3	6.9	7.5
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	4.7	5.7	5.4	5.8	6.1	6.2	6.3	6.4

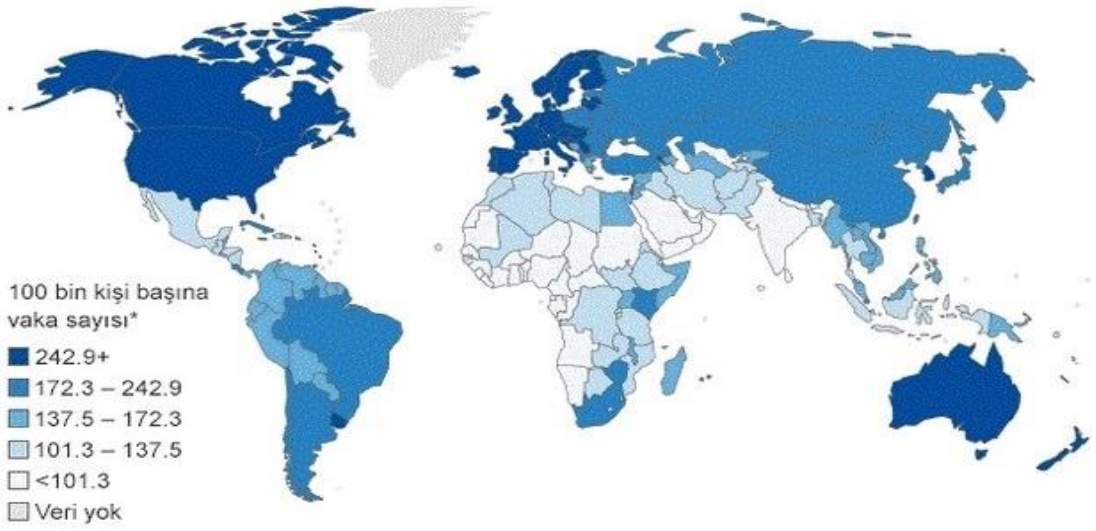
Yıllara göre, erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin insidansı giderek artmıştır. Erkeklerde en sık görülen kanser türleri arasında *trakea*, akciğer ve *bronş* kanserleri birinci sırada yer almaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında ise meme kanseri birinci sıradadır. *Trakea,* akciğer ve *bronş* kanserleri kadınlarda en sık görülen kanserler arasında beşinci sıradadır.

Türkiye'de en sık görülen kanser türlerinin insidansı bölgelere göre değişmektedir. Doğu Anadolu Bölgesi'nde kadınlarda en sık görülen kanser türü, %9,69'luk oranla meme kanseridir. Meme kanserinden sonra en sık görülen diğer iki kanser türü, %5,86'lık oranla mide kanseri ve %4,02'lik oranla *özafagus* kanseridir. Erkeklerde en sık görülen kanser türü ise %10,27'lik oranla akciğer kanseridir. %8,93'lük oranla mide

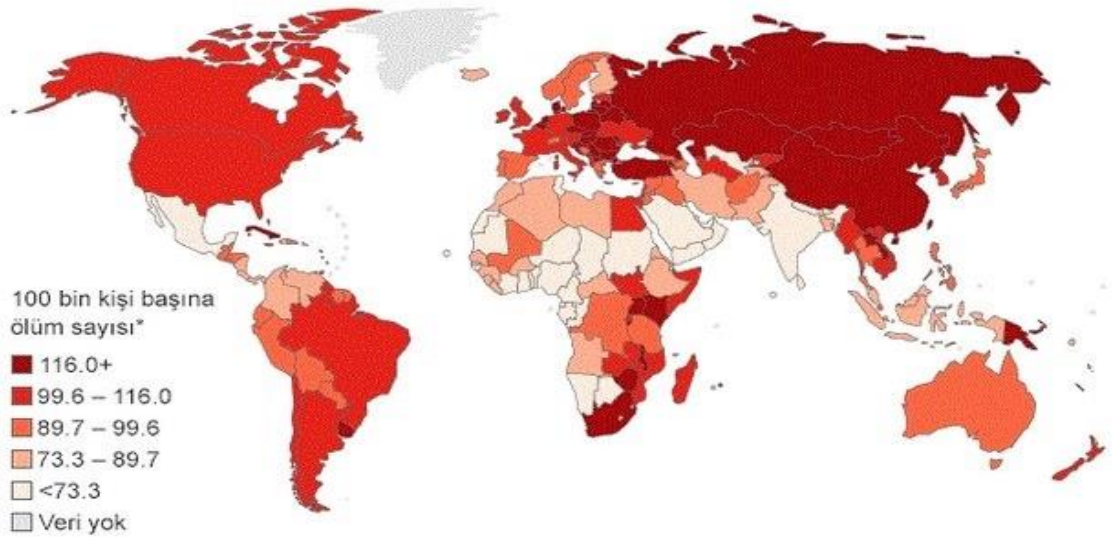
kanseri ikinci sırada ve %5,49 luk oranla deri kanseri üçüncü sırada yer almaktadır. Diğer bölgelerde en sık görülen kanser oranları Şekil 2.4'te verilmiştir.



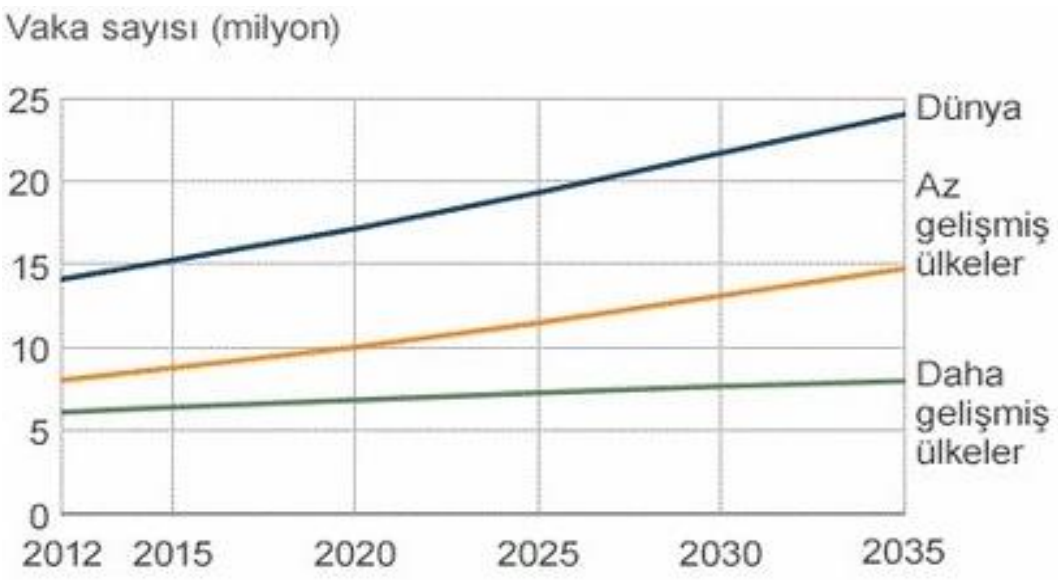
Şekil 2.4. Türkiye'de coğrafi bölgelere göre en sık görülen kanser türlerinin yüzdeleri



Şekil 2.5. 2012 yılında Dünya'daki kanser vakaları



Şekil 2.6. 2012 yılında Dünya'daki kanser ölümleri



Şekil 2.7. Küresel kanser vakası tahminleri

2.4. Akciğer Kanseri

Akciğerler, göğüs boşluğumuzun büyük kısmını dolduran koni şeklinde, süngerimsi yapıda bir çift organdır. Akciğerlerin başlıca görevi, vücut hücrelerinin artık maddesi olan karbondioksiti vücuttan atmak ve yaşam için temel gereksinim olan oksijeni

vücuda almaktır. Akciğerler başlıca *bronş* denen hava içeren tüplerden, *alveol* denen hava keseciklerinden, kan ve akkan (*lenf* sıvısı) damarlarından oluşmuştur.

Akciğer kanseri, yapısal olarak normal akciğer dokusundan olan hücrelerin, kontrol dışı çoğalarak akciğer içinde bir tümör oluşturmasıdır. Burada oluşan tümör öncelikle bulunduğu ortamda büyür, daha ileriki aşamalarda ise çevre dokulara veya dolaşım yoluyla uzak oranlara yayılarak (karaciğer, kemik, beyin vb. gibi) hasara yol açar. Bu yayılmaya *metastaz* adı verilir.

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir bir hastalık iken, günümüzde her iki cinsiyette de kanserden ölümlerinin başında yer almaktadır. Mortalitesi oldukça yüksek olan bu kanser türünde dünya genelinde sigara içme alışkanlıklarındaki değişmeye bağlı olarak histolojik alt tiplerinin oranında değişiklik yaşanmıştır. Tarihsel olarak çoğunlukla erkeklerde görülen akciğer kanseri zaman içinde meydana gelen sosyolojik değişiklikler sonucunda ve kadınların da sigara kullanma alışkanlıklarının artması ile birlikte kadınlarda görülme sıklığı artmıştır.

Tüm dünyada, yılda yaklaşık 1,6 milyon kişinin öldüğü akciğer kanseri, dünya genelinde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre akciğer kanseri tüm dünyada kanser türleri arasında, erkeklerde en sık ölüme neden olan birinci, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür. En yüksek sıklıkta Kuzey Amerika ve Avrupa'da, en düşük ise Afrika'da rastlanmaktadır. Ülkelere göre, akciğer kanseri erkek ve kadınlarda tüm kanser olgularının %13-15'inden, kanser ölümlerinin de yaklaşık %20-30'undan sorumludur. Tanı sonrası beş yıllık yaşam oranları, yıllar içinde çok az oranda %12'den %15 oranına artış göstermiştir. Akciğer kanserinin erken evrelerde beş yıllık sağ kalımı %60-70 iken, ileri evre olgularda bu oran %5'in altına düşmektedir. Tüm alttipler ve evreler göz önüne alındığında, tedavi ile beş yıllık sağ kalım oranı %14'tür. Akciğer kanserinin küresel insidans artış hızı yılda %0,5 iken, özellikle kadınlarda her yıl %4,1 artış söz konusudur.

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Risk sigara içenlerde, içmeyenlere göre 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde ise risk, %3,5'tir. Sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi ve sigaraya başlama yaşı kanser gelişimini etkilemektedir. Ayrıca sigaranın filtresiz olması ve yoğun katran içermesi de ek faktörlerdir.

1980 yılı başlarında hem ABD'de, hem de Avrupa ülkelerinde sigara karşıtı kampanyalar sonucu, erkeklerde sigara tüketiminin azalmasına bağlı, akciğer kanseri sıklığı ve mortalitesi de azalmaya başlamıştır. Bundan dolayı ülkemizdeki sigara içme oranlarının kadınlarda %24, erkeklerde %63 olduğu dikkate alındığında, gelecekte ülkemizde de erkek ve kadınlardaki bu sigara içme oranlarındaki azalmalara bağlı olarak, akciğer kanseri ölüm oranlarının da azalacağı tahmin edilmektedir. Son yıllarda kadınlarda sigara kullanımındaki artış nedeni ile Doğu Avrupa ülkeleri ile ülkemizde akciğer kanseri sıklığı giderek artmaktadır.

Akciğer kanseri gelişiminde sigara dışında yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalıklarının kalıntıları, diyet, viral infeksiyonlar, genetik ve *immünolojik* faktörler %6 oranında etkili bulunmuştur. Akciğer kanserinin ileri yaştaki (60-70) kişilerde görülme olasılığı genç yaştakilere göre daha fazladır. Ülkemizde ileri yaş grubunda en sık *skuamöz* hücreli kanser, genç yaşlarda ise *adenokanser* daha fazla izlenmektedir. Kadınlarda, özellikle sigara içimi ile küçük hücreli akciğer kanseri arasında ilişki belirgindir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde Ege-İç Anadolu ve Akdeniz'de en yüksek (39,5-41/100 000), Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde ise en düşük (17,7-11,7/100 000) bulunmuştur. Ülkemiz akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacı ile Türk Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu (TAPMG) tarafından, ulusal hastane bazlı geriye dönük olarak yapılan çalışmada 11849 akciğer kanserli olgunun %90,4'ü erkek, %9,6'sı kadın saptanmış, yaş ortalaması ise 46-65 (%56,7), sigara kullanma oranı %90, evrelere göre ise Evre I %5,6, Evre II %7,7, Evre IIIA %14,2, Evre IIIB %32,1 ve Evre IV ise

%40,4 bulunmuştur. Kalıtsal faktörlerin akciğer kanseri gelişimindeki etkisi araştırılmıştır ve birinci derece akrabalarında kanser olanlarda, akciğer kanseri riski 2,4 kat arttığı bulunmuştur.

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında akciğer kanseri önlenebilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde, %85-100 oranında gelişiminin azalabileceği tahmin edilmektedir. Bunun için öncelikle sigara kullanımını en aza indirecek ve tümüyle ortadan kaldırabilecek önlemlerin alınması gereklidir.

2.4.1. Akciğer kanserinde belirti ve bulgular

Akciğer ve *bronş* sisteminin, ağrı duyusu içermemesi ve ilk semptom olan öksürüğün sigara içenler tarafından bir hastalık belirtisi olarak değerlendirilmemesi nedeniyle, akciğer kanseri vakalarının tanısı çoğunlukla ileri evrelerde konulmaktadır. Semptomlar tümörün lokal büyümesine bağlı olabileceği gibi metastatik hastalığa veya metastatik olmayan kanserli hücrelerin vücudun diğer dokularına dolaylı etkilerine (*paraneoplastik* sendromlara) bağlı olabilir. *Paraneoplastik* sendrom, bir tümör veya tümörün metastazları ile doğrudan ilgili olmayan, ancak tümörün varlığına bağlı olan ve dolayısı ile tümörün çıkarılmasından sonra gerileyebilen belirtilerdir. Tümör hücrelerinin biyolojik olarak aktif bileşenler salgılaması sonucu meydan gelir. Salgılanan etmenlere (hormon gibi) göre çeşitli belirtilere yol açabilirler. Bunlar arasında; kan sodyum miktarının azlığı, Cushing sendromu, normalin üstünde kan kalsiyumu, erkek göğüsünde normalden fazla büyüme sayılabilir.

Akciğer kanserinin semptomları birincil (primer) tümör tipine, tümörün göğüs kafesi içinde dağılımına yayılımına, *metastazlara* veya *paraneoplastik* sendromlara bağlı olarak ortaya çıkar.

American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society'nin (ERS), çeşitli araştırmaların verilerine göre yaptığı ortak araştırmaların sonucunda; öksürük %8-75, kilo kaybı %0-68, nefes darlığı (dispne) %3-60, göğüs ağrısı %20-49 ve öksürükle kan

tükürme %6-35 oranlarında görülebilmektedir. Tanı konan hastaların yaklaşık %20 lik bölümünde herhangi bir sempton görülmez. Böyle hastalarda kanser tanısı, tesadüfen çekilen akciğer röntgeni veya saptanan *soliter pulmoner* nodüllerin incelenmesiyle tanı konmaktadır.

Kanserin büyümesi ve akciğer dokusuna yayılması sonucunda öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum, göğüs ağrısı, *hemoptizi* semptomları görülür. Akciğer kanserinin *metastazları* ise yayılım gösterdiği organa bağlı olarak bulgu verir. Bu kanserin, beyine yaptığı *metastaz nörolojik* semptomlara neden olurken, kemiğe metastazıyla ağrı şikayetleri görülür. Tümör hücrelerinden salınan hormonlara dolaylı olarak *paraneoplastik* sendromlar gelişebilir. Çeşitli hormonların salınımı sonucunda, salınan hormona bağlı olarak çeşitli bulgular görülebilir.

Ayrıca akciğer kanserli hastaların çoğunda kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik (özgül olmayan) semptomlar bulunabilir. Semptomlar, primer tümörlerin lokalizasyonuna göre değişebilir. *Bronş* içi (*endobronşial*) merkezi tümörlerde daha çok öksürük, nefes darlığı, *hemoptizi*; çevresel olanlarda ise sıklıkla *plevra* kaynaklı göğüs ağrısı ve *dispne* gibi semptomlar görülür. Bununla beraber hastaların %5-10'nda hiç semptom olmayabilir.

Akciğer kanserinde nonspesifik bir bulgu olan ateş; *obstrüktif* (tıkanmalı) *pnömoni* ve karaciğer *metastazları* ile ilgili olup, sıklıkla *pürülan* (irinli) balgam ve *hemoptizi* ile birliktedir. Görülen belirtiler sıklıkla birincil tümörün sebep olduğu belirtilerdir. Birincil tümöre bağlı belirtilere; göğüs ağrısı, öksürük, *dispne, hemoptizi* örnek verilebilir.

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde *ekstratorasik* yayılıma bağlı belirtiler görülür. Bunlar arasında; kemik ağrısı, kırıklar, akıl bulanıklığ, kişilik değişmesi, alkalin fosfataz seviyelerinde yükselme, sınırlı konumlu *nörolojik* hasar, baş ağrısı, bulantı, kusma, ele gelen *lenfadenopati*, zayıflık, halsizlik, bayılmalar gibi belirtiler bulunmaktadır. Yaklaşık %10 hastada ise *paraneoplastik* sendrom görülür.

2.4.2. Akciğer kanserinin nedenleri

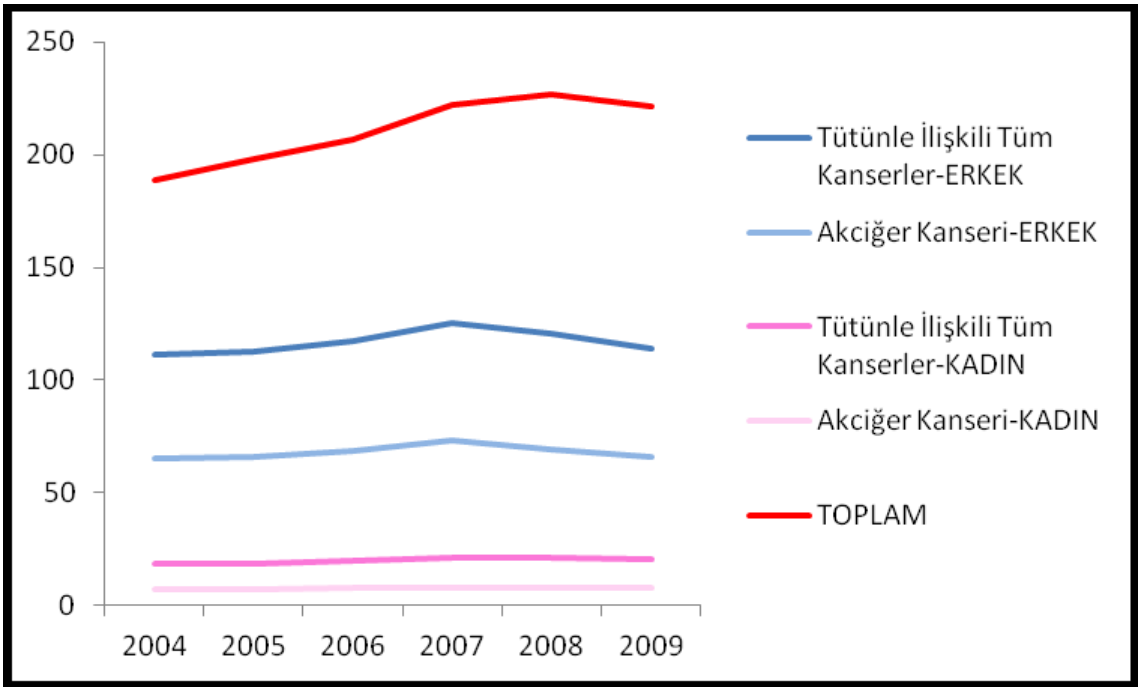
2.4.2.a. Sigara

Sigara kullanımı, akciğer kanserinin başlıca nedenidir. Ancak akciğer kanseri, sigara içmeyenlerde de görülebilmektedir. Akciğer kanserli erkeklerin %10 ve kadınların ise %20-25'inde gelişen kanser sigara ile ilişkili değildir. Gelişmiş ülkelerde akciğer kanserinden ölümlerin erkeklerde %92-94'ünün, kadınlarda ise %78-80'inin sigaraya bağlı olduğu bildirilmiştir. Ülkelerin tükettikleri sigara miktarı ile akciğer kanseri ölüm oranı arasında doğrusal bir oran vardır. Bu durum son yıllarda tütün tüketiminin arttığı gelişmekte olan ülkelerde belirgin bir şekilde izlenmektedir.

Sigara dumanında 4000'den fazla kimyasal madde bulunur. 60'dan fazlasının kanıtlanmış *karsinojen* özelliği vardır. Bunların bir kısmı radyoaktif özelliktedir; radon, kurşun, bizmut ve polonyum. *Polisiklik* hidrokarbonlar ve *N-nitrozamin* özellikle *prokarsinojenik* olarak tanımlanmıştır.

Sigaranın akciğer kanseri nedeni olduğu yönündeki ilk bulgular 1962 yılında yayınlanmıştır. Birçok nedene bağlı olarak gelişmekle birlikte hastaların yaklaşık %85-90'ında sigara içimine rastlaması, önemini ortaya koymaktadır. Ancak bu hastalarda kanser gelişme riskini başlama yaşı, içme süresi, içilen sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, düşük katran ve nikotin içeriği vb.) ve günlük tüketilen sigara miktarı etkilemektedir (Halilçolar vd 1999). Göreceli risk sigara içmeyenlere kıyasla 10-30'dur ve özellikle 20 paket/yıldan sonra belirgin olarak artmaktadır (Collins *et al*. 2007). Pasif sigara içiminde risk %3,5'tir. Sigara içimi kadınlarda %90 erkeklerde %79 oranında akciğer kanseri ile direkt ilişkili bulunmuştur (Bilello *et al.* 2002). Sigaranın bırakılması kanser riskini tamamen ortadan kaldırmamakta, ancak riski azaltmaktadır. Akciğer kanseri gelişme riski sigarayı bırakmayı takiben 10-20 yıl içinde hiç içmeyenlerin düzeyine yaklaşmaktadır.

Sigara dışında puro içenlerde risk üç kat, pipo kullananlarda ise sekiz kat artmaktadır. Filtreli ya da düşük katran içeren "light" sigara içenlerde kanser riski azalmamakta, *adenokanser* insidansı artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde %30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla %2-10 ve %40-60'dır. Ülkemizde sigara içme oranları ortalama erkeklerde %63, kadınlarda %24'tür.



Şekil 2.8. Tütünle ilişkili kanserlerin cinsiyete göre dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2004-2009) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

Tütün ve tütün ürünlerinin yol açtığı en önemli kanser türü olan akciğer kanseri, ülkemizde erkeklerde ilk sırada, kadınlarda ise beşinci sırada görülmektedir. Özellikle erkeklerde 25-49 yaş grubundan itibaren tüm yaş gruplarında ilk sırada görülmesi, Türkiye'de akciğer kanserlerinin halen ve gelecekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kalacağını göstermektedir. Genç yaşlardan itibaren görülmekte olan akciğer kanseri tütün kontrol programının yürütülmesi ve devamlılığının önemini bir kez daha göstermektedir.

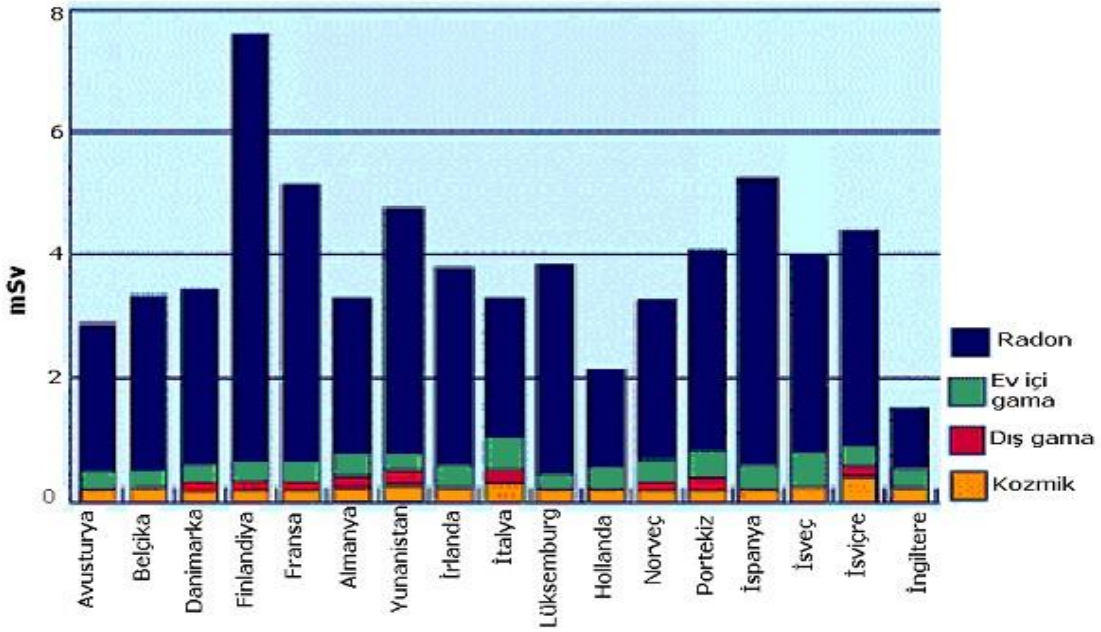
2.4.2.b. Meslek

Gemi yapımı, yapı malzemeleri çıkarımı, çanak-çömlek imalatı, matbaa işleri, madencilik gibi meslek çalışanlarında akciğer kanseri daha sık görülmektedir. Başlıca mesleki karsinojenler arasında; asbest, arsenik, alüminyum, bis-klorometil eter, krom, hidrokarbonlar (*polisiklikaromatik* hidrokarbon gibi), hardal gazı, nikel ve nikel bileşenleri, radyasyon, radon, vinilklorid, berilyum, kadmiyum ve formaldehit sayılabilir. Sigara dumanı kanser oluşumu sürecinde çevre kirliliği maddeleri ile etkileşmektedir. Bu durum sigara içen uranyum ve asbest işçilerinde çarpıcı bir şekilde izlenir. Akciğer kanseri riski, sigara içen asbest işçilerinde 92 kat, sigara içmeyen asbest işçilerinde sadece 5 kat fazladır.

2.4.2.c. Radon

Doğal radyasyon düzeyini arttıran en önemli sebeplerden biri, yer kabuğunda yaygın bir şekilde bulunan radyoaktif radyum elementinin (^{226}Ra) bozunması sırasında salınan "radon gazı"dır. Son yıllarda, topraktan havaya geçen doğal bir radyoaktif gaz olan radon, akciğer kanserinde sigaradan sonra en önemlineden olarak karşımıza çıkmaktadır. 1988 yılında radon gazı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafınca kanserojen kabul edilmiştir.

Radon gazı evlere bina çatlaklarından, zemindeki boşluklardan ve drenajdan girer. Bu yüzden radon seviyesi bodrum katlarda, kilerlerde ve toprakla temas eden zeminlerde daha fazladır. Radon konsantrasyonu coğrafik yerleşime, zamana, yerden yüksekliğe ve meteorolojik şartlara bağımlı olarak değişiklikler göstermektedir. Doğal gaz, evlerde ısıtma ve yemek pişirmede kullanıldığında da radon gazı ortaya çıkarak, ev içi radon seviyesini artırır. Eğer yanma ürünleri havalandırma ile dışarı atılırsa, radon kaynağı ihmal edilir. Radon gazından dolayı dünya genelinde maruz kalınan ortalama doz 1,3 mSv/yıl'dır. Değişik ülkelerde radon ve diğer doğal radyasyon kaynaklarından alınan yıllık dozlar şekilde gösterilmektedir.



Şekil 2.9. Bazı ülkelerde doğal radyasyon kaynaklarından alınan yıllık dozlar

Bu gaz teneffüs edildiği takdirde akciğerlere geçici olarak yerleşip tüm dokuların radyasyona maruz kalmasına neden olabilmektedir. Solunumla vücuda alınan radon gazı, akciğer epiteli veya diğer hücreleri ile etkileşip kansere neden olur. Radon gazının teneffüs edilmesi, solunum yetmezliği, baş ağrısı, öksürük gibi akut etkilere neden olmaz. Solunan radon gazı, radyoaktif bozunmaya uğradığında, akciğerler tarafından tutulabilecek parçacıklara dönüşür. Bu parçacıkların bozunması devam ettiğinde ortaya çıkan enerji, akciğer dokusunda hasara, dolayısıyla, zaman içerisinde kansere sebep olur. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek seviyede radon ve bozunma ürünleri dolayısıyla radyasyona maruz kalmış bireylerde akciğer kanseri oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. İngiltere Milli Radyasyondan Korunma Komitesi (NRPB), İngiltere'deki yıllık toplam 41 000 akciğer kanserinden en az 2 500'ünü, ABD Halk Sağlığı Servisi ise yıllık akciğer kanseri vakalarının, sigara içmeyenlerden 5 000, sigara içenlerden ise 15 000'ini, Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi (ICRP) ise toplam akciğer kanserlerinin %10'unu radona bağlamaktadırlar. Ancak bu durum yüksek dozda radona maruz kalmış herkesin akciğer kanserine yakalanacağı anlamına gelmemekte ve maruz kalınma ile hastalığın oluşması arasında geçen zaman yıllarca

sürebilmektedir. Çizelge 2.4'te çeşitli ülkeler ve uluslararası kuruluşlar tarafından benimsenen kapalı ortamlar için müsaade edilebilir radon konsantrasyonları verilmiştir.

Çizelge 2.4. Kapalı ortamlar için müsaade edilebilir radon konsantrasyon değerleri

Ülkeler	Sınır(Bq/m^3)	Ülkeler	Sınır(Bq/m^3)	Ülkeler	Sınır(Bq/m^3)
A.B.D.	150	Hindistan	150	Norveç	200
Almanya	250	İngiltere	200	Rusya	200
Avustralya	200	İrlanda	200	Türkiye	400
Çin	200	İsveç	200	AB*	400
Danimarka	400	Kanada	800	ICRP**	400
Fransa	400	Lüksemburg	250	WHO***	100

*Avrupa Birliği,
** Uluslararası Radyasyondan Korunma Komitesi,
*** Dünya Sağlık Örgütü

2.4.2.d. Asbest

Asbest, tabiatta doğal olarak bulunan ve lifsi yapıda olan bir mineral grubuna verilen ortak isimdir. Ak toprak olarak da bilinen asbest; Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde bulunmakta olup, kırsal alanda sıva ve boya amacıyla kullanılmaktadır.

Son yüz yılda asbest ile insan arasında yoğun bir temas yaşanmıştır. Asbest temasının gelişmiş ülkelerdeki nedeni esas olarak madencilik ve endüstri ortamlarında gelişen mesleksel ilişkilerdir. İşçiler asbest madenlerinde ve bazı iş kollarında doğrudan, bazı iş kollarında ise zaman zaman doğrudan veya dolaylı olarak asbest ile temas etmişlerdir. Bu maden veya iş yerlerinin çevresinde yaşayanlar ise oluşan çevre kirliliği nedeniyle, daha düşük yoğunlukta da olsa asbest ile temas etmek durumunda kalmışlardır.

Gelişmekte olan ülkelerde ise asbest teması, sanayinin gelişimine koşut olarak yavaş yavaş artmaktadır. Özel bir temas şekli olarak, bazı coğrafi bölgelerde doğal toprak örtüsünde yer yer bulunan kontaminasyon nedeniyle, asbest teması kırsal alanda da

gerçekleşebilir. Halen gelişmiş ülkelerin tümünde asbest kullanımı yasaklanmıştır. Ülkemizde de 2010 yılında asbest üretimi ve kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Ancak bu tarihe kadar üretilen ve kullanılan asbest halen hayatımızın her anında yer almaktadır.

Asbestin gerek doğada serbest olarak bulunması gerekse endüstride yaygın kullanımı nedeniyle her insan asbest ile temas eder. Yaşanılan yere bağlı olarak değişmekle beraber günde ortalama 10 000 – 15 000 arası asbest lifi soluyabiliriz. Suda da asbest lifleri bulunur, lif miktarı litrede 200 000'e ulaşabilir. Bu kaçınılmaz temas nedeniyle her insan günlük yaşamda asbest ile temas eder. Asbest fiberleri partiküllere ayrılmaya meyillidir ve havada dolaşıp kıyafetlere yapışır. Bu partiküller solunduğu zaman akciğerlere yerleşirler ve orada akciğer hücrelerini zarara uğratarak kanser gelişme riskini artırır. Yapılan araştırmalar asbeste maruz kalan işçilerde akciğer kanseri gelişme riskinin maruz kalmayanlara göre 3-4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Akciğer kanseri olma riski asbest işçileri sigara içiyorsa daha fazladır. Asbest işçileri işverenleri tarafından temin edilen koruyucu malzemeleri kullanmak ve tavsiye edilen iş ve güvenlik prosedürlerini takip etmek zorundadır.

2.4.2.e. Virüsler

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda virüslerin akciğer kanserine yol açabildiği gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, insanlarda da virüslerin akciğer kanseri için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda risk faktörü olduğu ileri sürülen virüsler arasında; insan papillomavirüs, JC virüs, simian virüs 40, BK virüs ve sitomegalo virüs sayılabilir.

Özellikle onkojenik virüslerin akciğer kanserine yol açabileceği düşünülmektedir. Human papilloma virüsün (HPV) özellikle serotip 16 ve 18'in diğer serotiplere göre bazı çalışmalarda akciğer kanseri ile ilişkili olabileceği gösterilmişse de tüm çalışmalardaki veriler benzer yönde değildir. Ebstein bar virüs (EBV), BK virüs, JC Virüs, insan sitomegalo virüs (CMV), simian virüs 40 ve kızamık virüsü de akciğer kanseri eti-

yolojisinde suçlanan etkenler arasında yer almakla birlikte eldeki veriler henüz iknaedici düzeyde değildir. İnflamasyon ve oluşan skar zemini ile mikobakterium *tüberkülozisin* benzer şekilde inflamasyon ve oluşan oksijen radikalleri ile klamidya pnömoninin akciğer kanseri patogenezinde rol alabileceği ileri sürülmektedir. Özelikle sigara içenlerde Klamidya *pnömoni* ve mikobakterium *tüberkülozis* ile akciğer kanseri arasında ilişki bildirilmiş çalışmalar vardır.

HIV ile infekte kişilerde akciğer kanseri yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Güncel tedavilerin etkisi ile AIDS'e bağlı mortalite giderek azalsa da akciğer kanseri gibi AIDS'e bağlı olmayan tümör sebepli ölümler giderek artmaktadır. HIV ile enfekte kişilerde en önemli risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte immünsüpresyon ve buna bağlı olarak insan herpes virüs 8 (HHV8), HPV, EBV gibi onkojenik virüslerin ko-enfeksiyonları da akciğer kanseri insidansını artırıyor olabilir (Dela *et al*. 2011).

2.4.2.f. Skar gelişimi-fibrozis

Silisyum maruziyeti ile ortaya çıkan *silikozis* gibi akciğer hastalıkları ve akciğer dokusunda *fibrozis* ile seyreden hastalıklar yara izi (skar) dokusunun kanserojen etkisi nedeniyle *malignite* insidansını arttırır. Sinirli yerleşimli (lokalize) akciğer skar alanlarında ve diffüz (yaygın) akciğer fibrozisi olan hastalarda akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir. Skar yakınında mikroskobik olarak epitelyal dokuda aşırı büyüme saptanmıştır. Skar zemininde kanser gelişiminin patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen damarlaşma eksikliği ve dokuda oksijen yetersizliği epitelyum metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Skar alanlarında yüksek akciğer *adeno karsinomu* insidansı bildirilmiştir. Çalışmalarda akciğer kanserinin sarkoidozlu hastalarda 3 kat fazla geliştiği, tüberkülozlu hastalarda üst loblarda kanserin de birlikte bulunabildiği ve yaklaşık 8 kat fazla görüldüğü, *bronşiolo-alveoler* tip kanserlerin aileden gelme (konjenital) kistik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

2.4.2.g. Beslenme

Birçok epidemiyolojik çalışmada besinle sebze alımının akciğer ve diğer kanser risklerini orta derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Bunları takip eden araştırmalarda retinol veya vitamin A içeren retinoidlerin öncülü olan beta karotenin akciğer kanseri riski düşüklüğü ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Sigara içenlerde serumbeta karoten düzeyleri, içmeyenlerden düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, beta karotenlerin diyetle daha düşük alımına ve sigaranın absorbsiyon ve metabolizma üzerindeki etkisine bağlanmıştır. Retinoidlerin birçok çalışmada antikarsinojenik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca vitamin A eksikliği solunum sistemi epitelinde, skuamözmetaplaziye neden olmaktadır. Yani normaldeki solunum sistemini döşeyen epitel hücreleri özelliklerini kaybedip yassı (*skuamöz*) hücrelere dönüşür. Vitamin A fakiri diyetle beslenenlerde, vitamin A zengini beslenenlere kıyasla akciğer kanser riski 4,6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin C ve selenyum eksikliği, siyah çay ve kolesterol de sorumlu tutulmuştur. Sigara içen erkeklerde 5-8 yıl süre ile vitamin E ve beta karoten verilmesi insidansta azalmaya neden olmamaktadır.

2.4.2.h. Genetik Yatkınlık

Kalıtsal etkenlerin akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu öne sürülmektedir. Hastaların birinci derece akrabalarında, akciğer kanseri ve diğer sigara bağımsız kanser riski 2,4 kat artmaktadır (İtil 2000). Çevresel faktörler ve sigara içiminin üzerine eklenmesi hastalığı tetikleyen diğer faktörler olarak değerlendirilmektedir. Kronik karsinojen maruziyeti sonucu onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyon gelişmekte, böylece hücreyi kanserleşmeye götüren süreç başlamaktadır.

Akciğer kanserinde kalıtsal ön yatkınlık yaratan faktörlerin varlığı ileri sürülmektedir. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri olan kişilerde kanser geliştirme riski 2-4 kat artmaktadır. Ancak bunun tamamen genetik faktörlere bağlı olmadığı, akrabaların aynı ortamda bulunmasının da etkisi olduğu düşünülmektedir.

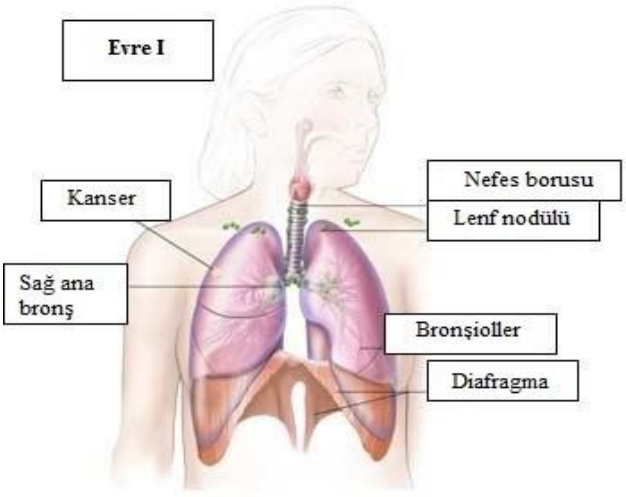
Kronik karsinojen maruziyeti sonucunda genetik yapıda hasar oluşmaktadır. Hücreyi kanserleşmeye götüren hasarın temelinde hücre çoğalmasını kontrol eden genlerdeki değişiklik yatar.

Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunan kadınlarda risk 5-7 kat artmaktadır. Aile öyküsünde akciğer kanseri bulunmasının yanında sigara içme öyküsü de varsa risk 30 kat artmakta, aile öyküsü olmaksızın sadece sigara öyküsü varsa 15 kata kadar artmaktadır.

2.4.3. Akciğer kanserinin evreleri

Evre I: Tümör, sadece akciğerin küçük bir bölümünde görülme halidir.

- Evre IA: Kanser sadece bir akciğerdedir.
- Evre IB: Kanser ya akciğer içinde büyür, ya akciğerin ana bronşa yayılır ya da akciğeri kaplayan *plevranın* iç tabakasına yayılır.

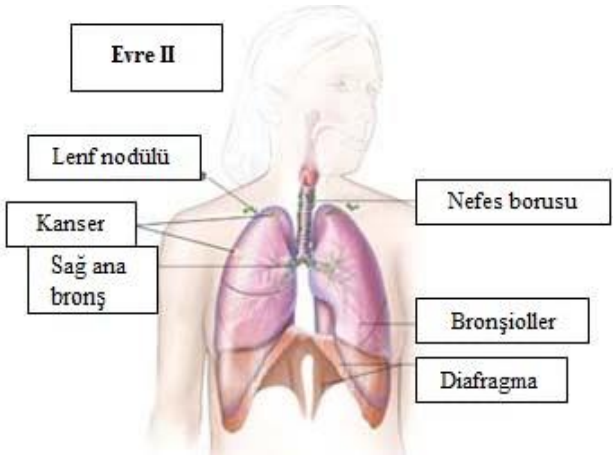


Şekil 2.10. Evre I deki akciğer kanserinin yayılım durumu

Evre II: Hastalık, en yakın lenf bezelerine atlamış durumdadır.

- Evre IIA: Kanser, göğüste bulunduğu taraftaki lenf bezlerine yayılır.
- Evre IIB: Kanser ya Evre 1B'deki gibidir ve aynı taraftaki *lenf* bezlerine yayılmıştır veya kanser lenf bezlerine yayılmamıştır ama şunlardan bir veya daha fazlasına yayılmıştır:

a) Göğüs duvarına
b) *Diyaframa* veya
c) Akciğerler arasındaki *plevraya*
d) Kalbin etrafındaki zara ve/veya
e) Ana *bronşa*



Şekil 2.11. Evre II deki akciğer kanserinin yayılım durumu

Evre III: Tümör, plevra veya iki akciğer arasındaki mediasten denen boşluğa veya buradaki bezelere yayılmışsa bu durum 3. Evredir.

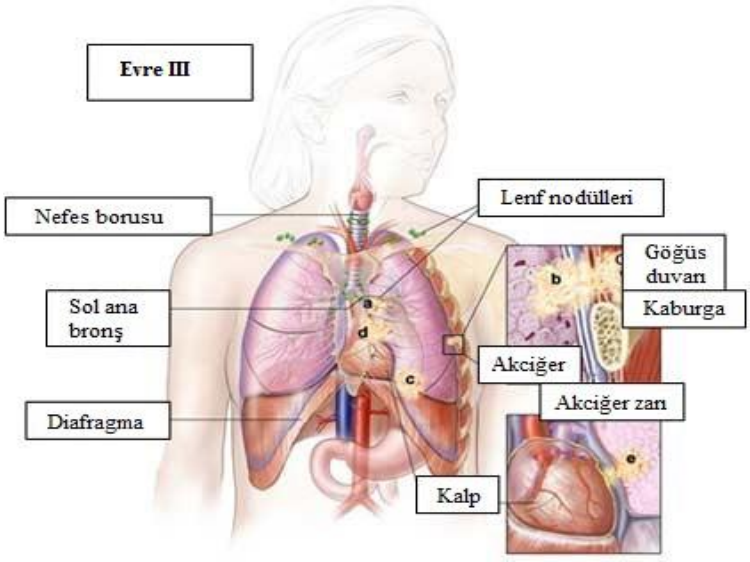
- Evre IIIA: Kanser kendisiyle aynı taraftaki *lenf* bezlerine yayılmıştır. Ayrıca şunlardan bir veya daha fazlasına da yayılmış olabilir:

a) Göğüs duvarına

b) *Diyaframa* veya
c) Akciğerler arasındaki *plevraya*
d) Kalbin etrafındaki zara ve/veya
e) Ana *bronşa*

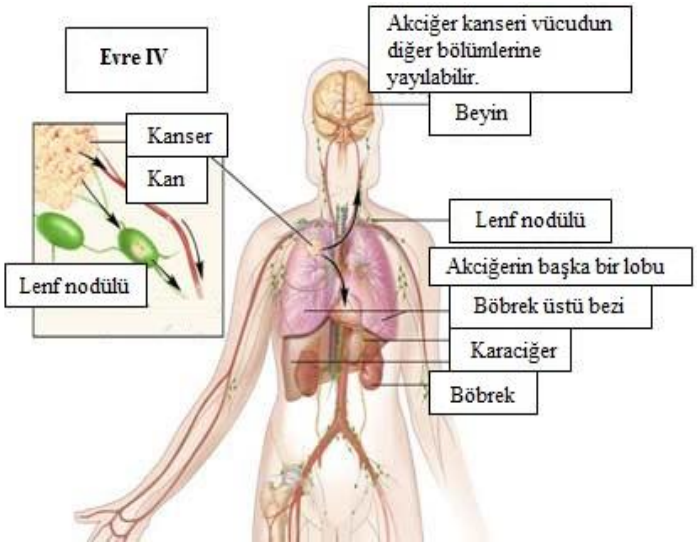
- Evre IIIB: Kanser köprücük kemiğinin üstündeki *lenf* bezlerine veya göğsün karşı tarafındaki *lenf* bezlerine yayılmıştır ve/veya şunlardan biri veya daha fazlasına yayılmıştır:

a) Kalbe
b) Aşağı *vena kava* ve *aorta*
c) Göğüs duvarına
d) Diyaframa
e) Trakeaya
f) *Sternum* ve yutağa



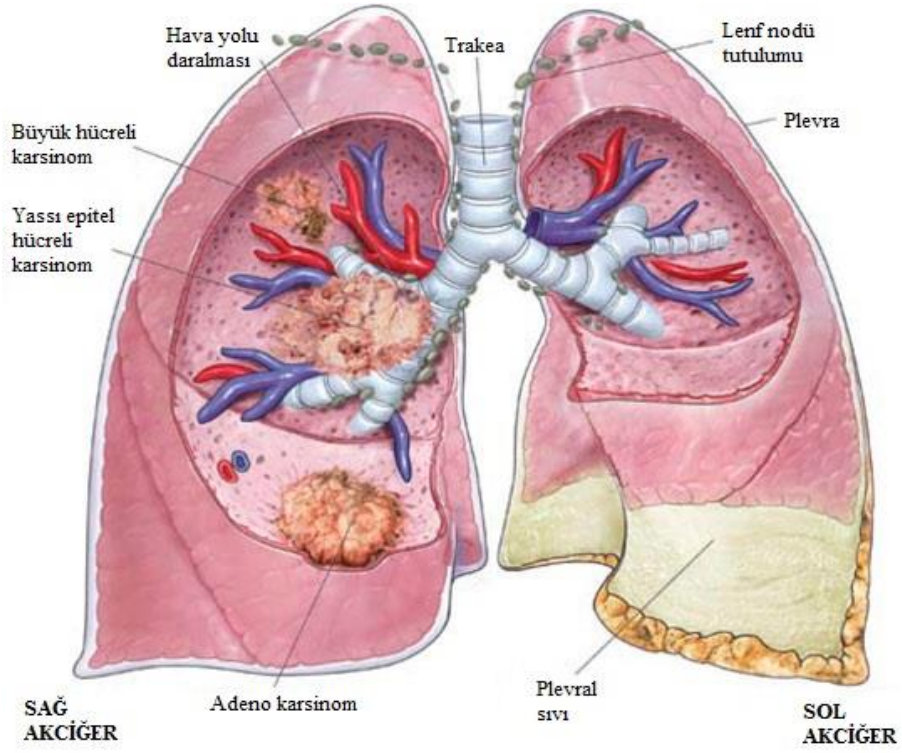
Şekil 2.12. Evre III deki akciğer kanserinin yayılım durumu

Evre IV: Karaciğer, kemik, böbrek üstü bezi gibi uzak organlara yayılmış durumudur.



Şekil 2.13. Evre IV deki akciğer kanserinin yayılım durumu

2.4.4. Akciğer kanserinde histolojik sınıflama



Şekil 2.14. Akciğer kanserinin histolojik alt tiplerinin gösterimi

Dünya sağlık örgütü, akciğer kanserinin histolojik bulgulara göre sınıflandırılmasını 2011 yılında güncellemiştir. Büyüme hızı, yayılımı, *metastazın* zamanlaması, kemoterapi ve radyoterapiye yanıtına göre temelde küçük hücreli dışı ve küçük hücreli olmak üzere iki ana başlık altında toplamıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi aralarında; *adenokarsinom, skuamoz* hücreli *karsinom* ve büyük hücreli *karsinom* olarak alt gruplara ayrılmıştır. Buna göre tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %83'ü küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %16'sı küçük hücreli akciğer kanserinden oluşmaktadır (Goldstraw *et al*. 2007). Akciğer kanserlerinin %36'sına sadece cerrahi ile, %11'ine sadece radyoterapi ile, %23'üne kombine tedavilerle, %9'una da destek tedavilerle müdahale edilmektedir (Groome *et al*. 2007).

Çizelge 2.5. Akciğer kanserinin histolojik alt tipleri ve radyolojik-klinik bulguları

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
Adenokarsinom
En sık görülen tür
Genellikle sigara içmeyen kadın hastalarda görülür
Sıklıkla periferik yerleşimli
Radyolojik olarak hava bronkogramları şeklinde prezente olabilir.
Skuamoz Hücreli Kanser
İkinci en sık rastlanılan tür
Sigara ile yakın ilişkili
Sıklıkla santral yerleşimli
Kaviteleşme gösterebilir
Büyük Hücreli Kanser
En nadir görülen tür
Sıklıkla periferik yerleşimli
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
Sigara ile yakın ilişkili
Sıklıkla santral yerleşimli
Mediastinal lenfadenopati birlikteliği sıktır
En kötü prognozlu tür

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Plazma Kaynaklı Emisyon Spektroskopisi

Plazma, önemli konsantrasyonda katyon ve elektron (bu ikisinin konsantrasyonu net elektrik yükü sıfır olacak şekildedir) içeren elektriksel olarak iletken gaz karışımıdır. Plazma, genellikle gaz olarak argonun kullanıldığı, bileşiklerin veya moleküllerin uyarılmış atom veya iyonlara dönüşmesini sağlayan yüksek enerjili bir gazdır.

Plazma, elektromanyetik olarak argon gazının indüksiyon sarımlarında bir radyo frekans (rf) jeneratörü ile uyarılmasıyla elde edilir. Sıcak plazmanın gelen gazı iyonlaştırması ve işlemin sürekli olarak devam etmesiyle bu olay gerçekleşir. Bir radyo frekansı yayıcısına bağlanan su soğutmalı indüksiyon bobini, argon bulunan oldukça küçük bir hacim içerisinde güçlü ve yüksek frekanslı bir manyetik alan oluşturur. Argon gazı akımında ilk elektronların oluşturulması bir elektron kaynağı (Tesla boşalımı) ile sağlanır ve elektronlar indüksiyon sarımının oluşturduğu manyetik alanda hızlanarak argon atomlarıyla çarpışırlar ve argon iyonları ile daha fazla sayıda elektronun oluşmasını sağlarlar. 10000 K sıcaklık değerine ulaşılan hücrede, iç çeperlerin soğutulması için argon gaz akısı girdaplı olarak geçirilir. Bu akış ayrıca plazmanın merkezi ve sabit çalışmasını sağlar. Yüksek sıcaklık ve numunenin uzun süreli muamelesi, numune çözücüsünün tamamen buharlaşmasını ve analitin tamamen serbest atomlara dönüşmesini sağlar ve serbest atomlar uyarılır. Bu işlem kimyasal olarak inert bir çevrede gerçekleşir (Yılmaz vd 1997).

Argon plazması elde etmek için çeşitli güç kaynakları kullanılır. Bunlar şöyledir:

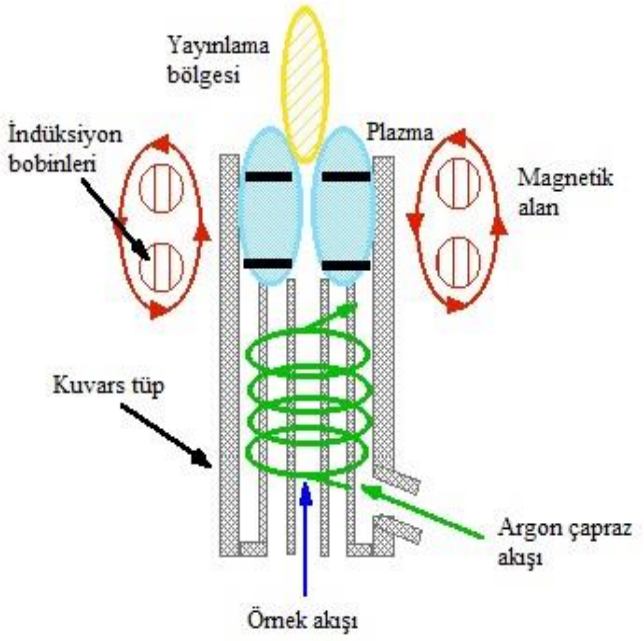
- Doğru akımla oluşturulan plazmalar (DCP) : Argon gazı, elektrotlar arasından birkaç amperlik doğru akım uygulanan bir sistemden geçirilir.
- Mikrodalga ile güçlendirilen plazmalar (MIP) : Argon gazı güçlü bir mikrodalga frekansı ortamından geçirilir

- İndüktif eşleşmeli yüksek frekans plazmaları (ICP) : Argon gazı, güçlü bir radyo frekansı ortamından geçirilir.

Bunların arasında radyo frekansı veya ICP kaynağı duyarlılık ve girişimlerin azlığı açılarından diğerlerinden üstündür. Öte yandan, DCP ise basitlik ve daha düşük cihaz fiyatı gibi üstünlüklere sahiptir. ICP plazma ortamında sıcaklık, diğer atomlaştırma ortamlarına göre daha üniformdur. Ayrıca atomların bu ortamda kalmasüreleri daha uzundur (ms seviyesinde). Mikrodalga ile güçelndirilen plazma kaynağı (MIP) çok az kullanılır. Her şeyden önce cihazı nadiren imal edilir.

3.1.1. İndüktif eşleşmiş plazma kaynağı

İndüktif eşleşmiş plazma kaynağı, iç içe geçmiş üç kuvars borudan yapılmıştır. Bunların arasından dakikada 10-17 ml argon gazı geçer. En geniş borunun çapı 2,5 cm'dir. Bu borunun üst kısmında suyla soğutulan radyo indüksiyon bobini bulunur. Radyo indüksiyon jeneratörünün gücü 27 veya 41Mhz ve 0,5-2 kW'dır. Örnek çözeltisi argon gazı ile birlikte silindirik bir kuvartz tüp içinden plazmaya pompalanır. Çapı bir silindirik tüpten biraz daha büyük olan ikinci bir kuvartz silindirin içinden ise plazmayı oluşturacak argon gazı geçer. Dış silindirin uç kısmına değişik sayıda indüksiyon sarımı sarılır ve bu sarımlar bir radyo frekans jeneratörüne bağlanır. Akan argonun iyonlaşması bir tesla bobininden kıvılcım ile başlatılır. Oluşan iyon ve elektronlar indüksiyon bobini tarafından oluşturulan manyetik alan sarımları ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda iyonlar ve elektronlar aynı yöne doğru akmaya başlar. Ortamın bu akmaya karsı gösterdiği direnç (ortamdaki argon iyonu ve elektron sayısının artması sonucu oluşan plazma) ile ortamın sıcaklığı 6000-10000 K arasında değişen bir sıcaklığa ulaşır. Plazmanın manyetik alandan enerji absorblaması elektrik transformatörlerinde birincil sarımdan ikincil sarıma enerji aktarımına benzer bir prosesdir.



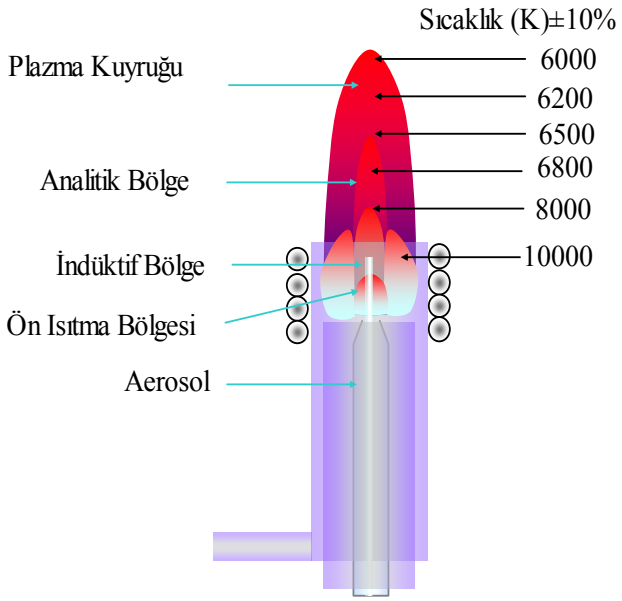
Şekil 3.1. Tipik indüktif eşleşmiş plazma kaynağı

Tipik bir hamlaç içinde argon akış hızının, maliyeti önemli ölçüde artıracak kadaryüksek (yıllık birkaç bin dolar) olduğuna dikkat edilmelidir. Uyarılmayı sağlayacak ideal bir kaynağın özellikleri;

- Çalışılan elementlerin hepsinin hatlarını uyarabilmeli,
- Numuneden numuneye geçildiğinde tekrar edilebilir uyarılma koşulları sağlayabilmeli,
- İstenilen tayin sınırlarına ulaşabilmek için yeterli hat hassasiyetini sağlayabilmeli,
- Spektral zemin değeri düşük olmalı,
- Numuneyi tekrar buharlaştırmalı ve yeterli atomlaşmayı sağlayabilmelidir.

Tipik bir plazma, bir aleve benzer bir kuyruğu bulunan çok yoğun, parlak beyaz vegeçirgen olmayan bir merkeze sahiptir. Borunun birkaç mm yukarısına kadar uzanan bu merkez, argonun atomik spektrumunu bastıran bir sürekli spektrum oluşturur. Sürekli ışımanın olduğu merkezin üzerindeki 10-30 mm'lik bölgede, plazma optik olarak geçirgendir. Spektral gözlemler genel olarak, indüksiyon bobinin üzerinde 15-20 mm'lik

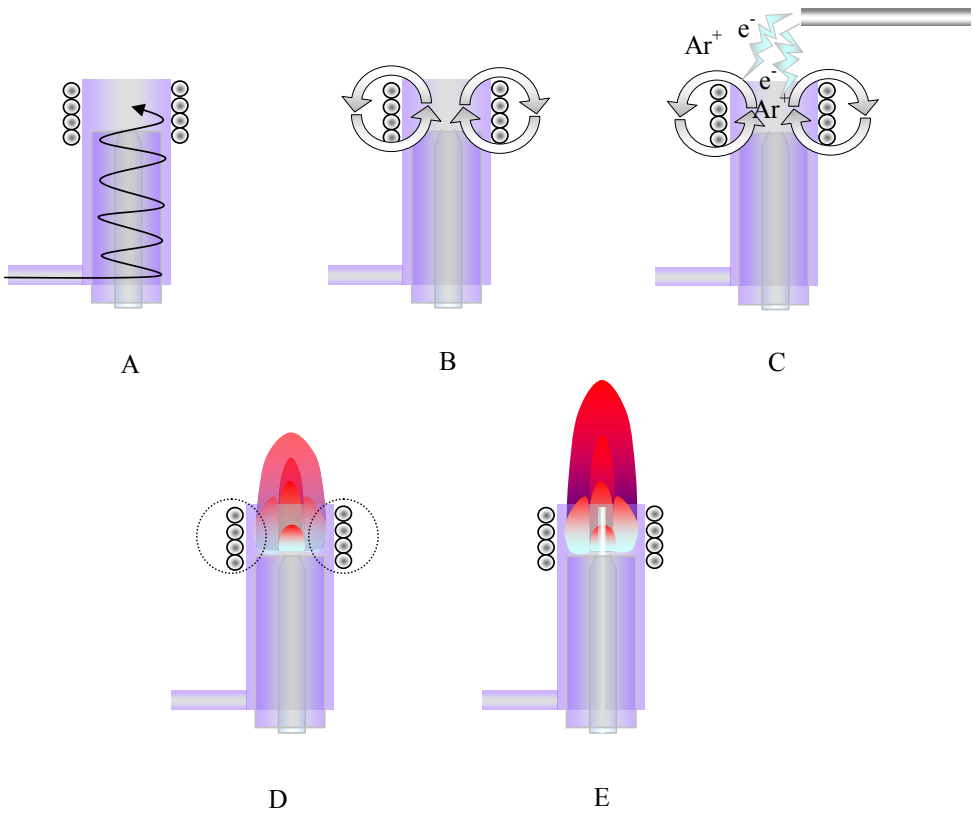
bir yükseklikte yapılır. Burada zemin ışıması dikkate değer ölçüde argon çizgilerini içermez ve analiz için çok uygundur. Plazmanın bu bölgesinde duyarlı analit çizgilerinin birçoğu Ca^{+}, Ca^{+2}, Cd^{+}, Cr^{+2} ve Mn^{+2} gibi iyonlarından ileri gelir.



Şekil 3.2. Plazmanın yapısı



Şekil 3.3. Plazma görünüşü



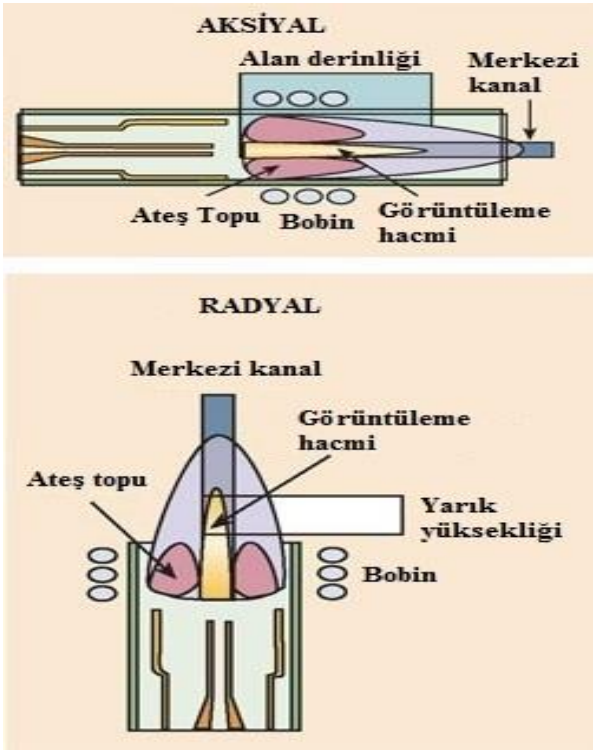
Şekil 3.4. ICP'de plazma oluşum aşamaları
A) Argon gazı verilmesi B) Radyofrekans uygulanması C) Kıvılcımla ilk serbest elektronların oluşması, D) Radyofrekans etkisi ile elektronların artması ve plazma oluşması, E) Örneğin plazmaya gönderilmesi.

3.1.2. Plazma tekniği

ICP teknolojisinin ilk yıllarında sistemlerde, emisyonların plazmanın yan tarafında gözlendiği radyal teknikler kullanılmaktaydı. Farklı elementlerin sıcak bölgede farklı yüksekliklerde emisyon vermesi nedeniyle radyal plazma tekniğinde gözlem yüksekliği çok önemlidir. Genelde optik yapının hemen girişinde bulunan giriş sliti tüm elementler için ortalama bir değerde olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu sistemler geniş bir ölçüm aralığında çalışabilirler.

Aksiyal sistemler de ise plazma ekseni boyunca daha yoğun olarak gelen emisyonlar kullanılmakta, dolayısıyla duyarlılık artmaktadır. Ancak; duyarlılığın artmasına (dedeksiyon limitinin azalmasına) karşılık bu sistemlerde dinamik sınır (çalışma üst

sınırı) düşmektedir. Bu nedenle aksiyal sistemlerde ancak düşük konsantrasyondaki numunelerin analizi mümkün olabilmektedir. Aksiyal sistemlerde yüksek konsantrasyonlu örneklerin analizi için daha az hassas dalga boylarının kullanımı ile dinamik sınırın genişletilmesi bir alternatif olarak kullanılmakla birlikte, bu yöntemin bazı olumsuzlukları bulunmaktadır.



Şekil 3.5. Aksiyal ve radyal sistemlerin şematik gösterimi

Radyal ve aksiyal sistemlerin avantajları ve dezavantajları şunlardır:

a) Radyal Sistemler

Avantajları :

- Yüksek konsantrasyonlarda çalışır,
- Kolay iyonlaşabilen elementlerden fazla etkilenmez,

- Daha az miktarda spektral interferans,
- İnternal standardizasyon gerektirmeyebilir,
- İyonizasyon engelleyiciler önemli değildir.

Dezavantajları :

- İz elementler için uygun değildir,
- Düşük konsantrasyonlarda hassasiyeti azalır,
- İlgilenilen konsantrasyonlarda pek çok dalga boyu duyarlı olmayabilir.

b) Aksiyal Sistemler

Avantajları:

- Dedeksiyon limitleri çok iyidir,
- Düşük konsantrasyonlarda hassasiyeti radyal sistemlere göre çok iyidir,
- Çok iyi sinyal/background oranlarına sahiptir,
- Matriks etkisini veya toplam çözünmüş katı miktarını azaltmak için numune seyreltilmesine daha uygundur.

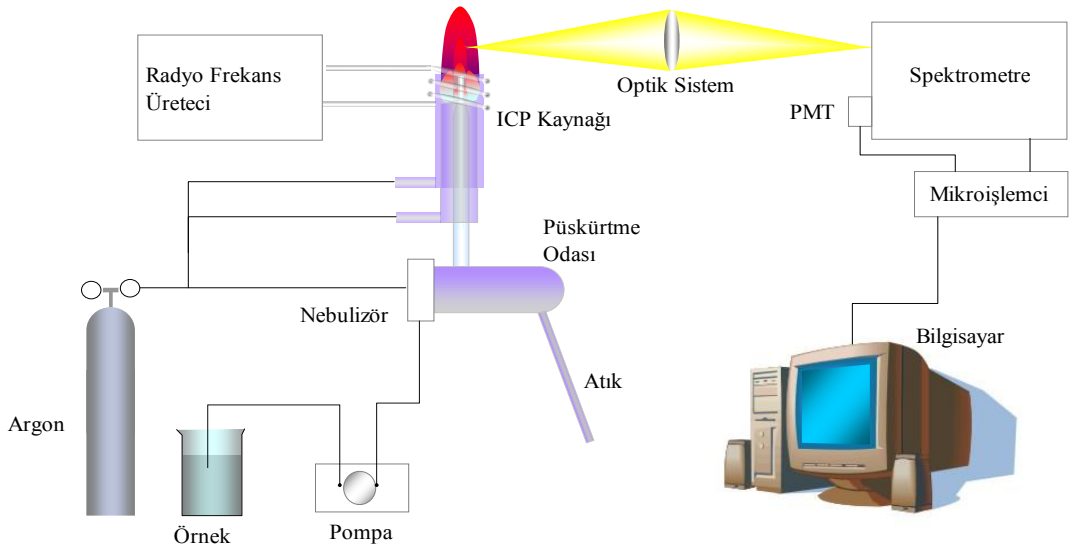
Dezavantajları :

- Sisleşme etkileri çok belirginleşir,
- Kolay iyonlaşabilen element etkileri artar, tampon kullanılması gerekir,
- İnternal standardizasyon gerektirir.

3.1.3. ICP-OES cihazı

Cihazın çalışma esası, çözelti durumundaki örneğin yüksek sıcaklıktaki plazmaya püskürtülmesiyle gaz fazına geçen ve atomlaşan elementlerin plazmada uyarılmış

duruma geçmesinden sonra yaydıkları ışını uygun bir dedektörle ölçerek çözeltideki elementlerin miktarını belirlenmesine dayanır.



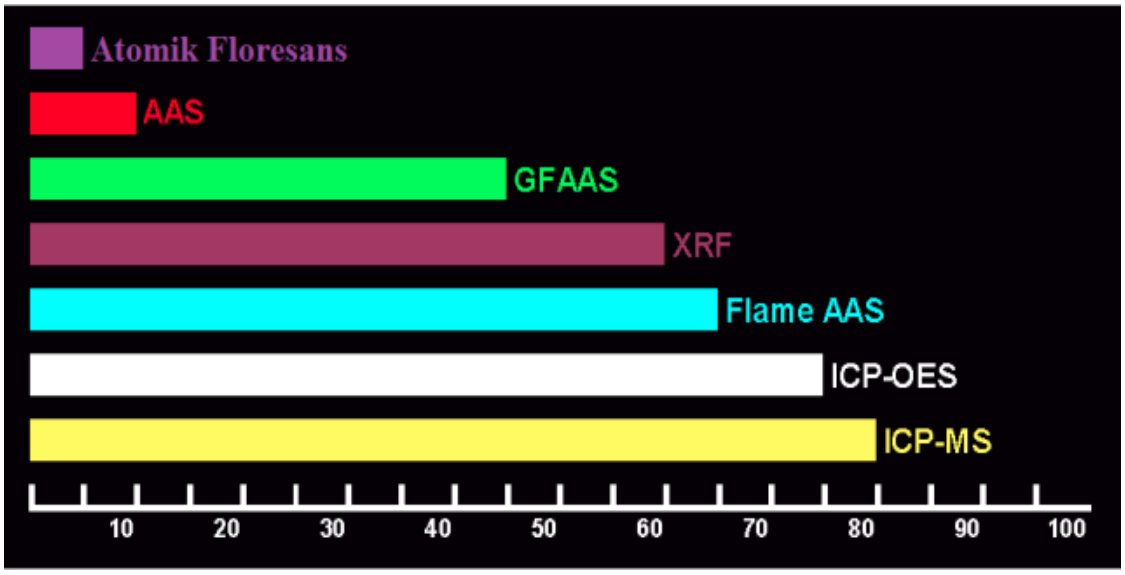
Şekil 3.6. ICP-OES cihazının temel bileşenleri

ICP-OES cihazı, atomik emisyon spektrometresinin yüksek sıcaklıktaki plazma ile donatılmasıyla geliştirilmiştir. ICP-OES cihazı birçok üstünlüğü olan bir cihazdır. Elde edilebilen yüksek sıcaklık nedeniyle, çok kararlı bileşikler bile plazma sıcaklığında atomlarına ayrışırlar. Ayrıca alevin kullanıldığı absorpsiyon ve emisyon spektroskopisi yöntemlerinde, oksijenin yüksek kısmi basıncı nedeniyle toprak alkali elementleri nadir toprak elementleri ve bor, silisyum gibi bozunmayan oksit ve hidroksit radikaller oluşturan elementlerin analizinde duyarlık düşüktür. Fakat argon gazı ile oluşturulan plazmada bu elementlerin atomlaştırılmasında böyle bir sorun yoktur. ICP-OES cihazının diğer bir üstünlüğü ise plazmadaki yüksek elektron yoğunluğudur. Plazmadaki yüksek elektron yoğunluğu analit atomlarının iyonlaşmasını büyük ölçüde engeller. Ayrıca ark, kıvılcım ve alevli kaynakların aksine plazmada sıcaklığın atomlaşma bölgesinin her yerinde aynıdır.

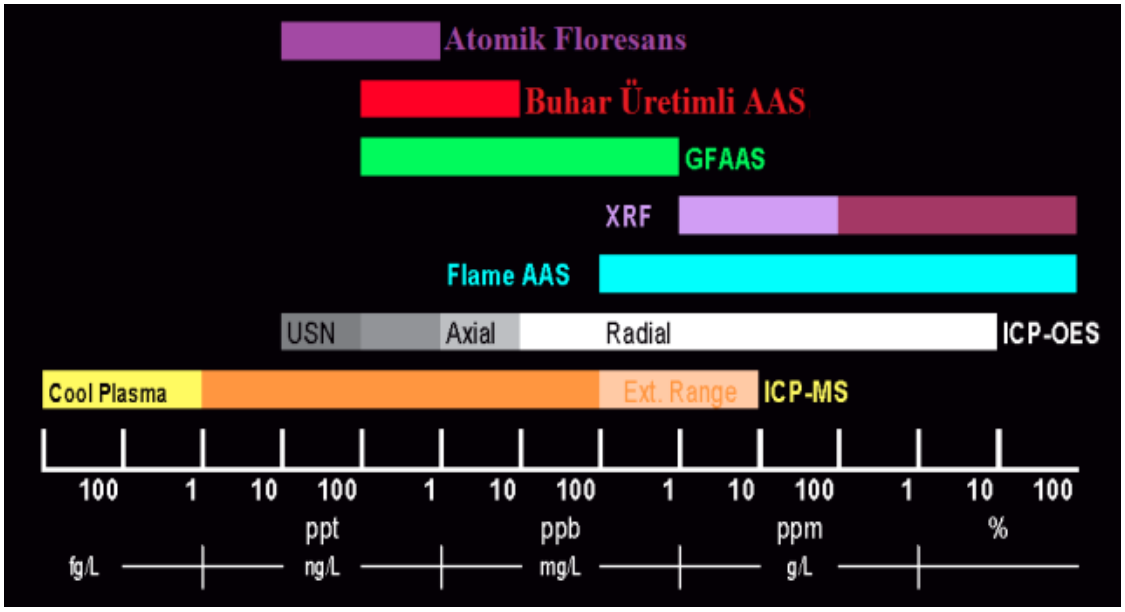
ICP-OES cihazının; analiz sonuçlarının doğruluğunun, kesinliğinin ve duyarlılığının yüksek olması, düşük konsantrasyonlarda çalışma imkanı sağlaması, girişimlerin çok az olması gibi avantajları vardır.

ICP-OES cihazlarında; numune çözeltisinin ve gazın plazmaya akışındaki düzensizlikler, optik aksamda kaymalar ve elektronik aksamlardaki düzensizlikler veya sistemin kilitlenmesi gibi problemlerle karşılaşılabilir. Ayrıca kullanılan argon gazının kalitesi de çok önemlidir. Düşük kalitedeki argon gazının kullanımında plazma oluşumu zor olur veya hiç oluşmaz (Daş 2013).

ICP-OES tekniği diğer tekniklerle karşılaştırıldığında uygulanabilir element numaraları Şekil 3.7'de, bağıl hassasiyetleri ve dinamik aralıklarıise Şekil 3.8'de verilmiştir.



Şekil 3.7. ICP-OES tekniğinin uygulanabilir element numaralarına göre diğer tekniklerle karşılaştırması



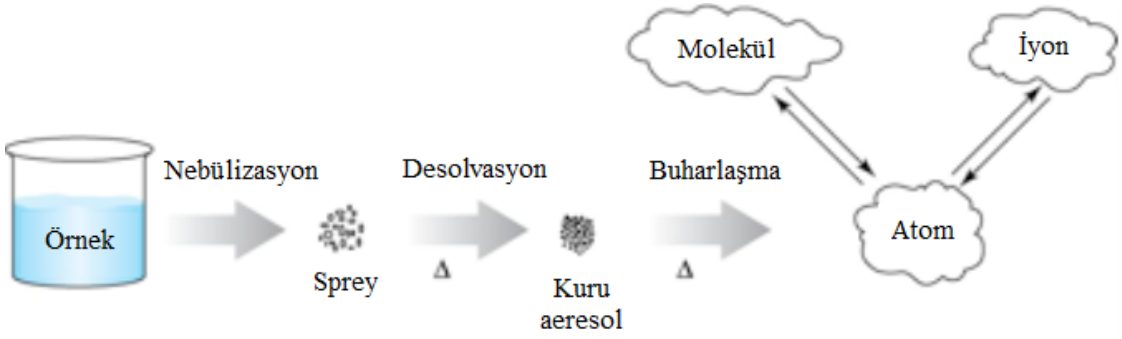
Şekil 3.8. ICP-OES tekniğinin bağıl hassasiyet ve dinamik aralıklarına göre diğer tekniklerle karşılaştırılması

3.1.4. Numune girişi

ICP-OES cihazı; sıvı, gaz ve katı numunelerin cihaza girişi için gerekli olan birçok değişik aletle kullanılabilen bir cihazdır. Sıvı örneklerin kullanımında çoğunlukla sisleştirme yöntemi kullanılır. Metotta sıvının girişi, uyarılma kaynağına aerosol halinde gönderilmesiyle sağlanır. Sisleştirme teknikleri basittir, güvenilir ve bağıl olarak ucuzdur. Dezavantajı ise yavaş oluşu, girişimlerin oluşması ve %99,5 oranına kadar numunenin atık olmasıdır. Gaz numuneleri herhangi bir işleme tabii tutulmadan doğrudan ICP'ye gönderilebilirler. Katı numune girişi, sıvılara ait yapılan araştırmalar kadar ayrıntılı araştırılmamıştır. Kalibrasyon, numune ortamı ve analitik performans göz önüne alındığında bazı tekniklerin zorluğu vardır. Buna rağmen, doğrudan giriş, ark ya da kıvılcım kaynaklı aletler, elektrotermal buharlaştırma ve lazer aşındırma uygulamaları katı numune girişi için başarılı olarak uygulanmaktadır.

Bir ICP yöntemindeki en büyük gürültü kaynağı numune verme basamağından kaynaklanır. Örnek enjeksiyonu için en yaygın kullanılan düzenekler, sisleştiricilerdir. Sisleştirici düzeneğinde, numune bir argon akışıyla çapraz-akışlı sisleştirici içinde

sisleştirilir ve oluşan çok küçük damlacıklar plazmaya taşınır. Aerosoller, ultrasonik bir sisleştirici vasıtasıyla sıvılardan da oluşturulmaktadır. Sonra buhar plazma hamlacına bir argon akışıyla taşınır. Gözlenen sinyal, elektrotermal atomik absorpsiyonda elde edilen piklere benzer geçişli bir pikdir. Bir plazma hamlaç ile eşleşmiş elektrotermal buharlaştırmada çok az miktarda numunelerle çalışılabilir ve geniş, doğrusal bir çalışma aralığında düşük gözlenebilme sınırlarına ulaşılabilir, girişimler önlenebilir ve ICP ile çoklu element tayini mümkün olabilir. Sisleştirme sonunda numune sulu bir aeresol olarak plazma içerisine gelir. Aeresol plazma içerisinde yukarıya doğru hareket ettikçe birçok olay meydana gelir. İlk olarak; aeresol damlacıklarındaki çözücü buharlaşır ve katı bir tuz oluşur. Daha sonra, gaz fazındaki moleküler türlerin oluşumu için bu parçacıklar buharlaştırılır. Moleküler türler iyonlaşma için yeterli enerji ile atom veya iyonları oluştururlar. Atomlar ve iyonlar kararlı moleküler türlerin oluşumu için diğer serbest atomlarla bir araya gelebilirler. Analitin hat emisyonu, uyarılmış atom veya iyonun daha düşük enerji seviyesine dönerken ışık yayması ile oluşur (Uğurlu 2006).



Şekil 3.9. Atomlaşma ve uyarılmanın şematik gösterimi

3.1.5. Optik kısım

Bir spektrometre; analitin emisyon hatlarından kaynaklanan ışığı, numunedeki diğer türlerin dalga boylarından ve plazmanın zemin değer emisyonundan ayırır. Bir spektrometre iyi bir hassasiyet sağlamak için optik ağ, ince bir yarık ve bir görüntüleme sistemi içerir. Birbirine oldukça yakın hatların üst üste çakışmasını engellemek için iyi düzeyde ayırma gücüne ihtiyaç vardır. ICP'de kullanılan başlıca iki temel spektrometre

vardır. Birincisi, monokromatördür ve sadece bir tane ikincil yarığa sahiptir, böylece belirli bir sürede sadece bir dalga boyu ölçümü yapılabilir. Monokromatör kullanıldığında birçok element tayini ardışık olarak yapılır.

İkinci spektrometre türü polikromatördür ve seçilenher bir analiz hattı için sabitlenen ikincil bir yarığa sahiptir. Eğer her bir yarığın kendine ait foto çoğaltıcı tüpü varsa, bir numunedeki elementlerin tamamı aynı anda tayin edilebilir. Dalgaboyu ayırıcı olarak kullanılan monokromatörlerin çıkışında birçok çıkış aralığı bulunur. Bu çıkış aralıklarının her birinin arkasına ölçülecek dalgaboyundaki ışımaya cevap veren fotoçoğaltıcı tüpler yerleştirilir. Bazı cihazlarda ise fotoçoğaltıcı tüpler yerine fotoğraf plakaları veya fotoğraf filmleri kullanılır. Fotoçoğaltıcı tüplerin veya başka bir tür foton sayıcı dedektörün kullanılması durumunda cihaza spektrometre fotoğraf plakası veya fotoğraf filminin kullanıldığı durumda ise cihaza spektrograf adı verilir.

Ticari spektrometrelerde monokromatörlerin 90 civarında çıkış aralığı bulunur. Birçok analiz için 20–35 çıkış aralığının kullanılması yeterlidir ve bu aralıkların arkasına "kanal" adı verilen dedektörler yerleştirilir. Aynı anda birden fazla elementin emisyon çizgilerini ayırmak için süpürme taramalı, manyetik süpürücülü ve polikromatörler kullanılır. Kullanılan dedektörler; fotoçoğaltıcı tüpler (PMT) ve yük transfer cihazlardır (CTD).

3.1.6. ICP’de girişimler

Kimyasal girişimler ve matris etkileri diğer atomlaştırıcılara göre plazma kaynaklarında önemli derecede düşüktür. Düşük analit konsantrasyonlarında elektronlarla argon iyonlarının yeniden birleşmesinden kaynaklanan zemin emisyonu dikkatli düzeltme gerektirecek kadar büyüktür. Tek-kanallı cihazlar için, bu düzeltme pikin her iki yanında yapılan ölçümlerden elde edilir. Birçok kanallı cihazlar, benzer düzeltmeye izin veren optik elemanlarla donatılmıştır. Çoğu elementin ICP spektrumları çok zengin çizgiler içerdiğinden, çizgi örtüşmelerinden kaynaklanan spektral girişim olasılığı çoktur. Bu tip hatanın önlenmesi için, numunede mevcut bileşenlerin tamamı hakkında

bilgi edinilmesi ve referans çalışmalardaki bilgilerin iyi incelenmesi gerekir. Mevcut analitik tekniklerin hiçbiri için girişim tamamen yoktur denilemez. ICP-OES tekniğine ait bazı temel girişimler şunlardır:

Ortam girişimi: Numune giriş sisteminin etkinliği, yüzey gerilimi, viskozite ve numunedeki çözünmüş katı madde miktarı ile ilgilidir. Numune ve standart çözeltiler arasındaki bu farklılıklar sisleştirici alım hızı ve plazmaya transfer olan maddenin etkinliğinde farklılıklar meydana getirebilir. Bu etkiler analiz sonuçlarında dalgalanmalar meydana getirir. ICP analizlerinde en iyi sonuçlar için, numune içerisindeki toplam çözünmüş katı madde içeriği en fazla %0,5 seviyesinde olmalıdır. Bu seviyeden yüksek düzeylerde sisleştiricide tıkanma meydana gelir ve düzenli temizlik gereklidir. Ortam girişimleri, ortam benzetilmesi ya da iç standart veya standart ekleme metotlarının kullanımı ile giderilebilir.

Kimyasal ve fiziksel girişimler: Argon plazmanın sahip olduğu yüksek sıcaklık nedeniyle (10000 K) ICP'deki kimyasal girişimler engellenmiş olur. Bu sıcaklık birçok kimyasal bağın parçalanması ve bileşiklerin atomlara ayrışması için oldukça yeterlidir. Fiziksel girişimler; numune tüketimi, numune taşınma hızında değişimler ve damlacık oluşum işlemi nedeniyle oluşur. Tüketim hızı oldukçaküçük olduğundan, bu işlemlerin ICP üzerinde belirgin bir etkileri yoktur. ICP'de numuneakış hızı peristaltik pompa ile kontrol edilir. Bu sayede fiziksel girişimler en aza düşürülür ve numune alım hızı numune viskozitesinden bağımsız hale gelir.

İyonlaşma girişimleri: İyonlaşma girişimleri, numune içerisinde analit haricindeki türlerin elektron alışverişinden ve bu yolla tayin edilecek türlerin atom ya da iyon konsantrasyonlarının değişmesinden kaynaklanır. İyonlaşmış argon gazının sahip olduğu zengin elektron doğası, yüksek sıcaklık ortamının iyonlaştırma etkisini tamponlar. Böylece ICP'de oluşan iyonlaşma oranı sabit kalır.

Spektral ya da zemin değer girişimleri: Zemin değer girişimleri, uyarma kaynağının analitin dalga boyunda ışık yayması ile oluşur. Spektral girişimler ise, bir numunedeki

herhangi bir elementin analitin dalga boyuna yakın seviyede emisyon hattına sahip olduğu durumlarda oluşur. Üç tip spektral girişim vardır; ışığın dağılması, kısmi üst üste binme, hat genişlemesi veya doğrudan üst üste binmedir. Girişimler; ortam, çözücü, hava ve diğer gazlardan kaynaklanan istenmeyen emisyonlarından oluşabilir. Spektral girişimler, doğru dalgaboyu seçimi, zemin değer düzeltmesi ve girişim yapan elementin uzaklaştırılması ile en aza düşürülebilir (Uğurlu 2006).

3.2. Element Analizlerinde Çözünürleştirme Teknikleri

Eser analizde karşılaşılan örnekler basit yapılı olmayabilir ve içerdikleri diğer maddeler yönüyle analizde girişime sebep olabilirler. Bu nedenle örneğin seçilen analitik yöntemle analize hazır hale getirilmesi çok önemli bir aşamadır. Katı örneklerin çözünürleştirilmesi, pek çok analitiksel metodun önemli bir kısmıdır. Elektrotermal atomizasyon gibi bazı analitiksel metotlar direkt katı örneklere uygulanabilir ve ölçümden önce örneklerin çözünürleştirilmesi gerekmez. Oysa çoğu analitiksel metot (AAS, ICP, AES v.s.) örneğin çözelti formunu gerektirir.

Örnekler, tayin edilmek istenen maddenin türüne göre çözünürleştirme işlemlerine tabi tutulur. Anorganik örnekler kayaçlar, cevherler, tuzlar, suda veya uygun asit veya baz çözeltilerinde ve kompleksleştirici reaktifler yardımıyla hazırlanabilir. Bu yolla çözünmeyen maddeler için eritiş yöntemi kullanılır. Organik örnekler katı ise öğütülür ve homojenize edilir. Sıvı örnekler, vücut sıvıları, sebze ve meyve suları ya doğrudan ya da kuruyana dek deriştirilip homojenize edildikten sonra analiz edilir.

Genelde bu işlemler kuru ve yaş yakma olarak iki şekilde yapılabilir. Kuru yakma yönteminde örnek hava ve oksijen ile bir kül fırınında veya oksijen bombasında yakılır. Yaş yakma (kül etme) organik yapılı örneklerin kuvvetli asit veya yükseltgeyici özellikteki asit karışımları ile parçalama işlemidir. Bunun için nitrik asit (HNO_3), sülfürik asit (H_2SO_4), hidroklorik asit (HCI), perklorik asit ($HCIO_4$) ve hidroflorik asit (HF) gibi asit veya asit karışımları kullanılabilir. HNO_3 çoğu örneği çözebilecek

yeterliktedir. Bazı örneklerde ise çözünürleştirmeyi tamamlamak için $HCIO_4$, HCI veya H_2SO_4 ilave etmeyi gerektirebilir.

Yaş ve kuru yakma gibi çözünürleştirme yöntemlerinde açık kaplar kullanıldığında ve yüksek miktarda reaktiflerle çalışıldığında örneğin kirlenme riski yüksek olur. Ayrıca bu yöntemlerde fazla zaman tüketilir. Bu yöntemlerle çalışılırken çıkan dumanlar aşındırıcı oldukları için, analizi yapan kişiye ve çevreye zarar verir. Bu nedenlerle bir diğer çözme tekniği olan mikrodalga çözünürleştiriciler temiz kimya prensibiyle bu sistemlerin yerini almaya başlamıştır.

3.2.1. Mikrodalga yöntemiyle çözünürleştirme

Mikrodalga tekniği ile çözünürleştirme, analitik kimyada ilk defa 1975'te biyolojik örneklerin asitlerle hızlı bir şekilde çözünürleştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Sonra bütün örnek çeşitlerinin hazırlanmasında mikrodalga tekniği geliştirilerek yaygın olarak kullanılmıştır. Mikrodalga sistemler, element analizi, çözücü ekstraksiyonu, örnek kurutma, nem ölçümü, analit adsorpsiyonu ve desorpsiyonu, örnek temizleme, kromojenik reaksiyon, spesiasyon ve örnek çözeltilerinin sisleştirilmesi için örnek hazırlama gerektiren analitik kimyanın çeşitli alanlarında kullanılmaktadır. Mikrodalga çözünürleştirme tekniği, biyolojik, jeolojik, sentetik, metalik ve çevresel materyallere, kömür, uçucu kül gibi çeşitli materyallere uygulanır.

Mikrodalganın ısıtma mekanizmasının üstünlüğü hedef kütledeki bütün molekülleri aynı anda etkileyerek klasik tekniklerin ısıtmasına göre çok daha kısa bir sürede işlemi tamamlamasından kaynaklanmaktadır. Mikrodalga işleminde enerji aktarımı çok güçlüdür ve verimlidir. Oluşturulan bu mikrodalga ortamında organik moleküller üzerinde kimyasal bir etki oluşmamaktadır. Mikrodalga enerji teflon kaplar tarafından absorbe edilmediğinden enerji kaybı olmaz, sadece enerji örnek ve çözünürleştiriciler tarafından absorbe edilir.

Mikrodalganın gücü, örnek türüne göre uygun bir şekilde seçilebilir, çözünürleştiricilerin konsantrasyonu ve eklenecek miktar kolaylıkla kontrol edilebilir. Mikrodalga ısınması dıştan olduğu gibi içten de olduğu için enerji moleküler çarpışmadan ziyade polarizasyon yolu ile transfer olur. İç ısınma, örneği mekanik olarak uyarır ve dış tabakasını bozar, böylelikle asit ile örnek arasında daha iyi bir temas sağlanır. Kapalı basınç tüpleri örneğinısısını arttırarak çözünürlüğe yardımcı olur. Bu nedenle ihtiyaç duyulan kaynama noktasına daha çabuk ulaşır.

Mikrodalga sistemlerde yaygın olarak kapalı tüpler kullanılır. Çözünürleştirme boyunca asit karışımının buharından ve ayrışma reaksiyonunda oluşan gazlardan dolayı basınç yükselir ve atmosfer basıncının üzerinde bir basınç oluşur. Yüksek basınç nedeniyle de sıcaklık çarpıcı olarak artar. Bu nedenle mikrodalga çözünürleştirme sisteminin çok dikkatli programlanması gerekir. Mikrodalga çözünürleştirme, özel yapılmış kaplarda asitlendirilmiş örnek belirli bir basınç ve sıcaklıkta kontrollü olarak çözünürleştirilir. Kapalı veya açık sistem çözünürleştirme yöntemleri uygulanabilmektedir. Yüksek basınçlı işlemler biyolojik ve organik örneklere uygulanmakta, daha düşük basınçlı işlemler ise yağ analizlerinde, çevresel analizlerde ve katalizör analizlerinde kullanılmaktadır.

Mikrodalga parçalamanın verimi, örneğin yapısına, basınç ayarlarına, sıcaklığa, ekstraksiyon süresine, örnek miktarına, çözücü hacmine, uygulanan güce, ısıtmasüresine, kullanılan aside ve asit karışımlarının kosantrasyonuna bağlıdır. Örnek miktarı, mikrodalga parçalama esnasında aşırı basıncı önlemek için dikkatle belirlenmelidir. Parçalanan örneklerden kaynaklanan ekstra basınç her bir örnek için maksimum örnek miktarı belirlenerek limitlendirilir. Maksimum örnek miktarı, parçalama esnasında üretilen basıncın bir ölçütü olarak örneğin enerji içeriği kullanılarak hesaplanır. Çözünürleştirme kabındaki gerçek basınç; kabın cinsine, kullanılan asidin türüne, miktarına, asidin sıcaklığına, çözünürleştirilen örneğin boyutuna ve bileşimine bağlıdır.

Biyolojik örneklerin erlenmayer içinde asitle parçalandığı konvensiyonal yöntemle 1-2 saat süren parçalama süresi mikrodalga ısıtma ile 5-15 dakikaya indiği belirlendikten sonra mikrodalga ile yeni örnek hazırlama teknikleri hızla gelişmeye başlamıştır. Başlangıçta bu işlemler cam kaplarda ve açık teflon kaplarda yapılırken şimdi bu işlem için kapalı kaplar tercih edilmektedir. Çözünürleştirme için kapalı kapların kullanılması zararlı buharların yayılmasını ve örnek kirlenmesini engellerken, Hg ve Se gibi kolay uçucu minerallerin de örnekten uzaklaşmasını önler. Bu sistemde basınç ve sıcaklık programı yardımıyla çözünürleştirme yapılır. Bu nedenle mikrodalga ile çözünürleştirmede basınç, sıcaklık, süre ve çözünürleştirme için kullanılan reaktif seçimi önemlidir. Mikrodalga ile çözünürleştirme yönteminde HNO_3, H_2SO_4, HCI, $HCIO_4$, HF ve bunların değişik kombinasyonları kullanılmaktadır (Tokman 2007).

3.2.2. Çözünürleştirmede kullanılan asitler

Nitrik Asit: Nitrik asit, bileşiminde üç oksijen, bir hidojen ve bir azot bulunan kuvvetli bir asittir. HNO_3 formülüyle gösterilir. Konsantrasyonu arttıkça daha tehlikeli olur, gliserin ile reaksiyona sokulduğunda nitro gliserin elde edilir. Dinamit, çeşitli patlayıcılar, plastik ve gübre yapımında kullanılır. Nitrik asit patlayıcı madde olacak kimyasalları nitrata çevirdiğinden patlayıcı maddelerin çoğunda kullanılır. Dinamit, gliserin-tri-nitrattır.

Nitrik asit birçok metali yükseltgeyebilen bir asittir. 2 M konsantrasyonun altında yükseltgeme gücü zayıftır. Ancak yükseltgeme gücü klorat, permanganat, hidrojen peroksit ve brom katılmasıyla veya basınç ve sıcaklık yükseltilerek arttırılabilir. Nitrik asit altın ve platini yükseltgeyemezken, bazı metallerde de pasifleşirler. Bu metaller asit karışımları ile yükseltgenebilir (Kahvecioğlu vd 2003).

Hidrojen Peroksit: Hidrojen peroksit (H_2O_2) soluk mavi renkte; sulandırıldığında ise renksiz hale gelen bir bileşiktir. Hidrojen peroksitin akmazlık değeri, sudan daha yüksektir. Çok güçsüz bir asit olan bileşik; özellikle kâğıt sanayinde kâğıtlara beyaz renk vermek için üretilmektedir. Bileşik ayrıca dezenfektasyon, oksitleme, antiseptik

üretimi ve roket yakıtı üretiminde de kullanılmaktadır.

İnsan vücudunda bu molekülü parçalamak üzere karaciğerde üretilen katalaz adlı bir enzim yer almaktadır. Bu enzim, hidrojen peroksit molekülünü parçalayarak su ve oksijen molekülü eldesi sağlar.

Genelde %30'luk hidrojen peroksit çözünürleştirme için yeterlidir. Hidrojen peroksit yüksek konsantrasyonda tek başına birçok organik bileşikle patlayıcı reaksiyon verir. Hidrojen peroksit, oksitleme gücünü arttırmak için genelde başka asitlerle karıştırılarak kullanılır. Sülfürik asitle kombinasyonu olan monoperoksosülfürik asit çok güçlü bir yükseltgeyicidir. Bu nedenlerle hidrojen peroksit çözünürleştirme işlemlerinde en çok tercih edilen asittir. Perklorik asit kullanımındaki gibi mikrodalga kapalı bozundurma işlemlerinde patlama riski vardır (Kahvecioğlu vd 2003).

Hidroklorik Asit: Hidroklorik asit, hidrojen ve klor elementlerinden oluşan, oda sıcaklığı ve normal basınçta gaz halinde bulunan kimyasal bir bileşiktir. Halk arasında tuz ruhu olarak da bilinir. Güçlü bir asittir. Oda sıcaklığında bir litre suda, yaklaşık 450 litre gibi çok yüksek oranda çözünür. Yükseltgeyici değildir. Metal karbonatlar, peroksitler ve alkali hidroksitler hidroklorik asitle çözülebilir. Altın, kadmiyum, demir ve kalay gibi bazı metaller hidroklorik asitle çözülebilir ancak başka asitlerle çözünürlükleri arttırılabilir. Genellikle nitrik asit kullanılır (Kahvecioğlu vd 2003).

Hidroflorik Asit: Hidroflorik asit, hidrojen florür bileşiğinin sudaki çözeltisine verilen isimdir. Özellikle cam işleme sanayiinde kullanılır. Camı aşındırıcı etkisi olduğundan dolayı, cam şişelerde saklanamazlar. Berrak sıvı halinde olup, HF olarak tanımlanır. Kullanımında oldukça dikkat edilmelidir. Solunması ciddi zehirlenmelere yol açarken, cilt ile teması, derin yanıklara sebebiyet verebilir. Susuz hidrojen florür ve hidroflorik asit ile yalnız çeker ocak içinde çalışılmalı, eldiven, ayrıca koruyucu gözlük veya yüz maskesi takılmalıdır. Hidroflorik asit silikatları çözebilen birkaç asitten biri olduğu için daha çok inorganik örnekleri çözmede kullanılır. Çözücü gücünü arttırmak için nitrik asit gibi başka asitlerle karıştırılır. (Kahvecioğlu vd 2003).

Sülfrik Asit: Sülfürik asit, H_2SO_4, güçlü bir mineral asididir. Suda her konsantrasyonda çözünebilir. Seyreltik sülfürik asidin yükseltgeme gücü olmasa da derişik halde bazı bileşikleri çözebilmektedir. Kaynama noktası 339°C olan %98,7'lik sülfürik asit teflon kapların yüzeyinde korozyona neden olduğu için daha çok kuartz kaplarla çalışma tercih edilir. Sülfürik asit de diğer asitlerle beraber kullanılır. Daha çok perklorik asit ve hidrojen peroksit tercih edilir (Kahvecioğlu vd 2003).

Perklorik Asit: Perklorik asit, $HClO_4$, suda çözünebilen renksiz bir sıvı olan bir klor oksoasididir. Seyreltik perklorik asidin sıcak veya soğukta yükseltgeme gücü yoktur. %60-72'lik perklorik asit ise sadece sıcakta yükseltgeyicidir. Organik maddeleri ve bazı alaşımları çözebilir. Bazı organik matrikslerle hızlı tepkime verir hatta patlayıcı olabilir. Bu nedenle genelde nitrik asitle karıştırılarak kullanılır ve organik maddelerin kontrollü çözünürleştirilmeleri sağlanır. Karışımdaki nitrik asit düşük sıcaklıkta yükseltgeme yapabilir. Sıcaklık çok artarsa perklorik asit nitrik asidin çözünürleştirme gücünü azaltabilir. Ayrıca bazı metallerin susuz perklorat tuzları patlayıcıdır. Perklorik asidin organik maddeleri kapalı sistemde çözünürleştirmede patlama riski vardır (Kahvecioğlu vd 2003).

3.3. Doku Örneklerinin Ölçüm İçin Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılan farklı histolojik alt tipte ve farklı evrelerdeki akciğer kanseri doku örnekleri ile normal akciğer doku örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Cerrahi müdahale sonucu alınan ve parafin bloklara gömülü olan doku örnekleri etüvde 80°C'de 24 saat kurutuldu. Kurutulmuş doku örnekleri hassas terazide yaklaşık 0,5 g olarak tartıldı. Mikrodalga kapları içerisine 5 ml HNO_3 konularak mikrodalga fırınında temizlendi ve ölçüm için hazır hale getirildi. Kurutulmuş doku örnekleri, basınçlı mikrodalga kaplarına konularak üzerine sırasıyla %30'luk 3 ml H_2O_2ve %65'lik 2 ml HNO_3ilave edildi.



Şekil 3.10. Mikrodalga kaplarında doku örneklerine asit eklenmesi ve mikrodalga fırınına konulması

Mikrodalga fırınında üç basamakta çözünürleştirme işlemi gerçekleştirildi. Bu basmaklar Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Mikrodalga çözünürleştirme basamakları

Adım	Sıcaklık (°C)	Güç (W)	Süre (dk.)
1	145	75	5
2	190	90	10
3	100	40	10



Şekil 3.11. Çözünürleştirmede kullanıla mikrodalga fırını

Mikrodalga fırınında çözünürleştirme işlemi tamamlandıktan sonra kaplar oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Yarım saat soğuyan kaplardaki çözeltiler 125 mm çapında 42 Whatman filtre kağıtlarındans üzülerek 25 ml lik balon jojelere aktarıldı. Balon jojelerdeki çözeltilerin üzeri distile-deiyonize su ile 25 ml ye tamamlandı ve 25 ml lik çözeltiler 14 ml lik iki tüpe eşit miktarda olacak şekilde konuldu.



Şekil 3.12. Çözünürleştirilmiş örneklerin süzülmesi ve tüplere konulması

Son aşamada ise tüplerdeki çözünmüş doku örneklerinin element analizleriPerkin-Elmer, Optima 2100 DV, ICP/OES, Shelton, CT O6484-4794, USA model İndüktif EşleşmişPlazma-Optik Emisyon Spektrometresiyle (ICP-OES) yapıldı. ICP-OES ile yapılan elementel analizde çalışılan dalgaboyları Çizelge 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.13. Örneklerin ICP-OES cihazı ile numunelerin analizi



Şekil 3.14. Örneklerin elementel analizinin yapıldığı ICP-OES cihazı

Çizelge 3.2. ICP-OES cihazıyla yapılan analizde kullanılan dalgaboyları

Element	Dalgaboyu (nm)	Element	Dalgaboyu (nm)
Al	396.153	Mn	257.610
B	249.677	Mo	202.031
Ba	233.527	Na	589.592
Ca	317.933	Ni	231.604
Cd	228.802	P	213.617
Cr	267.716	Pb	220.353
Cu	327.393	S	181.975
Fe	238.204	Se	196.026
K	766.490	Zn	206.200
Mg	285.213		

3.4. ICP-OES Sonuçlarının Hesaplanması

ICP-OES cihazında mg/l olarak belirlenen konsantrasyonlar mg/kg (ppm)'a aşağıdaki formülle dönüştürüldü:

$$\frac{VxC}{m} = ppm\ (mg\ kg^{-1}) \tag{3.1}$$

V = Numune hacmi (ml)

C = Cihazda ölçülen numune konsantrasyonu (mg/l)

m = Başlangıçta alınan katı numune miktarı (g)

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada; elementel analizi yapılan dokular, hasta ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba aittir. Hasta grubunda, farklı evrelerde ve farklı histolojik alt tiplerde 30 kişiye ait akciğer tümör doku örnekleri, kontrol gurubunda ise sağlıklı 15 kişiye ait akciğer doku örnekleri incelendi. Hastalar, akciğer kanserinin histolojik alt tiplerine göre, adeno karsinom (n=10) ve yassı epitel hücreli karsinom (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta grubundaki kişilerin 20 tanesinin hastalığı evre I'de 10 tanesininki de evre II'dedir. Hasta grubunun yaş ortalaması 61'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54'tür.

Çizelge 4.1. Kanserli ve normal doku örneklerinin karakteristikleri

	Hasta Grubu	**Kontrol Grubu**
Hasta Sayısı	30	15
Yaş Ortalaması	61	54
Kadın	6 (%20)	4 (%26,6)
Erkek	24 (%80)	11 (%73,4)
Adeno Karsinom	10 (%33,33)	-
Yassı Epitel Hücreli Karsinom	20 (%66,67)	-
Evre I	20 (%66,67)	-
Evre II	10 (%33,33)	-

ICP-OES cihazıyla yapılan analiz sonucunda kanserli ve normal dokularda Ca, Mg, Na, K, Fe, Cu, Zn, Mn, Al, B, Ba, Cd, Cr, Mo, Ni, P, Pb, S, Se elementleri saptanmıştır.

Analiz sonucunda hasta grubundaki doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları Çizelge 4.2'de, mikro element konsantrasyonları Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.2. Kanserli doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları (%)

Doku No	Ca	Mg	Na	K
1	0,1583	0,0195	0,2739	0,0277
2	0,0717	0,0364	0,7381	0,1010
3	0,0638	0,0146	0,3536	0,0176
4	0,0563	0,0143	0,0847	0,0434
5	0,3061	0,0397	0,3318	0,2002
6	0,2177	0,0266	0,4463	0,0681
7	0,0866	0,0116	0,2746	0,0392
8	0,0816	0,0383	0,5988	0,0844
9	0,0779	0,0305	0,2016	0,0591
10	0,0663	0,0348	0,3404	0,3667
11	0,4041	0,0295	0,3997	0,0467
12	0,1318	0,0353	0,1669	0,1955
13	0,1491	0,0480	0,2929	0,2199
14	0,2098	0,0491	0,1163	0,1096
15	0,1177	0,0207	0,0537	0,0307
16	0,2240	0,0165	0,4990	0,0490
17	0,1140	0,0234	0,5572	0,0421
18	0,5327	0,0305	0,0594	0,0455
19	0,1094	0,0364	0,3411	0,1534
20	0,0671	0,0425	0,1233	0,0829
21	0,1968	0,0334	0,0560	0,0331
22	0,0622	0,0159	0,3041	0,0744
23	0,2377	0,0357	0,4934	0,0340
24	0,1229	0,0266	0,3500	0,2170
25	0,0386	0,0329	0,1809	0,2944
26	0,0749	0,0433	0,3635	0,2938
27	0,1803	0,0275	0,1717	0,0771
28	0,1209	0,0380	0,2677	0,2968
29	0,1053	0,0242	0,2566	0,1179
30	0,0767	0,0222	0,2242	0,0465

Çizelge 4.3. Kanserli doku örneklerinde saptanan mikro element konsantrasyonları (ppm)

Doku No	Fe	Cu	Zn	Mn	Al	B	Ba	Cd	Cr	Mo	Ni	P	Pb	S	Se
1	77,48	9,65	114,30	0,65	3,35	3,17	8,22	0,30	95,52	0,26	0,48	2.620,00	1,35	263,13	0,04
2	936,07	18,46	204,58	1,67	164,89	6,15	7,25	0,91	1,91	2,48	0,86	12.452,29	2,10	252,43	2,39
3	215,67	30,40	115,02	0,59	22,59	4,75	0,00	0,82	0,76	1,88	0,41	4.796,95	2,00	408,39	0,41
4	97,22	86,99	96,55	0,51	11,73	5,66	0,51	0,05	1,13	1,08	0,36	3.975,31	2,67	349,49	5,30
5	214,36	26,08	153,72	0,99	37,24	5,36	0,35	0,69	1,17	0,56	0,22	7.988,75	2,85	165,92	6,57
6	1.101,52	50,63	134,77	2,24	736,04	7,19	2,41	0,89	2,92	1,78	1,35	7.199,66	1,82	84,56	1,06
7	228,02	38,35	127,71	1,01	56,05	5,79	0,50	0,13	1,51	0,50	1,32	3.464,74	3,78	356,74	5,92
8	336,74	76,24	246,14	1,34	75,29	5,87	5,63	0,24	1,86	0,19	0,38	13.039,12	2,77	273,33	5,68
9	2.732,97	154,97	144,69	3,00	835,83	8,86	3,00	0,14	3,88	8,11	7,36	5.162,13	3,20	58,51	5,65
10	362,11	40,60	205,94	0,61	17,70	5,68	0,92	0,35	1,18	0,44	0,35	9.069,06	2,67	496,07	5,77
11	324,36	49,50	843,25	1,29	3,37	6,35	0,30	0,35	1,54	0,74	1,04	9.796,63	4,02	342,66	15,23
12	301,92	24,26	205,18	1,38	50,49	4,93	2,12	0,94	1,13	0,59	0,35	6.696,25	3,40	338,26	6,16
13	667,03	14,60	303,50	1,62	123,38	3,83	2,86	1,19	1,78	1,45	1,99	11.691,81	3,77	189,71	4,53
14	317,58	49,33	252,87	1,87	116,44	6,08	1,80	0,80	2,34	0,53	1,47	7.072,19	4,28	611,36	7,09
15	606,30	107,83	156,93	1,25	129,43	5,89	5,82	0,00	1,59	1,04	0,97	2.788,78	3,05	781,16	2,56

Çizelge 4.3. (devamı)

Doku No	Fe	Cu	Zn	Mn	Al	B	Ba	Cd	Cr	Mo	Ni	P	Pb	S	Se
16	265,68	31,04	109,55	0,71	22,29	5,51	1,90	0,10	1,66	0,52	0,81	5.546,58	3,28	639,26	10,22
17	495,64	29,09	261,22	1,45	101,80	5,54	0,42	0,69	2,49	0,48	1,52	8.940,44	4,22	712,60	3,19
18	248,71	25,83	146,36	0,65	14,71	4,38	2,68	0,09	25,46	0,51	0,55	6.997,23	3,32	397,05	4,61
19	182,92	85,56	198,89	0,83	17,08	4,95	0,23	0,09	1,11	1,25	0,93	9.796,30	2,73	715,28	5,74
20	276,44	19,70	185,01	1,11	56,41	5,24	0,20	0,33	1,31	0,85	0,59	7.683,25	2,55	745,42	0,20
21	268,72	55,57	179,15	1,10	23,70	4,21	0,52	0,32	1,23	1,88	0,39	4.866,58	3,37	913,86	5,57
22	1.201,34	38,31	144,08	0,67	25,72	3,86	1,00	0,67	1,19	1,96	0,67	5.458,02	2,43	325,86	3,15
23	179,96	9,47	190,31	1,27	101,58	5,22	0,57	0,26	1,49	1,18	0,83	8.675,44	2,37	339,69	8,03
24	1.393,59	7,44	156,07	1,11	95,09	4,91	0,68	1,28	1,50	3,63	0,30	7.713,68	2,52	558,12	0,26
25	250,78	6,15	159,54	0,87	25,78	2,96	0,29	0,15	1,02	0,24	0,29	8.270,35	1,89	647,77	1,21
26	436,80	19,70	201,86	1,12	129,04	4,83	0,33	0,60	0,98	1,21	0,56	11.668,22	2,04	771,38	0,79
27	754,85	71,65	209,76	0,92	205,49	2,38	0,29	0,05	1,65	2,04	4,56	8.077,67	2,57	905,34	3,69
28	1.178,08	17,98	203,30	0,90	0,17	3,77	0,47	0,00	0,09	0,04	0,17	9.327,91	1,16	586,47	0,34
29	591,23	89,87	185,96	0,75	19,91	2,85	0,22	0,79	0,61	1,54	0,17	6.548,25	2,06	430,75	5,13
30	1.018,17	43,66	175,18	0,84	221,19	3,32	0,44	0,35	0,71	2,84	0,75	7.291,67	2,30	785,02	2,39

Analiz sonucunda kontrol grubundaki doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları Çizelge 4.4'de, mikro element konsantrasyonları Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.4. Normal doku örneklerinde saptanan makro element konsantrasyonları (%)

Doku No	Ca	Mg	Na	K
1	0,2850	0,0256	0,5211	0,0602
2	0,5626	0,0171	0,3811	0,0292
3	0,0720	0,0101	0,2661	0,0154
4	0,0676	0,0144	0,2001	0,0202
5	0,0848	0,0122	0,1973	0,0202
6	0,1083	0,0173	0,0009	0,0235
7	0,0876	0,0111	0,3555	0,0206
8	0,0652	0,0058	0,2126	0,0083
9	0,1151	0,0168	0,1513	0,0212
10	0,0926	0,0183	0,3741	0,0123
11	0,0752	0,0082	0,2292	0,0093
12	0,4519	0,0179	0,3374	0,0148
13	0,1290	0,0126	0,4951	0,0158
14	0,1905	0,0154	0,4153	0,0131
15	0,1383	0,0113	0,4585	0,0187

Çizelge 4.5. Normal doku örneklerinde saptanan mikro element konsantrasyonları (ppm)

Doku No	Fe	Cu	Zn	Mn	Al	B	Ba	Cd	Cr	Mo	Ni	P	Pb	S	Se
1	611,72	16,07	206,96	0,92	11,49	2,84	9,48	0,87	0,92	1,47	0,41	10.860,81	2,47	809,98	4,53
2	289,36	52,36	125,44	0,44	39,01	3,63	0,70	0,31	1,14	0,66	0,79	6.991,12	2,32	670,75	5,91
3	338,74	69,24	131,43	0,52	25,93	2,75	1,82	1,92	1,30	0,83	4,25	2.911,83	2,90	806,02	5,55
4	560,90	47,99	119,58	0,97	65,42	4,24	0,63	0,63	1,04	1,53	0,90	3.026,39	2,50	890,28	0,35
5	500,32	79,52	116,21	0,78	79,52	2,58	0,78	0,13	1,03	1,36	0,84	2.904,39	2,78	1.119,51	1,03
6	470,67	70,80	174,00	0,67	39,47	5,00	1,47	0,60	1,40	1,33	1,33	4.359,33	3,53	1.294,00	7,93
7	605,38	34,47	140,36	0,56	22,03	2,86	0,50	0,28	0,67	1,63	1,01	4.031,39	2,80	791,48	1,96
8	157,88	25,48	66,88	0,44	13,06	1,11	2,13	0,05	1,06	0,05	1,31	2.075,44	1,98	781,91	0,34
9	284,25	29,88	145,12	0,67	37,28	3,59	0,78	0,17	0,90	6,17	1,01	3.365,47	2,97	812,78	5,04
10	72,33	16,00	111,66	0,54	5,52	4,75	2,98	0,32	0,59	0,27	0,86	4.356,69	2,62	712,93	5,92
11	121,49	10,08	112,80	0,54	8,00	13,29	1,33	0,00	0,94	0,15	0,89	3.298,42	2,17	790,51	2,42
12	221,82	4,74	104,70	0,95	16,46	2,75	0,57	0,47	0,52	0,81	0,09	7.167,93	2,66	778,46	6,93
13	378,90	67,97	30,38	0,76	6,41	4,12	0,76	0,36	60,04	1,25	0,76	5.344,98	2,28	730,29	4,70
14	148,04	22,35	120,09	0,79	39,83	5,11	1,23	0,59	0,98	0,83	0,79	5.825,15	2,55	654,72	10,66
15	356,91	104,41	158,81	0,68	110,97	3,47	1,99	0,55	1,61	1,19	1,95	6.326,27	2,37	558,47	5,08

Kanserli ve normal dokularda saptanan makro ve mikro elementlerin konsantrasyonlarınnın ortalama, medyan, minimum, maksimum ve p değerleri Çizelge 4.6'da verilmiştir. p değeri 0.05'den küçük olan elementler, kanserli ve normal dokulardaki konsantrasyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunan elementlerdir.

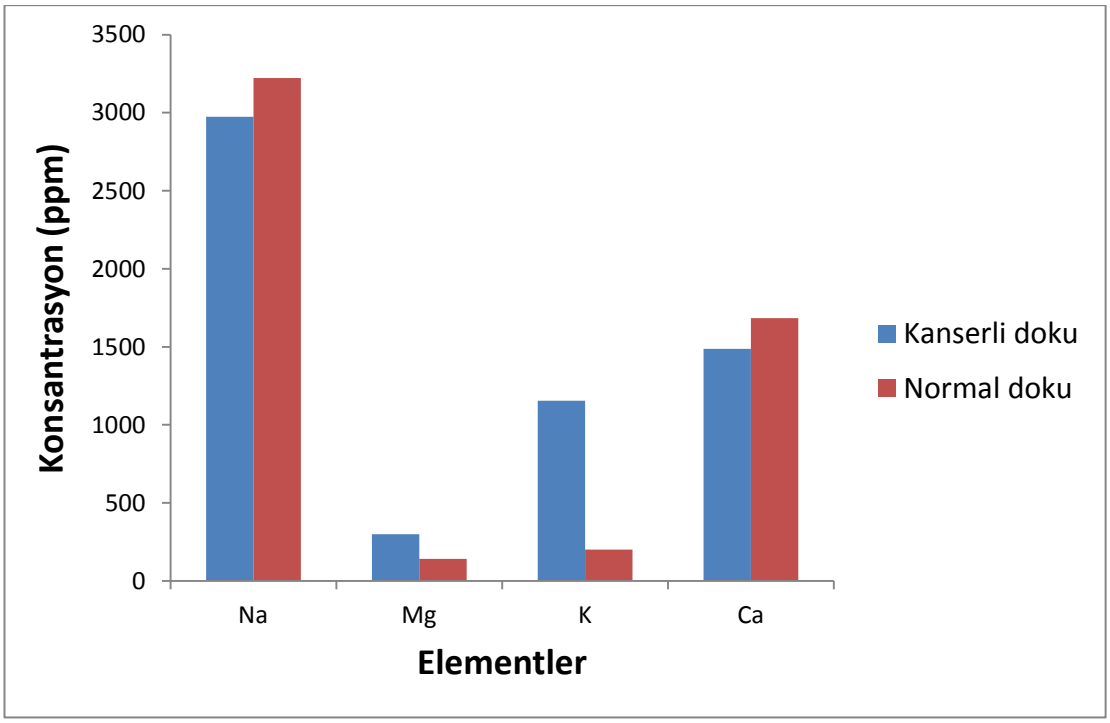
Çizelge 4.6. Kanserli ve normal dokularda saptanan makro ve mikro elementlerin konsantrasyonlarınnın ortalama, medyan, min-mak ve p değerleri

Element	Kanserli Doku (ppm), n=30			Normal Doku (ppm), n=15			p Değeri
	Ortalama	Medyan	Min-Mak	Ortalama	Medyan	Min-Mak	
Ca	1487,37	1158,24	385,66-5327,49	1683,91	1082,67	651,84-5626,09	0,847
Mg	299,25	305,05	115,99-491,18	142,73	143,82	57,69-256,41	0,000
Na	2973,71	2837,55	537,05-7380,73	3222,74	3374,29	1512,89-5210,62	0,455
K	1155,80	757,33	176,17-3666,52	201,86	187,03	83,27-601,65	0,000
Fe	575,40	330,55	77,48-2732,97	341,24	338,74	72,33-611,72	0,301
Cu	44,29	34,67	6,15-154,97	43,42	34,47	4,74-104,41	0,981
Zn	200,37	182,08	96,55-843,25	124,29	120,09	30,38-206,96	0,002
Mn	1,14	1,05	0,51-3,00	0,68	0,67	0,44-0,97	0,001
Al	114,79	53,27	0,17-835,83	34,69	25,93	5,52-110,97	0,038

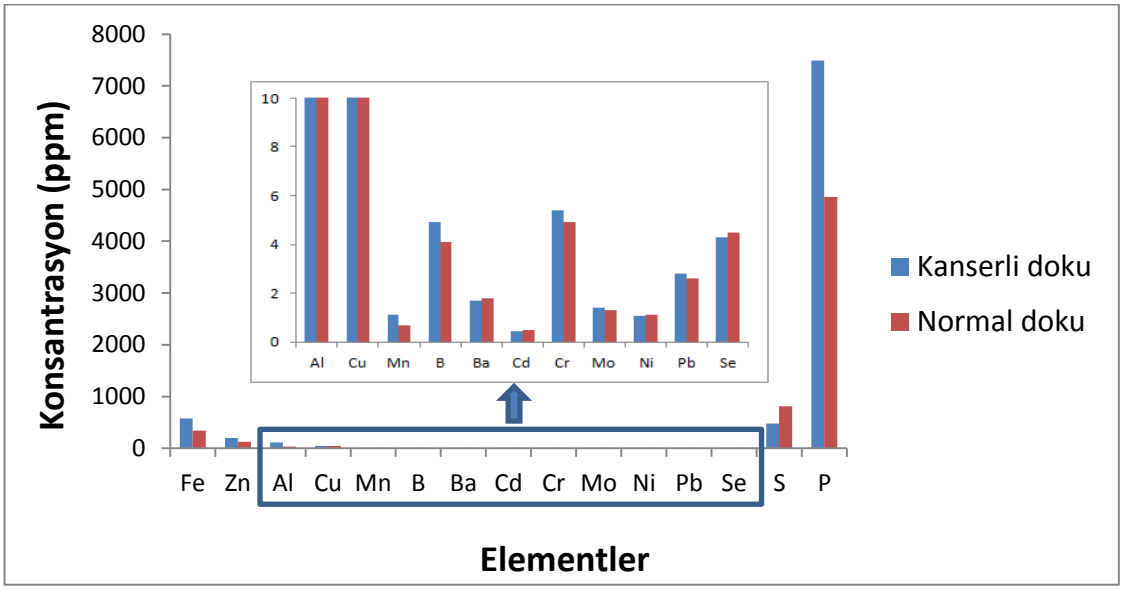
Çizelge 4.6. (devamı)

Element	Kanserli Doku (ppm), n=30			Normal Doku (ppm), n=15			p Değeri
	Ortalama	Medyan	Min-Mak	Ortalama	Medyan	Min-Mak	
B	4,98	5,08	2,38-8,86	4,13	3,59	1,11-13,29	0,005
Ba	1,73	0,54	0,00-8,22	1,81	1,23	0,50-9,48	0,135
Cd	0,45	0,34	0,00-1,28	0,48	0,36	0,00-1,92	0,952
Cr	5,42	1,49	0,09-95,52	4,94	1,03	0,52-60,04	0,014
Mo	1,39	1,06	0,04-8,11	1,30	1,19	0,05-6,17	0,097
Ni	1,06	0,63	0,17-7,36	1,14	0,89	0,09-4,25	0,142
P	7489,17	7487,46	2620,00-13039,12	4856,44	4356,69	2075,44-10860,81	0,002
Pb	2,75	2,67	1,16-4,28	2,59	2,55	1,98-3,53	0,547
S	481,51	419,57	58,51-913,86	813,47	790,51	558,47-1294,00	0,000
Se	4,29	4,57	0,04-15,23	4,55	5,04	0,34-10,66	0,406

Kanserli ve normal doku örneklerinde saptanan makro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması Şekil 4.1'de, mikro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması ise Şekil 4.2'de verilmiştir.

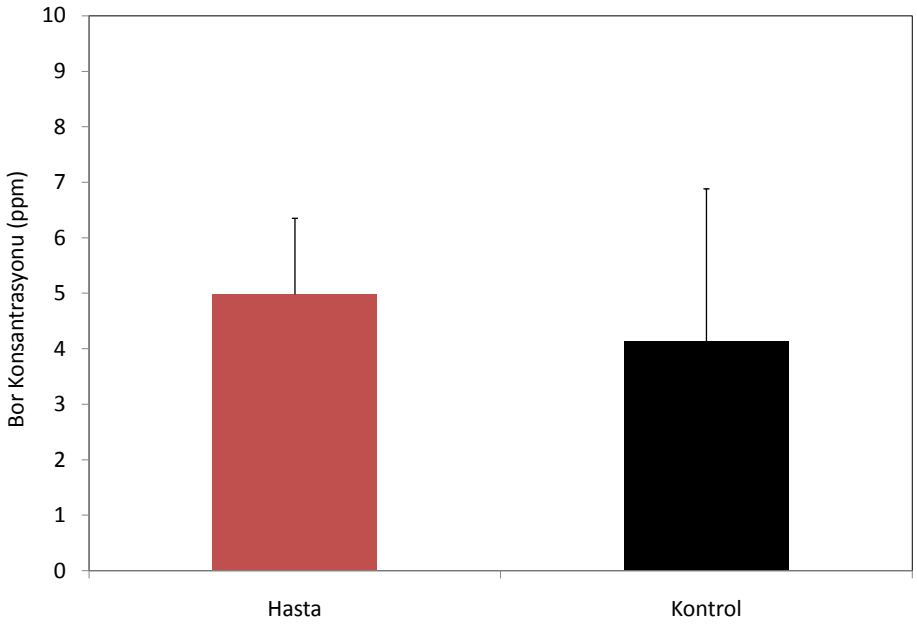


Şekil 4.1. Kanserli ve normal doku örneklerinde saptanan makro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

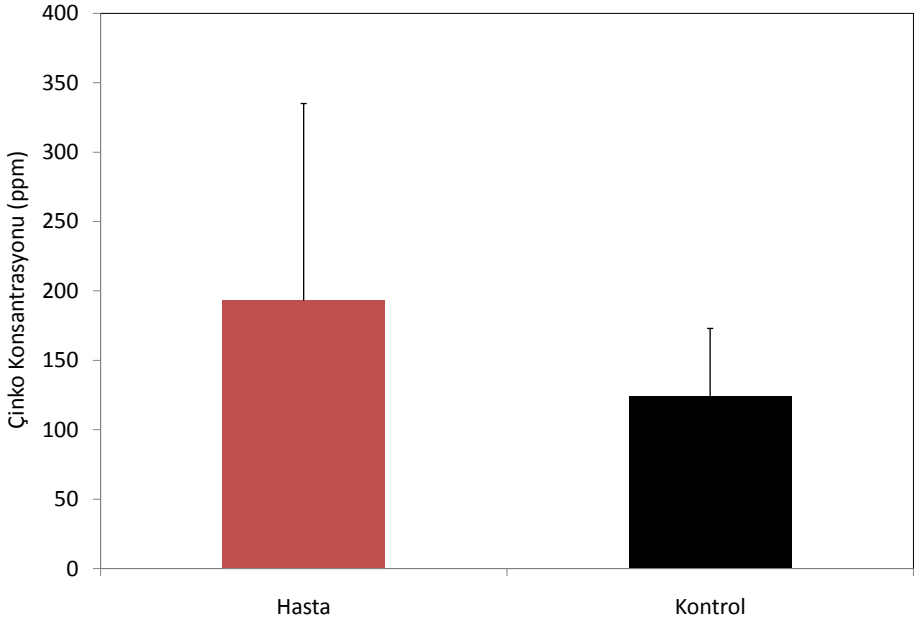


Şekil 4.2. Kanserli ve normal doku örneklerinde saptanan mikro elementlerin konsantrasyonlarının karşılaştırılması

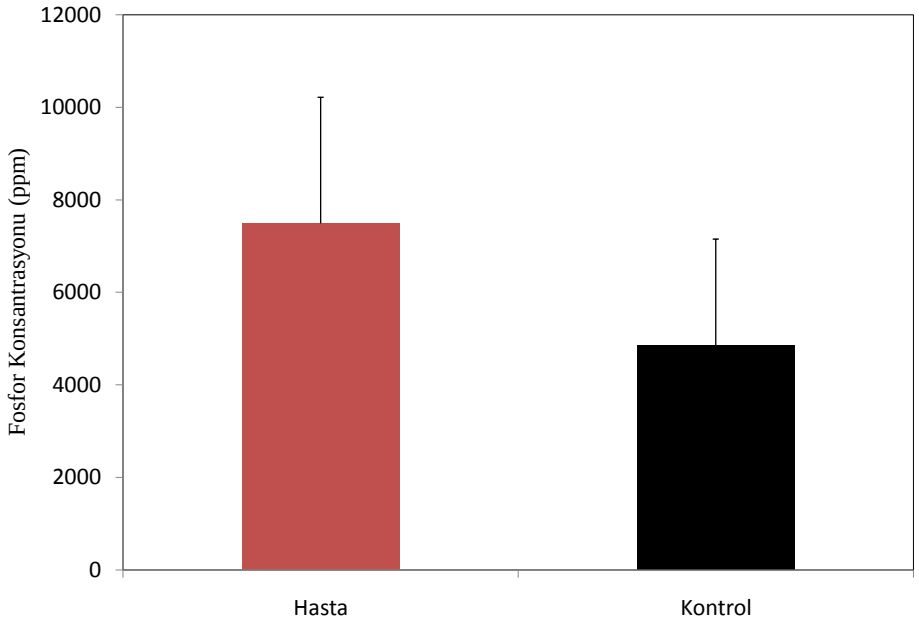
SPSS programı ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grubundaki örneklere ait element konsantrasyonlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilen B, Zn, P, Cr, Mg, K, Mn, Al ve S elementlerinin konsantrasyon grafikleri Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de verilmiştir. Evrelere göre yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen Na elementine ait konsantrasyon grafiği Şekil 4.12'de verilmiştir. Hasta grubundaki dokularda cinsiyet ve element konsantrasyonları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık tespit edilen S ve Al elementlerinin konsantrasyon ise grafikleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te verilmiştir.



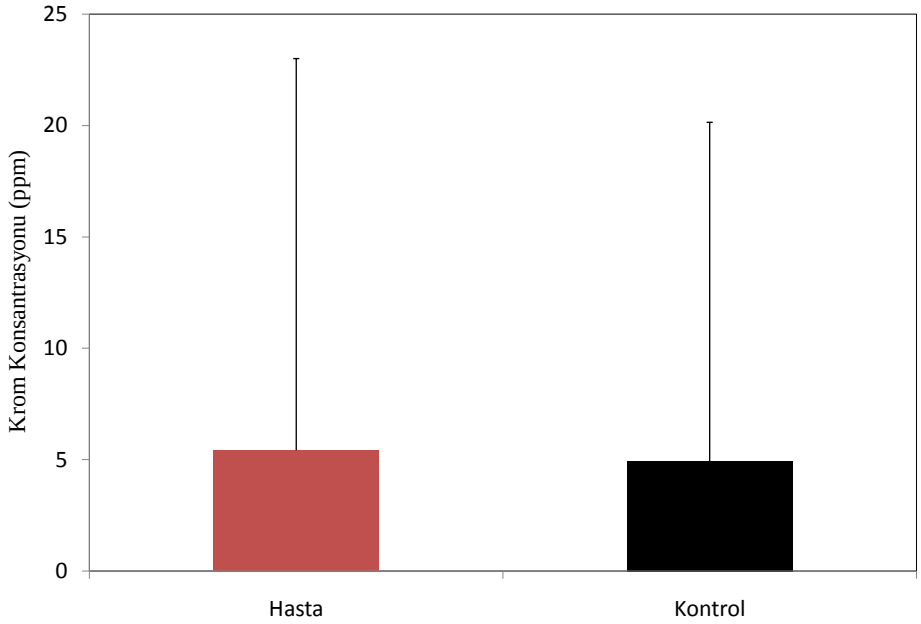
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki bor konsantrasyon grafiği



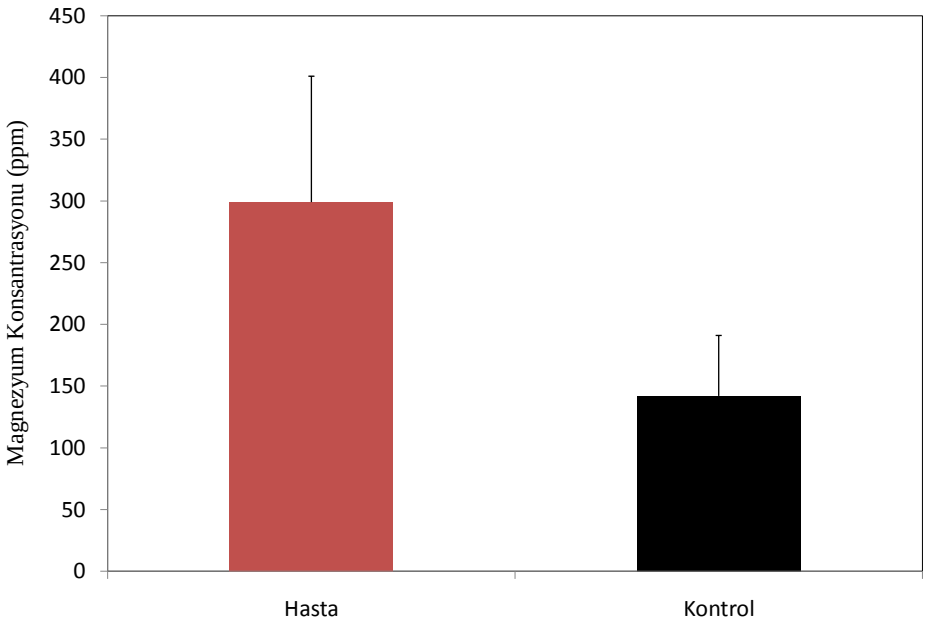
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubundaki çinko konsantrasyon grafiği



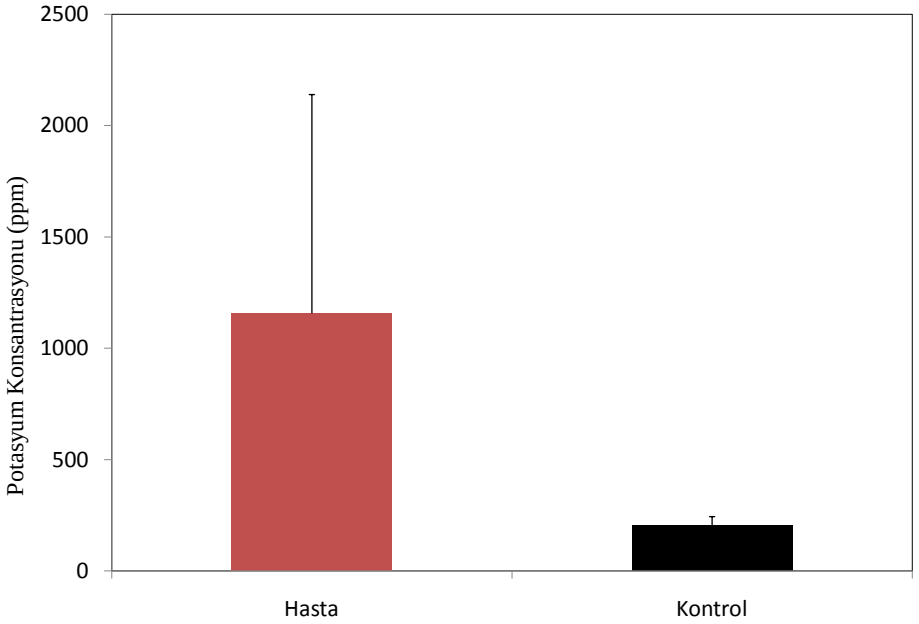
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki fosfor konsantrasyon grafiği



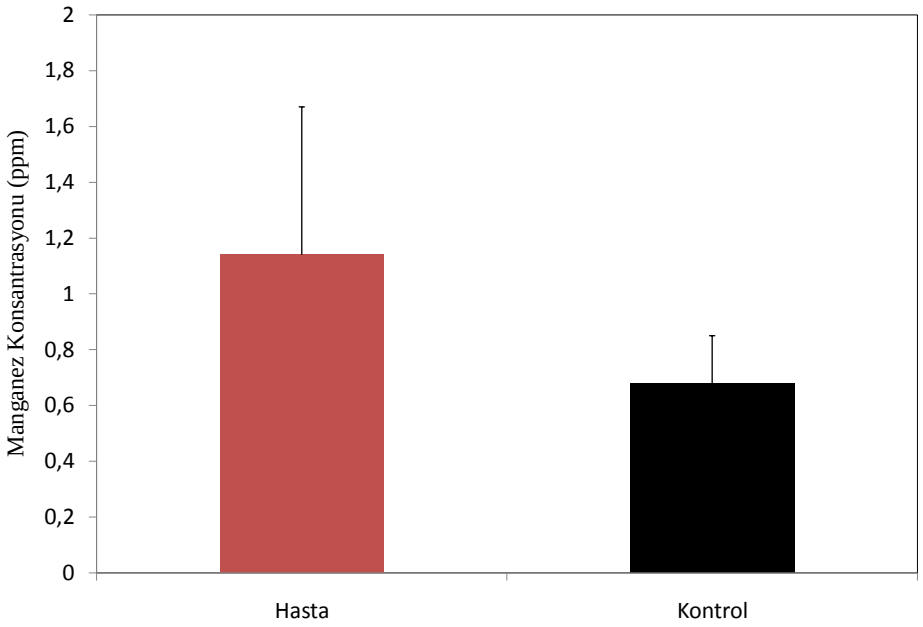
Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubundaki krom konsantrasyon grafiği



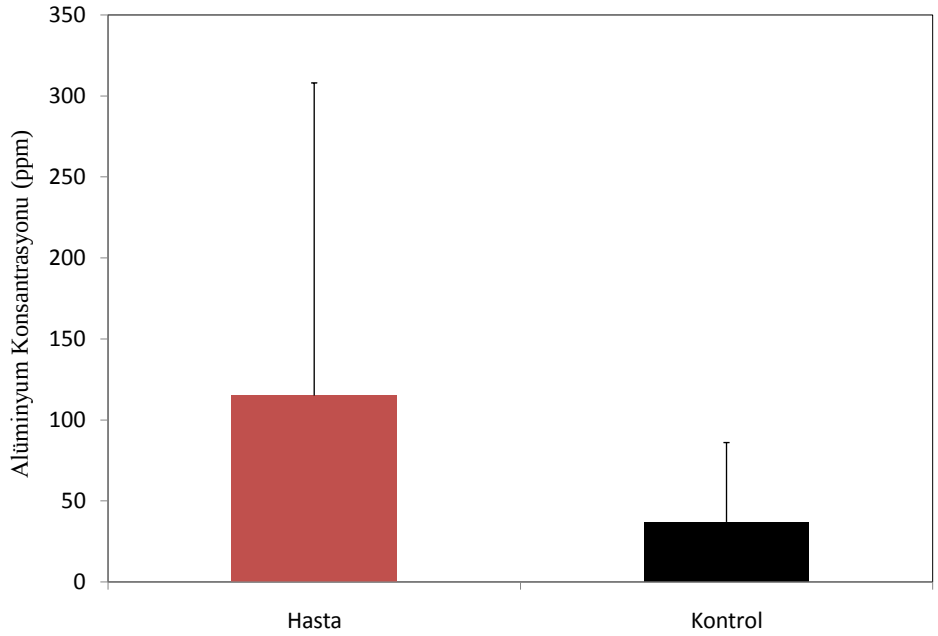
Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubundaki magnezyum konsantrasyon grafiği



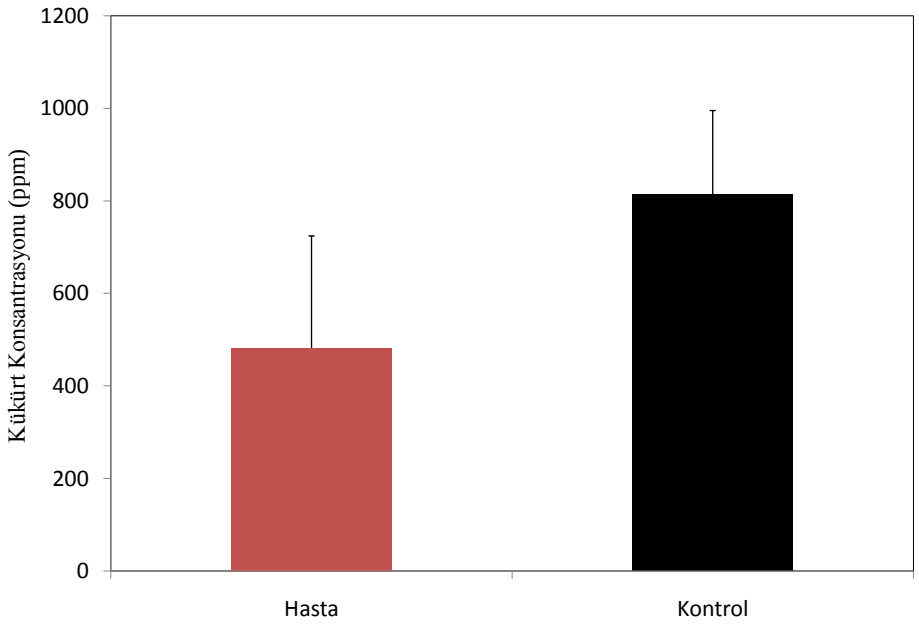
Şekil 4.8. Hasta ve kontrol grubundaki potasyum konsantrasyon grafiği



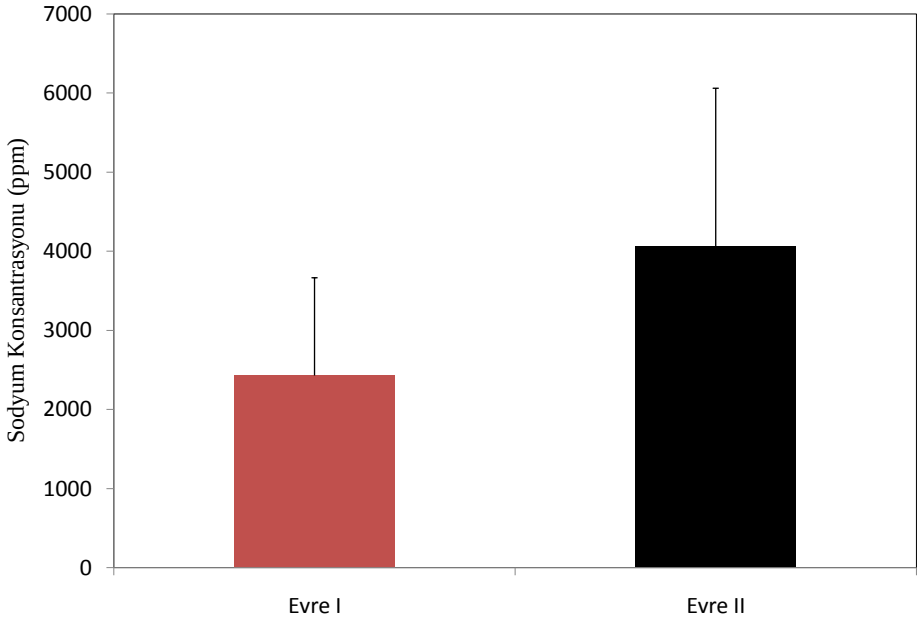
Şekil 4.9. Hasta ve kontrol grubundaki manganez konsantrasyon grafiği



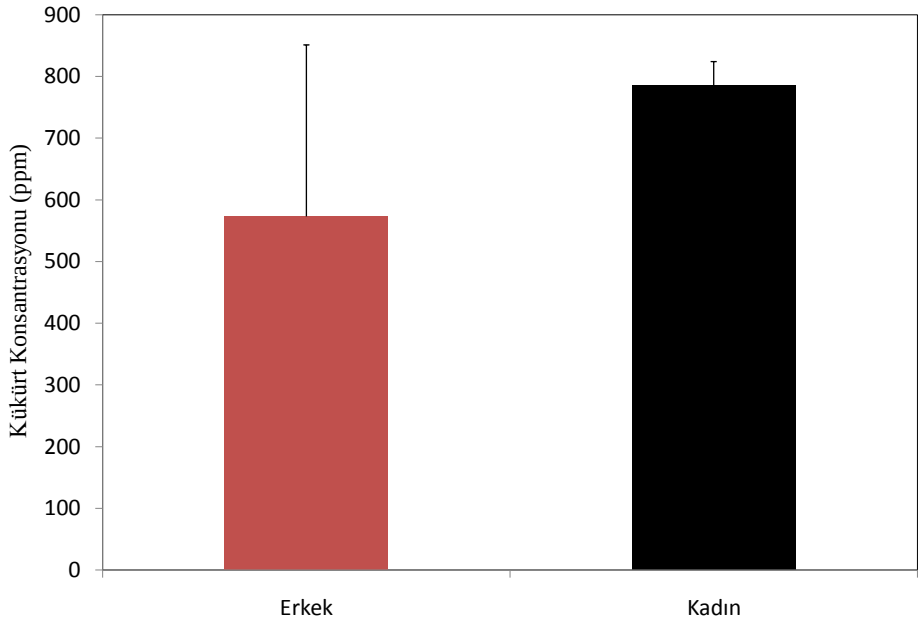
Şekil 4.10. Hasta ve kontrol grubundaki alüminyum konsantrasyon grafiği



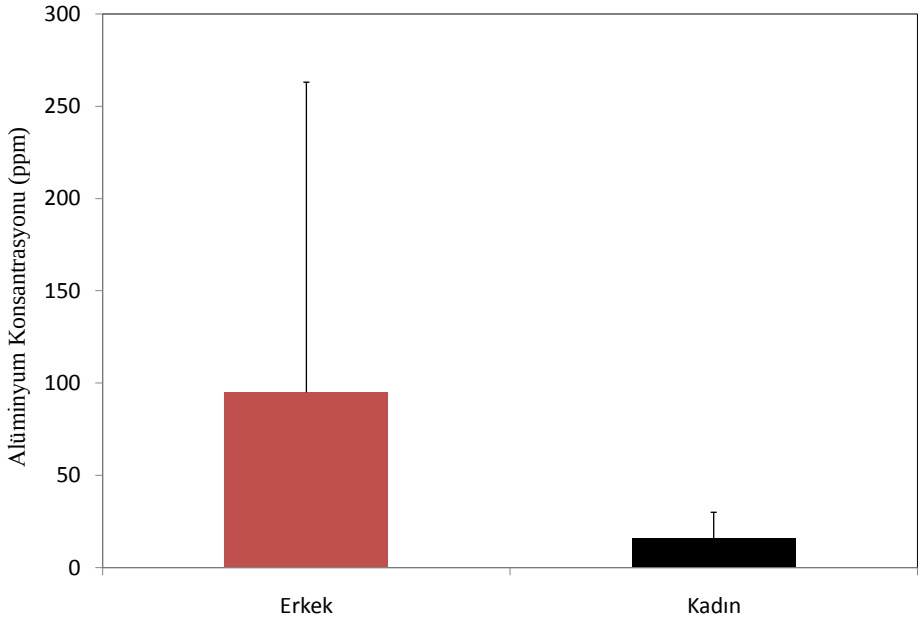
Şekil 4.11. Hasta ve kontrol grubundaki kükürt konsantrasyon grafiği



Şekil 4.12. Evre I ve evre II deki sodyum konsantrasyon grafiği



Şekil 4.13. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda kükürt konsantrasyon grafiği



Şekil 4.14. Hasta grubundaki erkek ve kadınlarda alüminyum konsantrasyon grafiği

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Eser elementler canlı organizmasında birçok önemli biyolojik fonksiyonda görev yapmaktadırlar. Eser elementlerin vücuttaki konsantrasyonları önemlidir. Her birinin vücut sıvılarında, dokularında bulunma konsantrasyonları ve günlük olarak vücuda alınması gereken miktarları farklıdır. Bunların yetersiz ya da aşırı alınımı sonucu hücresel fonksiyonlar bozulur ve çeşitli hastalıklar ortaya çıkar. Kanser de bu hastalıklardan biridir. Eser elementler, birçok kanser türünde araştırılmış olmasına rağmen, bunların kanser yapıcı ya da kansere karşı koruyucu etkilerinin olup olmadığı tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Birçok kanser türünde eser element düzeyleri farklılık göstermektedir. Berilyum, krom, kobalt, nikel, arsenik, kadmiyum, antimon, kurşun, gümüş ve platin kansere sebep olduğu bilinen başlıca elementler olmakla beraber mangan, demir, bakır, çinko, selenyum ve stronsiyum elementlerinin kanser gelişimine etkileri henüz ispatlanamamıştır.

Bu çalışmada, farklı histolojik alt tipte ve farklı evrelerde akciğer tümör dokuları ve normal akciğer dokuları incelendi. ICP-OES tekniğiyle yapılan elementel analiz sonucunda tüm dokularda 19 element bulundu. Bu elementler Ca, Mg, Na, K, Fe, Cu, Zn, Mn, Al, B, Ba, Cd, Cr, Mo, Ni, P, Pb, S, Se'dur.

Hasta grubundaki dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1487,3790 ppm, Mg 299,2533 ppm, Na 2973,7137 ppm, K 1155,8067 ppm, Fe 575,4087 ppm, Cu 44,2970 ppm, Zn 192,7597 ppm, Mn 1,1440 ppm, Al 114,7813 ppm, B 4,9830 ppm, Ba 1,7310 ppm, Cd 0,4430 ppm, Cr 5,4240 ppm, Mo 1,3933 ppm, Ni 1,0670 ppm, P 7489,1753 ppm, Pb 2,7513 ppm, S 481,5197 ppm, Se 3,4713 ppm. Bu değerlere bakıldığında, en yüksek konsantrasyonda P, en düşük konsantrasyonda ise Cd bulunmaktadır.

Kontrol grubundaki dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1683,9173 ppm, Mg 142,7380 ppm, Na 3222,7420 ppm, K 201,8633 ppm,

Fe 341,2473 ppm, Cu 43,4240 ppm, Zn 124,2947 ppm, Mn 0,6820 ppm, Al 34,6933 ppm, B 4,1393 ppm, Ba 1,8100 ppm, Cd 0,4833 ppm, Cr 4,9427 ppm, Mo 1,3020 ppm, Ni 1,1460 ppm, P 4856,4407 ppm, Pb 2,5933 ppm, S 813,4727 ppm, Se 4,5113 ppm. Hasta grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da en yüksek konsantrasyonda P, en düşük konsantrasyonda Cd bulunmaktadır.

Bu çalışmada; SPSS programı ile istatistiksel analiz yapılarak kontrol grubuna ait doku örneklerindeki element konsantrasyonları ile hasta grubuna ait doku örneklerindeki element konsantrasyonları karşılaştırıldı. Bunun için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bazı elementlerin konsantrasyonları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Bu elementler; Mg, K, Zn, Mn, Al, B, Cr, P ve S'tür.

Mg, K, Zn, Mn, Al, B, Cr ve P konsantrasyonları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). S konsantrasyonu ise kontrol grubunda hasta grubuna göre daha fazla bulundu ($p<0.05$).

Kanserli ve sağlıklı akciğer dokularındaki element konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmaların çoğunda Cu ve Zn konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Edgar and Howard (1989), yaptıkları çalışmada normal dokulardaki Zn miktarını kanserli dokulardakine göre daha yüksek oranda bulmuşlardır. Majewska *et al.* (2007), kanserli dokulardaki Cu ve Zn konsantrasyonlarını normal dokulardakine göre daha yüksek oranda bulmuşlardır. Demirhan vd (2010), kanserli dokulardaki Cu konsantrasyonunu normal dokuya göre anlamlı olarak yüksek, normal dokudaki Zn konsantrasyonunu ise kanserli dokuya göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Diez *et al*. (1989), Cu/Zn çinko oranını normal dokulardakine göre kanserli dokularda daha yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada kanserli ve normal dokulardaki Cu ve Zn konsantrasyonları karşılaştırıldığında iki elementin konsantrasyonlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hasta grubundaki dokular, yassı epitelyum hücreli karsinom ve adeno karsinom olmak üzere akciğer kanserinin iki farklı histolojik alt tiplerine aittir. Histolojik alt tiple element konsantrasyonları arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi.

Yassı epitel hücreli karsinom histolojik alt tipindeki tümörlere ait dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1539,3825 ppm, Mg 308,4225 ppm, Na 3108,8985 ppm, K 1054,1305 ppm, Fe 494,4230 ppm, Cu 37,5810 ppm, Zn 176,3250 ppm, Mn 1,1315 ppm, Al 105,0475 ppm, B 5,1020 ppm, Ba 1,5990 ppm, Cd 0,5375 ppm, Cr 2,6575 ppm, Mo 1,3564 ppm, Ni 0,7545 ppm, P 7703,7020 ppm, Pb 2,8175 ppm, S 461,0565 ppm, Se 3,9215 ppm.

Adeno karsinom histolojik alt tipindeki tümörlere ait dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1383,3720 ppm, Mg 280,9150 ppm, Na 2703,3440 ppm, K 1359,1590 ppm, Fe 737,3800 ppm, Cu 57,7290 ppm, Zn 225,6290 ppm, Mn 1,1690 ppm, Al 134,2490 ppm, B 4,7450 ppm, Ba 1,9950 ppm, Cd 0,2540 ppm, Cr 10,9570 ppm, Mo 1,4930 ppm, Ni 1,6920 ppm, P 7060,1220 ppm, Pb 2,6190 ppm, S 522,4460 ppm, Se 2,5710 ppm.

Yapılan analiz sonucunda hastalığın histolojik alt tipleriyle element konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Akciğer kanserinin 4 evresi bulunmaktadır. Bu çalışmada hasta grubunda incelenen dokular ise evre I ve evre II deki hastalara aittir.

Evre I deki hastalara ait dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1662,8550 ppm, Mg 307,8385 ppm, Na 2428,0655 ppm, K 1195,2935 ppm, Fe 602,9900 ppm, Cu 46,0265 ppm, Zn 200,3505 ppm, Mn 1,1010 ppm, Al 102,9055 ppm, B 4,7625 ppm, Ba 1,6720 ppm, Cd 0,4300 ppm, Cr 7,2890 ppm, Mo 1,4495 ppm, Ni 1,1935 ppm, P 7057,3965 ppm, Pb 2,7835 ppm, S 507,7790 ppm, Se 3,2940 ppm.

Evre II deki hastalara ait dokularda saptanan elementlerin ortalama konsantrasyon değerleri şunlardır: Ca 1136,4270 ppm, Mg 282,0830 ppm, Na 4065,0100 ppm, K 1076,8330 ppm, Fe 520,2460 ppm, Cu 40,8380 ppm, Zn 177,5780 ppm, Mn 1,2300 ppm, Al 138,5330 ppm, B 5,4240 ppm, Ba 1,8490 ppm, Cd 0,4690 ppm, Cr 1,6940 ppm, Mo 1,2810 ppm, Ni 0,8140 ppm, P 8352,7330 ppm, Pb 2,6870 ppm, S 429,0010 ppm, Se 3,8260 ppm.

Element konsantrasyonlarının evrelere göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve sadece bir element için istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$). Na konsantrasyonu, evre II deki hastalarda evre I deki hastalara göre daha fazla miktarda bulundu.

Hasta ve kontrol grubunda farklı cinsiyetten kişilere ait dokular incelendi. Hasta grubundaki dokularda saptanan element konsantrasyonları ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında ise iki element için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). S konsantrasyonu kadınlarda, Al konsantrasyonu ise erkeklerde daha fazla bulundu.

Son olarak element konsantrasyonlarının yaşa bağlı olarak değişiklik gösterip göstermediği incelendi ve yaş ile element konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

Afridi, H.I., Kazi, T.G., Jamali, M.K., Kazi, G.H., Arain, M.B., Jalbani, N., Shar, G.Q., and Sarfaraz, R.A., 2008. Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry. Science of the Total Enviroment, 389 (2-3), 270-276.

Arcasoy, A., 2002. Çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları 2. Baskı 1-23.

Baysal, A., 2002. Beslenme. 9. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi No: 93, Ankara, 107-149.

Bhatnagar, S., and Natchu, U.C.M., 2004. Zinc in child and disease. Indıan Journal of Pediatrics, 71, 991-995.

Bilello K.S., Murin, S., and Matthay R.A.,2002. Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. Clinics in Chest Medicine, 23(1), 1-25.

Borella, P., Bargellını, A., Caselgrandı E., and Pıccınını, L., 1997. Observations on the use of plasma, hair and tissue to evaluate trace element status in cancer. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2, 162-165.

Büyükavcı, M., Gürol, A., Karabulut, A., Budak, G., and Karacan, M., 2005. The role of iron and zinc in chemotherapy-induced alopecia. Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer, 95(2), 255-261.

Carvalho, M.L., Magalhaes, T., Becker, M., and Bohlen, A., 2007. Trace Elements in human cancerous and healthy tissues: A comparative study by EDXRF, TXRF synchrotron radiation and PIXE. Spectrochimica Acta. Part B: 62, 1004-1011.

Collins, L.G., Haines, C., Perkel R., and Enck, R.E., 2007. Lung cancer: diagnosis and management. American Family Physician,75(1), 56-63.

Çavuşoğlu, K.,Arıca Ş., ve Kurtman C., 2008. Radyoterapi gören akciğer kanseri hastaların plazma iz element düzeylerindeki değişimin belirlenmesi. Fırat Üniversitesi Sağ. Bil. Dergisi, 22(4), 211 – 222.

Çelik, A., Abalı, Y., Edgünlü, G., Uzunoğlu, S., ve Tirtom V., 2009. İnsan saçında bulunan (Manisa ilinin üç farklı yerleşim bölgesinde) bazı ağır metallerin ICP-OES yöntemi ile tayini. Ekoloji 19, 73, 71-75.

Çiftçi, T., Çiftçi, B., Yıs Ö., Guney, Y., Bilgihan, A., and Öğretensoy, M., 2003. Changes in serum selenium, copper, zinc levels and Cu/Zn ratio in patients with pulmonary tuberculosis during therapy. Biological Trace Element Research, 95, 65-71.

Daş Ö.B., 2013. ICP-OES kullanılarak bitkilerdeki makro ve mikro elementlerin birlikte tayininde çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinin uygulanması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Dela, C.S., Tanoue, L.T., and Matthay R.A., 2011. Lung cancer: epidemiology, etiology and prevention. Clinics in Chest Medicine, 32, 605-644.

Demirhan, Ö., Demirkaya, A., Erşen, E., Ercan, M., ve Kaynak, K., 2010. Akciğer kanserinde serum ve dokuda eser element değişimlerinin incelenmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 58(1), 53-58.

Diez, M., Cerdan, F.J., Arroyo, M., and Balıbrea, J.L., 1989. Use of the copper/zinc ratioin the diagnosis of lung cancer. Cancer, 63, 726-730.

Doğan, S., 2009. Atomik absorpsiyon spektroskopisi ile saçta eser element tayininde farklı örnek hazırlama yöntemlerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi ,Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.

Dubova, S., Özsaran, Z., Kamer, S., ve Haydaroğlu, A., 2006 Radikal radyoterapi uygulanan lokal ileri evre akciğer, baş-boyun ve serviks kanserlerinde serum selenyum düzeyi ve tedaviye yanıt ile ilişkisi. Türk Onkoloji Dergisi, 21(3), 107-114

Durak, R., Gülen Y., Kurudirek M., Kaçal M.,and Çapoğlu, I.,2010. Determination of trace element levels in human blood serum from patients with type II diabetes using WDXRF technique: a comparative study. Journal of X-Ray Science and Technology, 18(2), 111-20.

Edgar, N., and Howard H., 1989. Discriminant analysis of trace element distribution in normal and malignant human tissues. Cancer Research, 49, 4210-4215.

Fallah, A.A., Saei-Dehkordi, S., Nematollahi, A., and Jafari, T., 2011. Comparative study of heavy metal and trace element accumulation in edible tissues of farmed and wild rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) using ICP-OES technique. Microchemical Journal, 98(2), 275–279.

Fortoul, T.I., Osorio, L.S., Tovar, A.T., Salazar, D., Castilla, M.E., and Olaiz-Fernández, G., 1996. Metals in lung tissue from autopsy cases in Mexico City residents:comparison of cases from the 1950s and the 1980s. Environmental Health Perspectives, 104(6), 630–632.

Gerhardsson, L., Englyst, V., Lundström, N.G., Sandberg, S., and Nordberg, G., 2002. Cadmium, copper and zinc in tissues of deceased copper smelter workers. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 16(4), 261-266.

Gijsbert, B., Sarafanov, A., Todorov, T.I., and Mullick, F.G., 2008. Clinical and analytical toxicology of dietary supplements:A case study and a review of the literature. Biologial Trace Element Research, 125, 1–12.

Goldhaber, S., 2003. Trace element risk assessment:essentiality vs. toxicity.Regulatory Toxicology and Pharmacology, 38, 232–242.

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., and Sobin, L., 2007. The IASLC LungCancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. Journal of Thoracic Oncology, 2(8), 706-14.

Groome, P.A., Bolejack, V., Crowley, J.J., Kennedy, C., Krasnik, M., Sobin, L.H., and Goldstraw, P., 2007. The IASLC Lung Cancer Staging Project:validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of the malignant tumors. Journal of Thoracic Oncology, 2(8), 694-705.

Halilçolar, H., Tatar, D., Ertuğrul, G., Çakan, A., Acıtaş, M.G., ve Kömürcüoğlu, B., 1999. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A Öztürk C; eds Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 17-22.

Jarić, I., Višnjić-Jeftić Z., Cvijanović, G., Gačić, Z., and Jovanović, L., 2011. Determination of differential heavy metal and trace element accumulation in liver, gills, intestine and muscle of sterlet (Acipenser ruthenus) from the Danube River in Serbia by ICP-OES. Microchemical Journal, 98, 77-81.

Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., ve Timur, S., 2003. Metallerin Çevresel Etkileri-I İTÜ, Metalürji ve Malzeme Müh. Bölümü, Metalurji Dergisi, 47-53.

Keleşoğlu, T., 2011. Trabzon ve yöresinde üretilen/tüketilen tereyağlarında bazı elementlerin atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) ve indüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometri (ICP-OES) ile tayinleri. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Kollmeier, H., Seemann, J. W., Rothe, G., Muller, K. M., and Wittig P., 1990. Age, sex, and region adjusted concentrationsof chromium and nickel in lung tissue. British Journal of Industrial Medicine, 47, 682-687.

Korkmaz, E., 2010.Kanser ve kanser hastalarına ilişkin tutumların incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Kubala-Kukus, A., Braziewicz, J., Banas, D., Majewska, U., Gozdz, S., and Urbaniak. A., 1999. Trace element load in cancer and normal lung tissue. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 150, 193-199.

Majewska, U., Bana´s, D., Braziewicz, J., G´o´zd´z, S., Kubala-Kuku´s A., and Kucharzewski M., 2007. Trace element concentration distributions in breast, lung and colon tissues. Physics in Medicine and Biology, 52, 3895–3911.

Morton, J., Maskon, H.J., Rıtchıe, K.A., and White, M.,2004. Comparison of hair, nails andurine for biological monitoring of low level inorganic mercury exposure in dental workers. Taylor & Francis Health Sciences Bıomarkers, 9 (1), 47–55.

Naidu, G.R.K., Denschlag, H.O., Mauerhofer, E., Porte, N., and Balaji, T., 1999. Determination of macro, micro nutrient and trace element concentrations in Indian medicinal and vegetable leaves using instrumental neutron activation analysis. Applied Radiation and Isotopes, 50, 947 – 953.

Özdemir, Y., Börekçi B., Levet A., and Kurudirek, M., 2009. Assessment of trace element concentration distribution in human placenta by wavelength dispersive X-ray fluorescence:effect of neonate weight and maternal age. Applied Radiation and Isotopes, 67, 1790-1795.

Pariarca, M., Menditto, A., Felice, G.D., Petrucci, F., Caroli, S., Merli, M., and Valente, C., 1998. Recent developtments in trace element analysis in the prevention, diagnosis and tratment of diseases. Microchemical Journal, 59, 194–202.

Raithel, H.J., Schaller, K.H., Reith, A., Svenes, K.B., and Valentin, H., 1988. Investigations on the quantitative determination of nickel and chromiumin human lung tissue. International Archive Occupational Environmental Health, 60, 55-66.

Sadat, N., Hossain, I., Hossain, K., Reza, Salim., Nahar, Z., Islam, N., and Hasnat, A., 2008. Serum trace elements and ımmunoglobulin profile in lung cancer patients. The Journal of Applied Research, 8(1), 24-33.

Saldamlı, İ., 1998. Gıda Kimyası, Hacettepe Üniversitesi YayınlarıAnkara, 384-410.

Sevinç, E., Kösecik, M., Koçyiğit, A., Soran, M., Baz, M.T., Ertaş,T.,ve Karazeybek, H., 2004. Şanlıurfa ilinde oto tamir atölyelerinde çalışan çıraklarda saç ve kan kursun düzeyleri ve hematolojik değerler üzerine etkileri. Harran Tıp Fak. Dergisi, 1(4), 33.

Şamil, A., Tezcan, R., Ceylan, N. ve Erçetin, M., 2005. Şarkikaraağaç yöresinde yetiştirilen üzüm çeşitlerinde bakır ve çinko tayini. KSÜ Fen ve Mühendislik Dergisi, 8, 1.

Takemoto, K., Kawai, H., Kuwahara, T., Nishinl, M., and Adachi, S., 1991. Metal concentrations in human lung tissue, with special reference to age, sex, cause of death, emphysema and contamination of lung tissue. International Archive Occupational Environmental Health, 62, 579-586.

Tayfur, M., Ünlüoğlu, İ., ve Bener, Ö., 2002. Alüminyum ve sağlık. Gıda Dergisi, 27(4), 305-9.

Tokman, N., 2007. Örneklerde eser element analizinde farklı çözme tekniklerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Tosun, E., 2009.Hastalık tedavisinde kullanılan bazı meyve ve sebzelerin dokularında eser element ve mineral tayini. Yüksek Lisans, Tezi İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, , Malatya.

Uğurlu, G., 2006. Fenton reaktifi ve demirsülfat/dikromat yükseltgenleriyle demir kolonunda sulardan arsenik ve krom giderilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Yılmaz, A., Genç, Ö., ve Bektaş, A., 1997. Enstüremental analiz yöntemleri, ISBN: 975-491-028, Hacettepe Üniversitesi yayınları, A-64, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Zheng, Y., Li, X.K., Wang, Y., and Cai, L.,2008. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: Therapeutic effects by chelators. Hemoglobin, 32 (1–2), 135–145.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Erzurum'da doğan Aslı ARAZ ilk ve orta öğrenimini Vali Hafız Paşa İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini ise Nenehatun Kız Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği'nden 2010 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Atom ve Molekül Fiziği Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans'a başladı.