TÜRKİYE'NİN FARKLI İKİ İLİNDE YAŞAYAN HASTALARDAN ALINAN KOLOREKTAL POLİPLER VE POLİP ETRAFINDAKİ NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DOKU DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Ebubekir KARAOĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nuri BAKAN

Yüksek Lisans Tezi-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE'NİN FARKLI İKİ İLİNDE YAŞAYAN HASTALARDAN ALINAN KOLOREKTAL POLİPLER VE POLİP ETRAFINDAKİ NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DOKU DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Ebubekir KARAOĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nuri BAKAN

ERZURUM
2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TÜRKİYE'NİN FARKLI İKİ İLİNDE YAŞAYAN HASTALARDAN ALINAN KOLOREKTAL POLİPLER VE POLİP ETRAFINDAKİ NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DOKU DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Ebubekir KARAOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 10.06.2016

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nuri BAKAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. F. Zühal UMUDUM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Rafet METE (Namık Kemal Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **III**

ÖZET ..... **IV**

ABSTRACT ..... **V**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. Kolon Yapısı 5

2.2. Kolorektal Kanserler 7

2.2.1. Epidomiyolojisi, İnsidansı ve Etiyolojisi 7

2.3. Eser Elementler 12

2.3.1. Eser Elementler ve Özellikleri 12

2.3.2. Eser Elementlerin Sınıflandırılması 15

2.4. Eser Elementler ve Biyolojik Fonksiyonları 16

2.4.1. Bakır (Cu) 16

2.4.2. Çinko (Zn) 19

2.4.3. Demir (Fe) 22

2.4.4. Selenyum (Se) 25

2.4.5. Mangan (Mn) 27

2.4.6. Alüminyum (Al) 27

2.4.7. Kobalt (Co) 28

2.4.8. Krom (Cr) 29

2.4.9. Civa (Hg) 30

2.4.10. Kurşun (Pb) 30
2.4.11. Arsenik (As) 31
2.4.12. Kadmiyum (Cd) 32
2.4.13. Gümüş (Ag) 33
2.4.14. Nikel (Ni) 33
2.4.15. Vanadyum (V) 34
3. MATERYAL VE METOT 35
3.1. Materyal 35
3.1.1. Örneklerin Alınması 35
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Cihaz ve Ekipmanlar 35
3.2. Metodlar 39
3.2.1. Numune Hazırlama 39
3.2.1.1. Doku Metal Tayin Metodu 40
3.2.1.2. İstatistiksel Analizler 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 53
KAYNAKLAR 54
EKLER 66
EK 1. ÖZGEÇMİŞ 66
EK 2. ETİK KURUK ONAY FORMU 67

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince çalışmalarımın her aşamasında benden bilgi, tecrübe, anlayış ve sabrını hiç esirgemeyen, her türlü konuda bana yardımcı olan ve yol gösteren, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, ayrıca anabilim dalımızda bulunan her zaman bilimsel desteklerini gördüğüm değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Zuhal UMUDUM'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. M. Sait KELEŞ, Prof. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, bu tez çalışmasında bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Gastroenteroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nihat OKÇU'ya, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Rafet METE'ye, tez çalışmam sırasında hastaların temininde yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Sedat ÇİFTEL'e, herzaman destek veren ve yardımlarını esirgemeyen değerli mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Nezahat KURT'a, Arş. Gör. Elif POLAT'a, Arş. Gör. Betül ÖZGERİŞ'e, Arş. Gör. Dr. Engin ŞEBİN'e Arş. Gör. M. Ali GÜL'e, Arş. Gör. Özgenur TÜRKERİ'ye, Arş. Gör. Dr. Afife ŞERİFOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Mehmet ÇETİNKAYA'ya Bölüm sekreteri Keriman ERDEM'e, bölüm teknisyenlerimiz ve Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, son olarak bu çalışma sırasında bana destek olan, her zaman yanımda olan, her türlü anlayışı ve desteği gösteren aileme ve eşim Saliha KARAOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ebubekir KARAOĞLU

ÖZET

Türkiye'nin Farklı İki İlinde Yaşayan Hastalardan Alınan Kolorektal Polipler ve Polip Etrafındaki Normal Doku Örneklerinde Ağır Metal Doku Düzeylerinin Araştırılması ve Karşılaştırılması

Amaç: Polipler mide bağırsak sisteminde bulunan hücrelerin anormal büyümeleridir. En sık kolon ve rektum bulunur. Birçok polip iyi huyludur ancak kontrolsüz hücre büyümesi olduklarından eninde sonunda kanserleşebilirler. Bu çalışmanın amacı kolon ve rektumda polip dokularında polip doku element düzeyleri ve hastalık arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını ve iz element içeriğini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya, farklı iki ilden toplam 57 birey dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hastaneye müracaat etmiş ve herhangi bir şikyetten gastroenteroloji bölümüne başvurup kendilerine kolonoskopi yapılan polip olmadığı tesbit edilip, biyopsi alınan 25 bireyden alınan örnekler kullanılmıştır. Çalışmada analizi yapılan elementler, kalibrasyon eğrisine karşılık ICP-MS cihazında okutulmuştur.

Bulgular: Çalışmamızda hasta polip dokuları Cr, Ni, Se ve Ag düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan Mn, Cd ve Pb seviyeleri kontrol grubunda yüksek çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu çalışmada hasta polip komşu dokusu element düzeyleri de kontrol grubu ile karşılaştırılmış Al, As, Se ve Ag seviyeleri polip komşu dokusunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sadece Cd seviyesi kontrol grubunda polip komşu dokusundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca bu çalışmada türkiyenin farklı iki ilinden Erzurum ve Tekirdağ'dan hastaların element kendi aralarında karşılaştırılmış; Tekirdağ ilindeki hastaların Cr, Mn, Co, Zn, As, Se ve Ag düzeyleri Erzurum ilindeki hastalarınkinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yalnız Cu düzeyi Erzurum ilindeki hastalarda anlamlı derece yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$)

Sonuç: Polip ve kontrol dokular arasında bulunan bazı elementlerin farklılıkları kolon kanserojen sürecinin erken bir aşamasında eser elementlerin polip gelişimdeki rolü hakkında bir belirti verebilir ve neoplastik süreçlerde bu tür elementlerin hastaık ve polip gelişimine etkisini onaylamak için ileri çalışmalara teşvik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Eser Element Düzeyleri, ICP-MS, Kolorektal Polipler

ABSTRACT

A Study and Comparıson on Metals Content in Patıents VS Control Groups With Colorectal Polyps and Healty Tıssue of two Different Provınces in Turkey

Aim: Polyps are abnormal growths of tissue that can be found in gastro intestinal system. They are most often found in the colon and rectum. The aim of this study is to determine the concentrations of trace element contents in colon and rectum polyp tissues and whether there is any relationship between polyp tissue element levels and the disease.

Material and Method: The present study was conducted on total of 82 individuals including 57 patients and 25 healthy subjects. While receiving normal intestinal tissue from healthy control group; from the patient group both normal tissue and polyp samples were taken during colonoscopy procedure. The concentrations of the elements were determined with Induced Coupled Plasma-Mass Spectrometer.

Results: The mean concentrations of Cr, Ni, Se and Ag in colorectal polyp tissues of patients were significantly higher than in colorectal tissues of control subjects. On the other hand the mean concentration of Mn, Cd, and Pb in colorectal polyp tissues of patients were significantly lower than in control colorectal tissues of control subjects. ($p < 0.05$)

In this study polyp adjecent tissues of patients were compared with control subjects. The mean concentrations of Al, As, Se and Ag in colorectal polyp adjecent tissues of patients were significantly higher than in colorectal tissues of control subjects. Only the mean concentration of Cd in colorectal tissues of control subjects was significantly higher than in colorectal polyp adjecent tissues of patients.

The mean concentrations of Cr, Mn, Co, Zn, As, Se and Ag in patients from Tekirdağ were significantly higher than in patients from Erzurum. Only the mean concentration of Cu in patients from Erzurum was significantly higher than in patients from Tekirdağ. ($p < 0.05$)

Conclusion: The differences found in some elements between polyps and a control tissues may provide an indication about the role of trace elements in the early stage (polyps) in the colon carcinogenic process and encourages further studies to confirm the involvement of such elements in neoplastic processes.

Keywords: Colorectal Polyps, ICP-MS, Trace Elements Levels

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAS : Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi

cm : Santimetre

dL : Desilitre

dm : Desimetre

DNA : Deoksiribonükleik asit

FAP : (*Familial Adenomatoz Poliposis*)

g/L : Bir litre çözelti içerisinde çözünmüş maddenin mikrogram cinsinden miktarı

g : Gram

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

HCl : Hidrojen klorür

$HClO_4$: Hidrojen perklorat

HNO_3 : Nitrik asit

HNPCC : Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

IARC : Uluslararası kanser araştırma kuruluşu

ICP – MS : indüktif Eslesmis Plazma – Kütle Spektrometrisi

ICP – OES : indüktif Eslesmis Plazma – Optik Emisyon Spektrometrisi

kg : Kilogram

KR : Kolorektal,

KRK : Kolorektal karsinom,

L : Litre

M : Metre

mg : Miligram

mg/L : Bir litre çözelti içerisinde çözünmüG maddenin miligram cinsinden miktarı µ

mL : Mililitre

mm : Milimetre

NAA : Nötron Aktivasyon Analizi

nm : Nanometre

ppb : Parts per billion

ppm : Parts per million

RNA : Ribonükleik Asit

ROS	: reaktif oksijen türleri
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
µ	: Mikrometre
µg	: Mikrogram
µg/L	: Bir litre çözelti içerisinde çözünmüG maddenin mikrogram cinsinden miktarı
µL	: Mikrolitre
%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Kolonun genel anatomisi 5

Şekil 3.1. ICP-MS cihazı 37

Şekil 3.2. ICP-MS bileşenleri ve işlevleri 37

Şekil 3.3. ICP-MS cihaz ölçüm aşamaları 39

Şekil 4.1. Eser elementlere ait standart eğri grafikleri 43

Şekil 4.2. Polipe komşu doku ve kontrol gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması 45

Şekil 4.3. Polip doku ve kontrol gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması 45

Şekil 4.4. Erzurum ve Tekirdağ hasta gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. KRK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri 8

Tablo 2.2. Memelilerde Cu bağlı enzim ve proteinler 18

Tablo 2.3. Yapısında Zn bulunduran bazı metalloenzimler ve yeraldıkları reaksiyonlar..... 21

Tablo 2.4. Yapısında Fe bulunduran bazı Enzim, Protein ve yeraldıkları reaksiyonlar..... 25

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kimyasalların firmaları..... 35

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve aletlerin markası ile ilgili firma ve/veya ülke 36

Tablo 4.1. Gruplar, cinsiyet ve yaş tablosu..... 44

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait sonuçlar (ppb) 44

Tablo 4.3. İki farklı ile ait sonuçlar (ppb) 46

Tablo 4.4. Eser element düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon 47

Tablo 4.5. Eser element düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki..... 47

1. GİRİŞ

Kanser son yıllarda dünyamızda görülme sıklığı artan, çok çeşitli tipleri bulunan ve tedavi edilmez ise ölümcül olan bir hastalıktır. Kolorektal kanserler de dünyada en sık görülen kanser türlerindendir. Bu kanserin neden olduğu ölümler dünyada erkeklerde ikinci bayanlarda üçüncü sıradadır.[1] T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılı verilerine göre kolorektal kanserler; en sık görülen kanserler arasında olup, kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından çok bir fark yoktur.[2]

Kolorektal kanserlerde erken tanı önemlidir. Çünkü polip dokusunun kansere dönüşüm süreci uzun sürmektedir.[3] Poliplerde malignite riski polipin boyutu ile artar; risk 5–10 mm'de %1, 10–20 mm'de %10 ve 20 mm'den büyük olanlarda %45-50'dir.[4] Kolon poliplerinin erken tanısı ve tedavisi, kolorektal kanser görülme oranını %80'den fazla azaltabilir.[5] Kolorektal kanserin temel tedavisi cerrahi olduğu için erken tanı yaşamsaldır.[6]

Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı önceden var olan bir adenom zemininde gelişir. Bu nedenle tarama ve erken tanı ile kanser gelişimi olmadan hastalığı tedavi etmek mümkün olabilmektedir. Kolon ve rektum kanserlerinin erken tanı amaçlı taramalarında birçok yöntemden yararlanılabilir. Tarama testlerinin amacı; bireylerde bulunan, kanserleşme riski olan poliplerin fazla büyümeden ve kanserleşmeden yakalanması ve bunların erken evrede tedavi edilmesidir. Her ne kadar son yıllarda kadınlarda meme ve serviks, erkeklerde prostat kanseri ile ilgili toplumumuzu bilgilendirmeye yönelik tarama ve erken tanı amaçlı programlar geliştirilmişse de erken tanı ve tedavi ile tamamen küratif olan kolon ve rektum kanserleri ile ülkemizde halen birçok hastanın kaybediliyor olması çok üzücüdür.[7]

Canlı organizmaları oluşturan biyomoleküllerin hemen hemen tamamı karbon, hidrojen, oksijen, azot, fosfor ve kalsiyumdan ibaret bol elementlerden meydana

gelmekle birlikte; organizma doku ve sıvılarında yaklaşık 35-40 kadar element bulunmaktadır. Bunlar makro ve mikro (eser) elementler olarak iki ana sınıfa ayrılır. Eser elementlerin bir kısmı fizyolojik ve biyokimyasal tepkimelere katılıp, birçok metabolik olayda rol oynarlar. Bunlara esansiyel eser elementler [Cu(Bakır), Zn(Çinko), Mn(Mangan), Se(Selenyum), Fe(Demir), Cr(krom) vb.] denir.[8] Bir kısmı da toksik ağır metaller [Hg(Cıva), Pb(Kurşun), Al(Aliminyum), As(Arsenik), Cd(Kadmiyum), vb.] olarak adlandırılıp, doğada bol miktarda olan ancak vücut doku ve sıvılarında normal düzeyin (µg/L) üstüne çıktıklarında biyokimyasal işlevlerin antagonisti hatta daha yüksek düzeylerde ölümcül olabilirler. Toksik olan Hg ve Pb gibi ağır metaller herhangi bir yol ile vücuda alındıktan sonra değişik dokularda ve organlarda depolanabilirler. Bu organlardan birisinin de beyin olduğu bilinmektedir. Bu nörotoksik ağır metallerden Pb'nin vücuda girdikten sonra beyne çok yavaş geçtiği fakat kan-beyin bariyerinin erişkinlere göre çocuklarda yeterince gelişmiş olmamasından dolayı bu metalin daha hızlı ve rahat geçebildiği düşünülmektedir. Ayrıca çocuk gastro-intestinal sistemi (GİS) nin Pb emilim kapasitesi erişkinden 4 kat fazladır.[9]

Eser elementler, organizmada çeşitli biyolojik olayların regülasyonunda gerekli olan maddelerdir.[10] Bu etkilerini genellikle enzimler üzerinden yaparlar. Bu şekildeki bir etkiyi enzimin ya aktif bölgesine ya da aktif bölgelerinin dışındaki bir bölgeye bağlanmasıyla gerçekleştirirler. Bu olay genellikle enzim aktivitesinde ya azalma ya da aktivitenin ortadan kalkmasıyla kendini gösterir. Diğer taraftan bu elementlerin hücre zarı geçirgenliğini modüle ettiği, gen ekspresyonunu düzenlediği, elektron taşımasında görev aldığı, hormon ve vitamin sentezine de katıldığı bilinmektedir.[11, 12]

Bazı elementler yaşam için esansiyeldir. Bu tür elementlerin yeterince alınmaması birçok biyokimyasal fonksiyonunun aksamasına yol açtığı gibi zaman zaman ölüme kadar götüren bir neden olabilir. Bu tür etkiler ihtiyaç duyulan elementin

yeterince organizmaya verilmesiyle giderilebilir. Başka herhangi bir element bir diğerinin yerini tutamaz.[13]

Eser elementler büyüme, doku tamiri ve çeşitli metabolik işlevlerin yürütülmesi için de gereklidir. Bazı eser elementlerin dokularda ve vücut sıvılarındaki düzeyleri çok düşük olsa da bunlar yaşamsal fonksiyonlar için oldukça gereklidirler. Bu tür eser elementlerin biyolojik örneklerdeki düzeyleri, hastalıklara tanı koyma, tedavi stratejisi belirleme ve tedaviyi takip etmede oldukça yararlı bilgiler vermektedir.[14]

Çok düşük miktarlarda bulunan bu eser elementler, reaktif oksijen ve nitrojen türlerine karşı sitozolik savunmada da önemli rol oynamaktadırlar. Bu nedenle eksiklikleri; bağışıklık, oksidatif hasarlar, inflamasyon ve lenfosit fonksiyon bozukluklarını beraberinde getirebilir.[15, 16]

Biyomedikal ve tıp alanlarında, eser elementlerin canlıdaki fonksiyonlarını açıklamaya yönelik birçok çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalar daha çok doku ve vücut sıvıları üzerinde yapılmaktadır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan materyaller, kan örnekleri, diğer çeşitli vücut sıvıları, tırnak ve saç örnekleri, karaciğer dokusu, kemik dokusu, GİS dokuları olmak üzere birçok farklı doku örnekleridir.

Günümüzde eser element tayinleri giderek artan bir önem kazanmaktadır. Bazı elementler, araştırma amaçlı, bazıları da rutin olarak analiz edilmektedir.

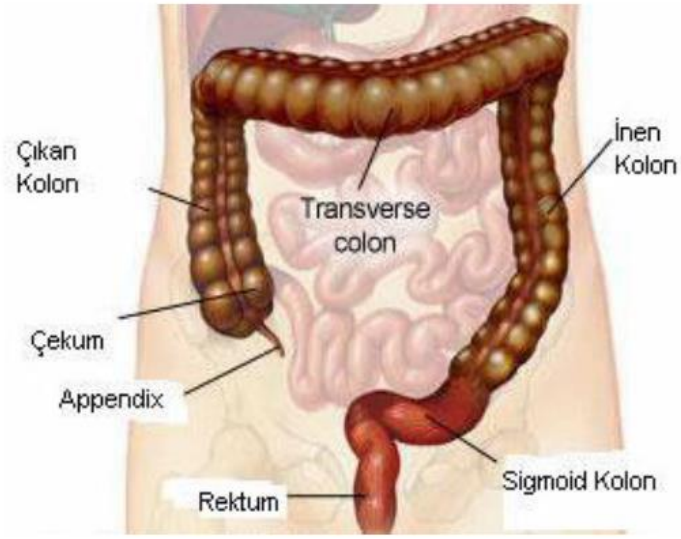
Son yirmi yıl içerisinde eser element analizlerinde kullanılan teknikler ve cihazlar, teknolojik olarak sürekli gelişim göstermiştir. Bu amaçla uzun bir müddet sadece AAS (Atomik Absorbsiyon Spektrometrisi) kullanılırken günümüzde bunun yerini ICP-OES (İndüktif Eşleşmiş Plazma – Optik Emisyon Spektrometrisi), ICP-MS (İndüktif Eşleşmiş Plazma – Kütle Spektrometrisi) ve NAA (Nötrön Aktivasyon Analizi) gibi cihazlar almıştır.

Bu çalışmada; Türkiye'nin farklı bölgelerinde yaşayan hastalardan alınan kolorektal poliplerin ve kitlelerin ağır metal doku düzeylerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Yapısı

Doğum anında 30-40 cm olan kolon uzunluğu insanda ortalama 1,5 m uzunluğa kadar uzar. Proksimal bölgede ince barsağa bağlanarak çekum, apendiks vermiformis, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum bölümleri ile devam eder ve distal bölgede anal kanalla sonlanır.



Şekil 2.1. Kolonun genel anatomisi.[17]

Kalın barsak duvarının dış yüzü, ince barsakta olduğu gibi düz bir yapı göstermez. Yer yer boğumlar halinde bir yapılaşma vardır. Bu boğumlara haustra koli adı verilir. Kalın barsak iç yüzünde ise bu boğumlar, yarım ay şeklinde oluşmuş mukoza çıkıntıları ile birbirlerinden ayrılmışlardır.[17] Bu çıkıntıların yerleri sabit değildir. Peristaltik hareketlere uygun olmak üzere, bir yerde kaybolur, diğer bir yerde tekrar meydana gelirler. Kalın barsak duvarının yapısında bulunan düz kas lifleri, her yerde eşit olarak dağılmamışlardır. Aksine, bu kas lifleri barsak duvar yapısı içinde üç ana yerde toplanarak, barsak boyunca uzanan sağlam yapıda üç şerit oluştururlar. Bunlara teniae koli adı verilir. Bu, bir araya toplanmış kas liflerinin oluşturdukları yapılar, appendix vermiformis'ten başlayıp rectum'a kadar devam ederler. Ancak appendix'te

teniae bulunmaz. Kalın barsak iç yüzeyini döşeyen epitel, çok miktarda kadeh hücreler ihtiva eder. Bu hücreler koyu ve müköz salgı yaparlar. Böylece kalın barsakta bulunan sindirim artıkları, sürtünme yapmadan, kolayca dışarıya atılabilir.[17, 18]

Apendiks Vermiformis

10-13 cm uzunluğunda 0,5-1 cm genişliğinde ileoçekal valvın inferiorundan başlayan çekumun kör sonlanımıdır. Mobil olup, %65 oranında retroçekal, %20 oranında pelvik, %1-15 oranında terminal ileum önü gibi değişik lokalizasyonlarda bulunur.[19]

Çekum (Kör Barsak)

Kolonun ilk parçası olup uzunluğu 6-10 cm, genişliği 5-8 cm arasında değişir.[19, 20] Normalde sağda iliak fossa bölgesinde bulunur. Kolonun diğer bölümlerine göre daha geniştir. Bu geniş çapı nedeniyle distal obstrüksiyonda en sık rüptür görülen bölümdür. Çekumun geniş olmasından dolayı çekum tümörleri belirli bir büyüklüğe ulaşana kadar belirti vermezler.

Çıkan Kolon

Yaklaşık 15 cm uzunlukta olup çekumun kranialinden itibaren peritoneal kavitenin sağında karaciğerin alt yüzüne kadar uzanır (ileoçekal valv ile hepatik fleksura arasında uzanır). Retroperitoneal yerleşir. Ön, iç ve dış yüzleri periton ile kaplıdır.[21]

Transvers Kolon

Kalın barsağın en uzun ve en hareketli bölümü olup pelvik tabana kadar uzanabilir. Hepatik fleksuradan splenik fleksuraya uzanır ve büyük omentum tarafından desteklenir. Yaklaşık 38-50 cm arasında değişen uzunluktadır.[21]

İnen Kolon

Yaklaşık 25 cm uzunluktadır.[21] Splenik fleksuradan pelvik girime kadar uzanır.

Sigmoid Kolon

Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup boyu varyasyon gösterir.[22] Sigmoid kolon S şeklindedir ve pelvik girimden S3 vertebra düzeyine kadar uzanır. Sigmoid kolon genellikle uzun bir mezoya sahiptir. Mobilitesi ve tortiyozitesi değişkendir ve volvulusa neden olabilir. Kolonun en dar parçası olup (yaklaşık 2,5 cm çapta) sigmoid kolon tümörleri bu nedenle erken dönemde belirti verir.

Rektum

Yaklaşık 12 cm uzunluğunda olan rektum 3. sakral omur hizasında başlar. Sigmoid kolon ile anal kanal arasında uzanır. Rektum duvarı; mukozal, submukozal, iç sirküler ve dış longitudinal kas tabakalarından oluşur. Rektumun serozası yoktur.

2.2. Kolorektal Kanserler

2.2.1. Epidomiyolojisi, İnsidansı ve Etiyolojisi

Kolorektal kanser tanısı konulan yaklaşık bir milyon hastanın beş yüzbin kadarı ölümle sonuçlanmaktadır.[23, 24] İnsidans ve ölüm oranı dünya çapında belirgin değişiklik göstermekle birlikte, Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da gelişmiş sanayinin, çevresel faktörlerin ve kötü beslenme alışkanlığının etkisi ile en yüksek insidanslar kaydedilirken Asya ve Afrika'da düşük oranlar vardır[25]. Bu farklılık diyete, çevresel maruziyete ve genetik yatkınlığa bağlı gibi gözükmektedir.[26]

Kolorektal kanserler kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumlu olup kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenmektedir. Ortalama görülme yaşı 60-65'tir.[27] Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen 3. kanser olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2. bayanlarda 3. sıradadır.[28] 2003 Sağlık Bakanlığı verileri de 1997 verileri ile hemen hemen aynı oranda çıkmıştır.

Kolorektal kanser görülme oranları dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde farklılık göstermektedir. Kolorektal kanser sıklığı Kuzey Amerika, kuzey ve batı

Avrupa gibi sanayisi gelişmiş ülkelerde yüksek olmakla birlikte, Afrika ve Asya gibi gelişmemiş ikinci sınıf ülkelerden insidans 10 kat daha fazladır. Bu farklılıkların; genetik yatkınlık, gelişmiş sanayiye bağlı diyetsel ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu kabul edilmektedir.[25]

Kolorektal kanserler için bir diğer etken de "yaş" faktörüdür. 40 yaşın altında kolorektal kanserler seyrek gözükürken, 40 yaştan sonra insidans artmaya başlamakta hatta vakalarının % 90'ı 50 yaş üzerinde gözükmektedir. 80 yaş üzerinde bu oran erkekler için % 10'a, bayanlar için % 15'e kadar yükselmektedir (24).[24] Kolorektal kanserlerin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. Çevresel, genetik ve beslenme gibi risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir.[29]

Tablo 2.1. KRK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri

Risk Faktörü	**Açıklamalar**
Yaş	> 50
Diyet	- Yağdan zengin, posadan fakir
Kişisel öykü	- KRK Polipozis sendromları
Aile öyküsü	- HNPCC - KRK'li birinci dereceden akrabalar
Inflamatuar barsak hastalıkları	- Ülseratif kolit (UK) - Crohn hastalığı

KR: Kolorektal, **KRK:** Kolorektal karsinom, **HNPCC:** Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

Tabloda özetlenmeye çalışıldığı gibi kolorektal kansere (KRK) sebep olduğu düşünülen bazı risk faktörleri sırlanmıştır.[30]

Herediter (Kalıtsal) Risk Faktörleri:

Dünyadaki tüm KRK vakalarının yaklaşık %4-%6' sının oluşum şekli bu gruba girer. Herediter kolorektal kanser tipleri iki ana sınıfta incelenmiştir. FAP (*Familial Adenomatoz Poliposis*) ve HNPCC (*Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser*), en

çok tanınan herediter KRK tipleridir. Bazen de genlerde mutasyon, çevresel faktörlerin etkisiyle doğumdan sonra gelişir (somatik mutasyon) ve *"sporadik"* olarak tanımlanan kanserler ortaya çıkar. KRK'ların büyük çoğunluğu, somatic mutasyonlar sonucu gelişen adenomlardan kaynaklanmaktadır.

HNPCC'ye (*Herediter Non-polipozis Kolorektal Kanser*) sebep olabilen 4 gen belirlenmistir. Bu genler hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hpms2 olup sırasıyla 2, 3, 7 ve 2 numaralı kromozomlarda görülür. Bunlar hatalı onarım(MMR) ve hepsi de tumor baskılayıcı genlerdir. HNPCC tanısında Amsterdam Kriterleri kullanılmaktadır.[31, 32]

Amsterdam Kriterleri: (HNPCC'in klinik tanımlanması için)

• Üç veya daha fazla aile bireyinde kolorektal kanser olması

• İki veya daha fazla jenerasyonun etkilenmis olması

• Birden fazla aile bireyinde 50 yasın altında kolorektal kanser tanısı konması

• Etkilenen kisinin birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser saptanması

FAP (Familial adenomatoz polyposis) ve Gardner sendromu aynı genetik defektin varyasyonlarıdır. Kalıtsal otozomal dominant gecislidirler. Etkilenmis bireyler, 5 numaralı kromozom üstünde localize olan APC geninde bir dizi mutasyona uğramıs gen taşır. APC geni, klasik bir tümör baskılayıcı gendir. Familial Adenomatoz Poliposis'de yuzlerce ya da binlerce kolon polibi vardır. Polip oluşumu 13-19 yaşları arası başlar ve 40'lı yaşlarda kolon kanserine neden olur.[30]

KRK gelişiminde rol oynayan genetik değişiklikler (mutasyonlar), proto-onkojenlerin aktivasyonu, tümör supressör genlerin inaktivasyonu ve DNA onarımıyla ilgili genlerdeki (MMR: mismatch repair gen) bozukluklar olmak üzere üç temel grupta incelenebilir. Tek bir gende yukarıda bahsedilen mutasyonlardan herhangi birinin ortaya çıkması, KRK oluşumu için yeterli değildir. Kanser gelişimi için, birden fazla gende, çok sayıda mutasyonun zaman içerisinde birikmesi gereklidir.[33, 34]

Yaş:

KRK vakalarının %90'ı 50 yaşından sonra belirgin bir şekilde arttığını göz önünde bulundurursak (27)[35] KRK için yaşın önemli bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz. Vakaların 50 yaş üstü gözükme sıklığı dikkate alınacak olursa taramaların bu yaştan sonra başlatılması düşük mortalite oranlarını yakalamak için önem arz etmektedir.

Ailevi KRK Varlığı:

KRK gelişiminde ikinci sıklıkta karşımıza çıkan olgular *ailevi* KRK vakalarıdır. Bu vakalar KRK'ların yaklaşık %25-30'unu oluştururlar.[36] Familyal olgularda genetik bazı değişiklikler ya da ortak çevresel faktörler bu gelişime yol açmış olabilir. Ancak yine de, tümör gelişmiş olan aile fertlerinde, kanserleşmeye yol açan herhangi bir herediter genetik mutasyon ortaya konamamaktadır.

Ailesinde KRK görülmeyen (ortalama riske sahip) bir şahısta, hayatı boyunca KRK gelişme riski ortalama %6'dır. Birinci dereceden akrabalarının (anne, baba, kardeş) en az birinde KRK bulunan bireylerde ise, KRK gelişme riski iki kat artmıştır (%12). Birinci derece akrabaları arasında ikiden fazla kanser vakası mevcutsa, bu risk üç kattan daha fazladır (%35).(29)[37] Akrabaları arasında 45 yaşından önce kolon kanseri tespit edilmiş kişilerde KRK gelişme riski daha da artmakta, akrabalarında kolon kanseri 60 yaşından sonra gelişmiş olanlarda ise risk azalmaktadır.[37]

Diyet:

Sanayileşmiş ve zengin toplumlarda hayvansal yağ ve kırmızı et tüketiminin fakir ve gelişmemiş toplumlara oranla fazla olması, bu toplumlara göre fiberden fakir, yüksek kalorili diyetle beslenen gelişmiş toplumlarda KRK daha sık görülmektedir. Gıdalarda doymuş yağların fazla olması, KRK gelişimini arttırmakta, oleik asitten zengin diyet (zeytinyağı, balık yağı vb.) ile beslenenlerde bu risk azalmaktadır.[38] Bol

posalı bitkisel besinlerin tüketilmesi, kanserojen maddelerin kolon yüzeyine temas süresini azaltmakta, aynı zamanda dışkı hacmini arttırarak zararlı maddelerin seyrelmesine yol açarak kolon mukozasına zararını minimize etmektedir. Diyetteki yağ miktarının artışı ise, karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve bu sterollerin kolona geçişi artmaktadır. Kolon bakterilerinin etkisi ile artan miktarlarda sekonder safra asitleri ve diğer toksik metabolitler ortaya çıkarak kolon mukozasına olumsuz etki yapmaktadırlar.[30] Kalsiyum, selenyum, A, C, E vitamini ve karotenoidlerin kullanımının, KRK gelişim riskini azalttığı ifade edilmektedir. Oral yolla alınan kalsiyumun, mukozal proliferasyonu uyaran iyonize yağ asitleri ve safra asitleriyle barsak lümeninde birleşerek, onları emilemeyen kalsiyumlu bileşikler haline getirdiği, ayrıca safra asitleri ve fosfatların kolonik atılımını arttırdığı düşünülmektedir.[30] Obez ve sedanter hayat süren bireylerde, diğer kanserler gibi, KRK gelişme riski de artmaktadır.[39, 40]

İnflamatuar Barsak Hastalıkları:

inflamatuar barsak hastalıkları ile KRK gelişme riski arasında yakın bir ilişki vardır. Kronik enflamasyonun, mukozayı kanserleşmeye eğilimli hale getirdiği düşünülmektedir. Tanı konulduğunda hastanın yaşı, hastalığın kolondaki yaygınlığı ve hastalığın süresi ile KRK gelişimi arasında yakın ilişki vardır. Hastalık 7 yılı aştıktan sonra risk artmaya başlamakta ve 10 yıldan sonra takip eden her dekadda %10 oranında artmakta, 25 yılsonunda %30'a ulaşmaktadır.[41] riskleri azalmak için 7. Yıldan başlanmak üzere yıllık kolonoskopi ve çoklu biyopsiler alınması önerilmiştir. Crohn'a bağlı kolitli hastalarda da, daha az belirgin olmakla birlikte, KRK riski oldukça artmıştır.[42]

Diğer risk faktörleri:

- Diabetes Melitus: Diabetli hastalarda kolorektal kanser insidansında artış

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Diyabetli kadınlarda ortalama 1,4 relatif risk tanımlanmıstır.[43]

- Kolesistektomi*:* Bazı çalışmalarda sağ kolon kanseri ile kolesistektomi arasında ilişki vurgulanmışsa da aksi bulgular da mevcuttur. Proksimal kolondaki sekonder safra asiti artışının hücre proliferasyonunu artırdığı düşünülmektedir.[44]

- Alkol ve Sigara*:* Alkol tuketimi ile kolorektal kanser riski artısı arasında ilgi gözlenmişse de tam acık değildir. Risk artışında alkolün folat emilimini azaltmasının etkili olabileceği belirtilmistir.[45]

- Ureterokolik anastomozlar*:* Ureterik stomada artmış neoplazi riski mevcuttur.[46]

- Pelvik radyasyon: Takip eden 5-10 yıl içinde yüksek kolorektal kanser insidansıyla tanımlanmıştır.

- Akromegali: Akromegali'de gerek kolonik adenomlar gerekse kanser sıklığı artmış bulunur. Akromegali'de multiple adenomatoz polipler daha çok proksimal lokalizasyonludur.[47]

2.3. Eser Elementler

2.3.1. Eser Elementler ve Özellikleri

Total vücut minerallerinin %0.01'den azını oluşturan ve part pert million (ppm) (mcg/lt) veya part pert billion (ppb) (ng/L) birimi ile ölçülebilen elementlere eser element veya iz element denir.[48] Eser elementler, yaşam için esansiyel inorganik moleküllerdir. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına miligram düzeyinde veya daha az bulunurlar. 70 kg gelen bir insan vücudunda ortalama 10 gr bulunurlar. Vücutta bulunan birçok enzim metabolizmasında esas olan elementlere eser elementler denir.[49] Eser element terimi aslında nicel olarak bir numune içinde inorganik kalıntı miktarını tanımlamak için kullanılmıştır.[50] İnsanlar için eser element gereksinimi günde miligram düzeyindedir. 1970'lerden bu yana ultraeser element terimi, dokularda kilogram başına

mikrogram veya daha az miktarları ve günde mikrogram gibi günlük gereksinimi olan eser elementleri tanımlamak için kullanılmaktadır.[51]

Eksik alındığı zaman işlev bozukluğu oluşturan ve sadece fizyolojik dozlarda bu bozukluğu önleyen veya iyileştiren element esansiyel olarak kabul edilir. Burada elementin biyokimyasal işlevinin aksaması esansiyel oluşunun nedenidir. Eser elementlerin temel fonksiyon gördüğü yer, enzim kofaktörü oluşları ve hormonal etkide yer alışları yönüyledir[51].

Canlılar ve özelliklede insanlar, sağlığın sürdürülmesi, hayatın devamı ve çeşitli biyolojik fonksiyonlar için besinler arasında vitaminler ve bununla beraber inorganik elementlere de ihtiyaç duyarlar.[49] Bu inorganik elementler, insanlarda çok çeşitli hücresel düzeydeki enzimatik fonksiyonlarda görev alan eser elementlerdir. Eser elementlerin birçoğu vücudumuzdaki enzimatik reaksiyonlarda kofaktör veya prostetik grup olarak görev yapar.[52] Teknolojinin gelişmesi, analitik duyarlılığının artmasına, buna bağlı olarak da vücut sıvısı dokusunda çok küçük miktarlardaki eser elementlerin analizinin yapılmasına imkân sağlamıştır. Vücut sıvılarında bulunan eser elementler μg/dL birimi ile dokularda bulunan eser elementlerde mg/kg birimi ile gösterilir. İnsanlar diyetlerinde RDA (Recommed Dieatary Allowence) tarafından önerilen günlük yeterli alım miktarının alınması ile eser element eksikliği giderilmiş olur. Eser elementler birçok hastalığın tanı ve tedavi sürecinde rol oynamaları nedeniyle laboratuvar koşullarında biyokimyasal analiz yöntemi ile analiz edilirler.[50]

Eser elementlerin fonksiyonuna ait bilgiler bunlara ait bazı özellikler hakkında ipuçları vermektedir.[51]

Özellikleri:

(1) **Etkinliği**: Çok az miktarlarda bile eser elementler organizmadaki fonksiyonu için yeterli olabilirler. Az miktardaki eser elementin yokluğu, büyük anormalliklere yol

açabilir. Örneğin Fe gibi bir eser elementin az olması, miktarı ile orantısız olarak görünen klinik anormallikle (anemi) sonuçlanabilir. Bu orantısız etki, eser elementin eşlik ettiği enzimler ve hormonların yapısındaki yapı ve fonksiyon değişikliği ile ilgilidir[51].

(2) **Spesifik oluşu**: Eser elementler, kendi fonksiyonları için spesifiktirler. Bunların yerine kimyasal olarak benzer elementler geçemez. Belli başlı eser elementler (örneğin Fe, Cu, Mo) biyolojik oksidasyon, redüksiyon sağlayacak şekilde birden fazla değerlikte daha kararlıdır. Oysa diğerleri (örneğin Zn^{+2}, Ni^{+2}) tek bir değerlikte stabildir[51].

Özellikle d orbitali kısmen dolu olan geçiş metalleri (örneğin Fe, Cu, Co) d orbitali dolu metallerden (Zn^{+2}) daha çok sayıda koordine olma eğilimindedir. Se ve iyot gibi nonmetaller ile silikon ve bor gibi metaloitler karbon ve oksijen ile güçlü kovalent bağ oluşturma eğilimindedir. Bir protein veya enzimin organik matriksinin bir yapısal kısmını oluşturabilir (örneğin selenosisteinde Se ve destek dokuda Si). F, Mg ve Li gibi elementler doğada iyonik halde bulunurlar. Bunlar esas olarak serbest iyonlar halinde bulunur ve proteinlere ve substratlara oldukça zayıf bir şekilde bağlanır ve sıklıkla enzim aktivitesini regüle veya modifiye ederler[51].

(3) **Homeostasiz için gerekli oluşları**: Bir elementin alım miktarı ve emilimi organizmadaki dağılımı ve atılımı o elementin homeostatik durumunu belirlemektedir. Eser element emiliminin birçok ayrıntısı tam olarak açıklanmasa da bir eser elementin emilim hızı genellikle bağırsak lümeninde ve ilgili dokudaki konsantrasyonunun artması ile bozulur. Spesifik metal bağlayıcıları ve geri denetim feedback inhibisyon ile Fe, Zn ve Cu için emilim ile ilgili aktif taşıma mekanizmalarının bulunduğu varsayılmaktadır. Metallotionein ve ferritin gibi depo proteinleri Zn, Cu ve Fe metabolizmasında aşırı serbest metale karşı tamponlama yetenekleri nedeniyle önemlidir[51].

Çoğu eser elementin eliminasyonu için temel atılım yolu feçestir. Fekal atılım, diyet ile alımı ve gastrointestinal emilim ve barsağa endojen metal sekresyonu gibi homeostatik regülatuvar mekanizmaların sonucudur. Göreceli olarak az miktar eser metal idrarla atılır, fakat halojenürler (iyodür ve florür), Se, krom ve bor etkin olarak idrarla atılır. Saç, tırnak, ter ve deri hücre soyulması gibi yollarla eser element kaybı oldukça azdır. Özellikle Zn, Se ve Fe gibi bazı eser elementlerin vücut yüzeyinden kaybı sıcak iklimlerde ve bazı stresli durumlarda önemli olabilir. Menstrual Fe kaybı ve seminal Zn kaybı azdır, fakat bazı olgularda önemli olabilir[51].

(4) **Birbiriyle etkileşimleri**: Bir eser elementin aşırı miktarlarda bulunması diğer bir elementin metabolik kullanımı ile interfere oluşturabilir. Alternatif olarak, toksik bir eser elementin etkisi diğer 'koruyucu' eser element tarafından giderilebilir. Bir diyete bol miktarda Zn eklenmesi, Cu alımı yeterli olsa bile Cu eksikliği ile sonuçlanan intestinal Cu emilimini bozar. Bunun için Zn'nin Cu emilimini antagonize ettiği söylenir. Cu eksikliğinin, Fe eksikliği ve anemisini provake ettiği bilinir. Kimyasal olarak benzer olan tungsten bol miktarda verildiğinde, molibden eksikliğini hayvanlarda oluşturduğu bilinmektedir. Fe eksikliğine bağlı kadminyum ve Pb'nin tutulmasında yükseliş, Hg ve Cd toksisitesine karşı Se'nin koruyucu etkisi vardır[51].

2.3.2. Eser Elementlerin Sınıflandırılması

Eser elementler bazı kaynaklarda esansiyel ve esansiyel olmayan eser elementler olarak ikiye ayrılırlar.[53] Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kendi yaptığı sınıflandırmada eser elementleri kendi aralarında Esansiyel eser elementler Muhtemel esansiyel eser elementler Potansiyel toksik elementler olarak üç gruba ayırır.

1. Esansiyel eser elementler: Demir (Fe), iyot (I), Çinko (Zn), Selenyum (Se), Bakır (Cu), Molibden (Mo), Krom (Cr), Kobalt (Co), Molibden (Mo)

2. Muhtemel esansiyel eser elementler: Manganez (Mn), Silikon (Si), Nikel (Ni), Boron (B), Vanadyum (V)
3. Potansiyel toksik elementler: Flor (F), Kurşun (Pb), Kadmiyum (Cd), Civa (Hg), Arsenik (As), Alüminyum (Al), Lityum (Li), Kalay (Sn)

2.4. Eser Elementler ve Biyolojik Fonksiyonları

İnsan sağlığının dengeli bir şekilde devam ettirilmesinde hücre sıvısı, vücut dokuları ve organlarda bulunan otuza yakın eser elementin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Eser elementlerin insan vücuduna alınması başlıca besinler ve hava yoluyla olmaktadır. Örneğin bazı toksik eser elementler (Cd, Pb) kirlenmiş şehir havasından, termik santrallerden ve bazı endüstriyel kuruluşların neden olduğu kirli havanın solunmasıyla vücuda alınırken, diğer eser elementler ise beslenme yoluyla vücuda alınmaktadır.[54]

Eser elementler biyolojik sistemlerde enzim bileşeni (kofaktör) yada hücrelerde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak rol alırlar. Bu nedenle çok sayıda elementin aşırı yada yetersiz alınması biyolojik sistemlerde bir çok kimyasal olayın aksamasına ve ilgili bazı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.[55]

2.4.1. Bakır (Cu)

1818 yılında Bucholz tarafından bitki ve hayvanlarda keşfedilmiştir. Atom numarası 29 atom ağırlığı 63,54 g/mol sembolü; Cu‘dur. Gümüşten sonra iletkenliği en iyi olan metaldir.[56] Bakır canlılar için gerekli bir eser element olup, biyolojik sistemlerde hem 1^+ hem de 2^+ değerliğinde bulunmaktadır. Bakır büyüme ve gelişme için gerekli olan ve organizmada temel biyolojik fonksiyonları yerine getiren proteinlerin katalizinde kofaktör görevi gören, esansiyel bir elementtir. İlk olarak 1928’de anemik ratlarda Fe tedavisine yanıt için gerekli olduğu gösterilmiştir.

Yetişkin bir insanın diyetle aldığı günlük bakır miktarı 0.6-1.6 mg/dl arasında değişmektedir.[57] İnfant ve çoçuklar için 0,08 mg/kg/gün'dür. İnsan vucudunda yaklaşık 100–150 mg kadar bakır elementi bulunur. Bunun %10'u en fazla karaciğer olmak üzere beyin, kalp ve böbrekte, çok az miktarda da kas, kemik ve endokrin salgı bezlerinde yer alır. Geriye kalan %90'lık kısım ise kanda plazmaya ve eritrositlere dağılmış durumdadır. Plazmadaki bakırın %95'i seruloplazminde, geriye kalan kısım ise albümine ve aminoasitlere bağlanmış olarak yer alır.[53],[58] Bakır ihtiva eden bitkisel gıdalar çesitlilik göstermekle beraber, yetiştirildikleri toprağın bakır içeriği de önemli ölçüde besin bakır muhteviyatını etkilemektedir. Karaciğer, böbrek, fındık, kuru üzüm, kuru baklagillerde bol miktarda bulunur. Suyun Cu içeriği kaynağına, tahıllarınki ise yetiştirildiği toprağın muhtevasına göre değişiklik gösterir.[59, 60]

Diyetle alınan bakırın emilimi mide, ince bağırsak, büyük kısmı duedonumda gerçekleşmektedir. Emilimi gerçekleştirilen bakır, albumin ve histidin kompleksleri şeklinde karaciğere, böbreğe, kalp ve beyine transfer edilir. Karaciğerde depo edilir. Karaciğerden genellikle seruloplasmin olarak salınır. Seruloplasmin, plazma içindeki toplam bakır miktarının % 95' ini bünyesinde barındırır. Karaciğerden büyük çoğunluğu seruloplazmine, az bir miktarda ise albumin ve aminoasitlere bağlı olarak kana verilen Cu, Cu içeren enzimlerin yapısına katılmak üzere bazı transport mekanizmaları ile hücre içine taşınmaktadır. Seruloplazmin molekülünde 8 Cu atomu bulunur. Bakırın vücutta homeostazinini sağlayan organ karaciğerdir. Ca, Zn, Cd, Mo, askorbik asit ve fitik asit bakır emilimini azaltırken, taze bitkiler ve aminoasitler bakır emilimini arttırır.[61] [62]

Bakır hem 1^+ hem de 2^+ değerlikte bulunduğundan redoks reaksiyonlarında görev alır. Seruloplazmin, stokrom c oksidaz, süperoksit dismutaz, dopamin-β-hidroksilaz, askorbat oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz gibi metalloenzimlerin bir bileşenidir. Oksidatif reaksiyonlarda ve eritropoezde görev alır. Demir

metabolizmasında da rol oynar. Hemoglobin sentezinde demire yardımcı olur. Protein metobolizması ve iyileştirme sürecinde rol alır. Vitamin C oksitlenmesinde, RNA sentezinde myelin kılıfın oluşumunda, kalp çalışmasının düzenlenmesinde, kırık kemiklerin iyileşme sürecinde rol oynar.[56]

Organizmada bulunan ve Cu içeren bazı ezim ve proteinler Tabloda verilmiştir.[63]

Tablo 2.2. Memelilerde Cu bağlı enzim ve proteinler

İntraselluler proteinler	**Ekstraselluler proteinler**
Sitokrom c oksidaz	Seruloplazmin
Süperoksit dismutaz	Lizil oksidaz
Metallotiyonin	Albümin
Dopamin –β-monooksigenaz	Transkuprein
Tirozinaz	Amino oksidaz
Deamin oksidaz	Ekstraselluler SOD
Kartilaj matriks glikoprotein	Ekstraselluler metallotiyonin Pıhtılaşma faktörü V ve VIII, Ferrooksidaz II

Diyetle alınıp emilmeyen Cu ve safra ile gastrointestinal sistem salgılarında bulunan Cu, feçesle atılır.

Bakır eksikliği, en sık kötü beslenen ve uzun süre inek sütü alan çocuklarda görülür. Buna ek olarak uzun süreli Cu içermeyen total parenteral nutrisyon uygulaması, kronik diyare veya sekonder intestinal malabsorbsion durumlarında, oral Zn tedavisi, Menkes-Kinky Hair Sendromu, protein kaybettiren enteropatiler, nefrotik sendrom, malnütrisyon, malabsorbsiyon, aşırı C vitamini alımı da Cu eksikliğine neden olur.[64]

Bakır eksikliği vücutta bir takım belirtiler ile kendini gösterir. Halsizlik, solukluk, ödem, büyümede yavaşlama, saç dökülmesi, apne, skorbüt benzeri kanama, damar rüptürü, kırıklar, glukoz tolerans değişikliği, iştahsızlık, ishal, cilt sorunları, enfeksiyona olan direncin azalması ve enfeksiyon süresinin uzaması ile kendini gösterir. Bakır metabolizması ile ilgili olduğu bilinen hastalıklar; Menkes Sendromu ve Wilson

hastalığıdır. Bakırın günlük gereken miktardan fazla alınması durumunda bakır birikimi ve buna bağlı olarak da bakır toksisitesi ortaya çıkar. Bu etki genetik bir hastalık olan Wilson hastalığında görülür. Wilson hastalığı genellikle 6 – 40 yaslarda görülen genetik olarak belirlenmiş bakır birikim hastalığıdır. Wilson hastalarında serum safra bakır konsantrasyonu ve seruloplazmin düzeylerinde azalma gözükürken; karaciğer, beyin, böbrek ve korneada birikir. İdrar yoluyla bakır atılımı artmıştır.[65]

Menkes sendromuna dolaşık saç sendromu da denir. Dolaşık saçın (kinky hair) oluşumu bakırın katalizlediği disülfit bağının kaybına bağlıdır. Menkes sendromu bakırın taşınması ve depolanmasındaki yetersizlik nedeniyle ortaya çıkan, nadir hipotoni görülen ölümcül bir hastalıktır. Menkes sendromu bakır eksikliginin uç bir seklidir ve bakırın taşınması ve depolanması işlevi gerçekleştirilemez. Klinik belirtiler yaşamın erken evrelerinde (3 aylıkken) görülür ve 5 yaşlarında ölürler. Tedavi yoluyla plazmada bakır konsantrasyonu arttırılırken idrar yoluyla kuvvetli bakır atılımı gözlenir.[66]

2.4.2. Çinko (Zn)

Atom numarası 30, atom ağırlığı 65,38, g/mol sembolü; Zn olan çinko 1746 yılında Andreas Marggraf tarafından bulunmuştur. Canlılarda çinkonun önemini ilk olarak 1869 yılında Raulin *Aspergillus Niger* mantarının büyümesinde çinkonun rolünün belirlenmesi ile ortaya koymuştur. [67] Biyolojideki öneminin biliniyor olmasına rağmen 1900 lü yılların ortalarına kadar insanlarda Zn eksikliğinin olamayacağına inanılıyordu. Daha sonra yapılan çalışmalarda çinko eksikliğine bağlı bazı sendromlar tesbit edilmiş ve nihayetinde 1974'de Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademi'nin Beslenme Bölümü'nce Zn'nin esansiyel bir element olduğu açıklanmış ve daha sonrada total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılınmıştır[68].

Çinko, vücutta demirden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Biyolojik

sistemlerde yalnızca 2^+ değerliğinde bulunur. Zn, 300 kadar enzimin aktivitesinde görev alır. Karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit metabolizması, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogeneziste görev alan, biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü koruyan, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunan ve insülinin bütünlüğünün sağlanmasında görev alan biyolojik bir eser elementtir[69].

Çinko intrasellüler katyon olup tüm vücut dokularında ve sıvılarında bulunur. İnsan vücudunda 1,4–2,3 g çinko bulunmaktadır. Çinko en fazla karaciğer, böbrek, kemik, retina, pankreas, prostat, kas dokusu ve semende bulunur. Total vücut çinkosunun %50-60'ı kas dokusundadır. Kandaki çinkonun %75'i kan hücrelerinde yer almaktadır.[70]

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %10-15'i emilebilmektedir. Bazı besinler, vitaminler ve mineraller Zn emilimini etkileyerek Zn eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak Zn emilimini azaltırken; proteinler, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır.[71] Bu emilim onikiparmak bağırsağında ve proksimal jejenumda olmak üzere ince bağırsakta gerçekleşir. Bir Zn iyonunun, bağırsak lümeninden kana geçene kadar birçok biyolojik engeli aşmayı pankreastan salgılanan ligandlar veya metal afinitesi olan protein yapısındaki bileşikler yardımı ile gerçekleştirir.

Çinkonun % 70'i dışkı ile atılır. Zn'nin total atılımının yaklaşık %25 kadarından pankreas salgıları sorumludur. Safra ile atılımı düşüktür. Normal olarak alınan 10-15 mg/gün düzeyi ile karşılaştırıldığında idrarla atılan çinko miktarı çok küçüktür (0,3-0,6 μg/gün).

Birçok enzimin yapısında yer alması, çoğu enzim ve hormonunda etkinlik

kazanmasını sağladığı için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik esansiyel bir eser elementtir. İnsan metabolizmasında çinko içeren önemli metaloenzimler; karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, alkol dehidrogenaz, laktik dehidrogenaz, karboksipeptitaz, DNA'ya bağımlı RNA polimeraz, DNA polimeraz gibi enzimler sayılabilir. Çinkonun birçok enzimin yapısında yer alması, çoğu enzim ve hormonuna etkinlik kazandırması onu vücut için önemli bir biyolojik kofaktör haline getirir.

Zn'nin yer aldığı ya da kofaktör olarak davrandığı bazı metalloenzimler Tablo da gösterilmiştir[72].

Tablo 2.3. Yapısında Zn bulunduran bazı metalloenzimler ve yeraldıkları reaksiyonlar

Metallo enzimler	**Katıldığı reaksiyonlar**
Karbonik anhidraz	CO_2 ve HCO_3 metabolizması
Timidin kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
DNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Delta amino levunilik asit dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glikoliz ve glukoneogenez
Laktat dehidrogenaz	Glikoliz
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorbsiyonu
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat absorbsiyonu
Superoksit dismutaz	Superoksitlerin O_2 ve H_2O_2'e dönüşümü

Çinko enzimatik fonksiyonlar dışında hücre membranlarını oksidatif olaylara karşı koruyarak biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü sağlar. İnsülin ile kompleks bir yapı oluşturur. Diyabet hastalığında hastalara insülin yerine çinko insülin verildiğinde, insülin daha uzun süreli etki sağlamış

olur[73].

Çinko eksikliği insülin direnci, kalp damar rahatsızlığı, foliküler gelişimini önleme ve yüksek homosistein düzeyi gibi birden fazla sistemik anormalliklere neden olabilir[74]. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre hem erkek hem kadın obez yetişkinlerde, PKOS hastalarında, obez çocuklar ve adelosanlarda, diyabetlilerde, tip 2 diyabetli obezlerde ve obez farelerde kan Zn seviyelerinin düşük olduğu rapor edilmiştir[75].

2.4.3. Demir (Fe)

Demir Yeryüzünde en çok bulunan ve eser elementler içinde insanda en bol olanıdır. Normal yetişkin bir insanda total olarak 4-5g Fe hesaplanmıştır. 70 kg'lık bir insanda ortalama 4-5 g demir bulunur. Erişkinler demir ihtiyacının %95‟ini eritrositlerin retikülo endotelyal sistemde yıkılmasından ortaya çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla karşılar.

- %70'i hemoglobinde (~ 2,5 g)
- %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde
- %3-4'ü miyoglobinde
- %0,1'i sitokromlarda
- %0,1'i demir-enzim komplekslerinde
- %2'si hücreler arası sıvıda
- %0,1'i plazmada(~ 2,5 mg) transferrine bağlı olarak bulunur.

Genel olarak, demir ihtiyacı 0-2 yaş dönemi, gelişme çağı ve kadınlarda gebelik dönemlerinde en yüksek düzeydedir[76]. Gıdalarla alınan demirin büyük bir bölümü Fe^{+3} bileşikleri şeklindedir. Midenin asidik ortamında, sitrik asit, askorbik asit ve diğer indirgeyici maddeler gıdalardaki Fe^{+3}'ü Fe^{+2} formuna indirgenir. İndirgenen demirin emilimi öncelikle duodenum ve jejenumda olmaktadır. İnce bağırsak mukozasında

bulunan ferritin ve transferrin demir emilimini birlikte düzenleyen bileşiklerdir. Hücre içi Fe^{2+} nin bir kısmı Fe^{3+} e dönüşür ve ferritine bağlanır. Plazmada Fe^{3+} demir taşıyıcı protein olan transferrin (TF) e bağlanır.

Askorbik asit demirin Fe^{2+} formunda kalmasını sağlayarak emilimini artırır. Karbonhidratlar, tartarat, Cu, Mn, Pb, Cd, fosfat, oksalat ve tahıllarda bol bulunan fitat bileşikleri, magnezyum hidroksid gibi antiasitler demir ile çözünmeyen bileşikler oluşturarak demir emilimini azaltırlar. Bağırsak mukoza hücresinde demir ya ferritin şeklinde depolanır veya bazolateral membrandan ferroportin ve ferrooksidaz proteinleri aracılığı ile kana geçer. Bazolateral membranda Fe^{2+} Fe^{3+} formuna okside olur ve transferrin yapısında kan dolaşımına dâhil olur. Transferrin Fe^{3+} formundaki demiri bağlar, Fe^{2+} formundaki demiri bağlamaz. Hepsidin demirin bağırsaklardan emilimini kontrol eder. Karaciğerden sentezlenen bir proteindir. Plazma demir düzeyi yükseldiğinde hepsidin sentezi artar ve demir emilimi azalır; apoferritin sentezi artar, demirin ferritin şeklinde tutulumu artar, transferrin ile dolaşıma giren demir azalır[77].

Demir kaybının büyük çoğunluğu bağırsaklardan atılır. Ferritine bağlı Fe, bu hücrelerin ölümü ile birlikte yitirilir ve bağırsağa dökülür. İdrarla atılan demir, ihmal edilebilecek kadar az miktardadır. Kadınlar, menstrual kanama ile bazal kayba ek olarak günde ortalama 2-6 mg kadar, gebelik sonrası da yaklaşık 600-900 mg demir kaybederler ki bu kayıp, aşırı adet kanaması (menoraji) halinde daha fazladır ve demir eksikliğine neden olabilir. Bu nedenle erkeklerde plazma demir düzeyi kadınlardan daha yüksektir. Mide bağırsak sistemi ve üriner sistem kanamalarında gaita ve idrar ile demir atılımı olur.

Serum demir düzeyinin normal değeri 90-120 μg/dL kadardır. Serum demir düzeyinin normalden yüksek olması hipersideremi olarak tanımlanır. Anormal ölçüde yüksek düzeylerdeki Fe, karaciğerde siroza, pankreasta fibrozise yol açabilmekte, şeker

hastalığına ve kalp rahatsızlıklarına neden olabilmektedir. Serum demir düzeyinin normalden düşük olması hiposideremi olarak tanımlanır. Aneminin en sık rastlanan nedenleri demir eksikliği ve kronik kan kaybıdır.

Hemolitik anemilerde hipersideremi görülebilir. Tedavi edilmemiş pernisiyöz anemide yetersiz eritrosit yapımı nedeniyle serum demiri yüksektir. Vitamin B12'nin tek dozu, %200 µg gibi yüksek serum demir düzeyini bir günden az bir zaman içinde %20 µg gibi değerlere düşürebilmektedir. Akut enfeksiyöz hepatitte serum demir düzeyi, 7.günden 4-5.haftalara kadar yükselir ve %200 µg'dan yüksek olabilir. Kronik hepatit ve yağlı karaciğer olgularında serum demir düzeyi hafif yükselmiştir. İntravenöz demir tedavisinden ve tekrarlayan kan transfüzyonlarından sonra, akut enfeksiyöz hepatitteki gibi karaciğer hasarında, karaciğer, pankreas, deri ve eklemlerde hemosiderin birikintilerinin artması durumu olan hemosiderozis ve bunun doku hasarıyla karakterize şekli olan hemokromatoziste hipersideremi saptanabilir.

Besinlerdeki demir ve protein yetersizliği, demir emilim mekanizmasında bozukluk, gebelikte ve kan kaybının olduğu durumlarda, karaciğer yetmezliği, nefrotik sendrom, üremi, eksüdatif enteropati (gizli kan kaybı), doğumsal atransferrinemi ve malignitelerde, akut ve kronik enfeksiyonlarda depo demirinin düzensiz salınımına bağlı olarak hiposideremi görülebilir.

Hemoglobin yapısında yer alan Fe^{2+} dokulara oksijen taşınmasını sağlar. Miyoglobin yapısında bulunan demir kaslara taşınan oksijen depolanmasında etkilidir. Redoks aktif bir element olan demir organizmada proteinlere bağlı olarak fonksiyon yapar. Bu proteinler protoporfirin halka sistemi içinde demiri taşıyan hemoproteinlerdir. Nonhem demir içeren ve aktif merkezlerinde demir taşıyan redoks enzimleri ve FeS proteinleridir. Enerji üretimi ve protein metabolizmasına etkili enzimler olan katalaz ve peroksidaz için önemli bir kofaktör olan Fe, karnitine olan etkisi ile yağ asitlerinin

metabolizmasında da etkilidir.

İnsan vücudundaki en önemli metallerden biri olan Fe, DNA, RNA ve protein sentezi, elektron transportu, hücresel solunum, gen ekspresyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli role sahiptir. RNA"ya kuvvetli şekilde bağlanan Fe'in, purin ve pirimidin yapılarına kovalent bağlar boyunca zincirlenerek RNA molekülünün sentezinde rol oynadığı belirtilmekte olup protein senteziyle fonksiyonel bir bağlantı durumunda olduğu ve genetik informasyonun taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir[78].

Tablo 2.4. Yapısında Fe bulunduran bazı Enzim, Protein ve yeraldıkları reaksiyonlar

Demir İhtiva eden Enzim ve Proteinler	Fonksiyon
Hemoglobin	O_2 transportu, kan
Hemoglobin	O_2 depolama, kas
Transferin	Demir transportu
Ferritin, Hemosiderin	Demir depolanması
Peroksidazlar	Oksidasyon
Sitokromlar	Elektron transferi
Demir-Sülfür	Elektron transferi
Katalaz	H_2O_2 detoksifikasyon

2.4.4. Selenyum (Se)

Selenyum elementinin ismi eski Yunan'da ay tanrıçası "selene" den gelmektedir. İnsanlar için esansiyel bir element olduğu 1957 yılında anlaşılmıştır. Organik ve inorganik olmak üzere 2 yapıda bulunur. İnorganik yapılarda selenat ve selenit şeklinde, organik yapılarda ise selenosistein ve selenometiyonin şeklinde bulunur. Selenometiyonin insanlarda ve hayvanlarda bulunmaz, bitkisel kaynaklıdır. Bu yüzden diyetle alınması gereklidir[79].

Selenyumun %50'den fazlası gastrointestinal yol ile duedonum ve proksimal jejunumdan emilmektedir. Atılımın %90'ı idrarla ve %10'u feçesle gerçekleşir[80]. Atılımın büyük kısmı idrarla çok az bir kısmı feçesle gerçekleşir.

Selenyum antioksidan sistemin bir parçası olan glutatyon peroskidaz (GSH-Px) enziminin kofaktörüdür. Aşağıdaki reaksiyon ile reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminde önemli olan hidrojenperoksidi yok ederek hücreleri oksidatif hasarlardan korur.

$$2\ GSH + H_2O_2 \text{---------} GSH\text{-}Px \rightarrow GSSG + 2\ H_2O$$

Selenyum fagositer etkiyi, natürel killer hücre aktivasyonunu, T hücre çoğalmasını ve immünoglobülin sentezini arttırarak bağışıklık sistemini güçlendirdiğine yönelik bazı çalışmalar da yapılmıştır[81]. Son yıllarda selenyumun kanserlere karşı bazı koruyucu etkilerinin olduğu, sitokrom P450 enzimlerini uyararak kansere sebep olan molekülleri temizlediği yönünde yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur[82]

Selenosistein, glutatyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W ve tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerde bulunur. İyodotronin deiyodinaz enziminin ise üç tipi bulunur Tip I iyodotironin deiyodinaz Se metalloenzimi, T_4'ün T_3'e dönüşümünde rol alır[83]. Tiroid bezinin çalışmasını sağlar.

Selenyum toksisitesinin biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, selenyum konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerde yaşayan hayvanlarda, ciddi beslenme bozukluğu görülmüştür. Günlük tolere edilebilen selenyum miktarı 400 µg/gün'dür. Bu miktardan fazla alınması toksisiteye neden olur. Fazla Se alımının belirtileri bulantı, kusma, saç kaybı, tırnak değişiklikleri, irritabilite, baygınlık ve periferal nöropatidir.[84] Se eksikliğinde antioksidan aktivitelerinde önemli ölçüde düşüş kaydedilmiş ve epidemiyolojik çalışmalar, düşük Se durumu ve alınmasını, kanser ve kardiyomiyopati insidansında artışla ilişkilendirmiştir. Selenyum eksikliğinde pankreatit, hepatit, aritmi, karaciğer sirozu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, karsinomlar, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ve antioksidan tükenmesine neden olan oksidatif stres içeren inflamatuvar hastalıklarla kendini gösterir[85].

2.4.5. Mangan (Mn)

Mangan (Mn) biyolojik sistemde bütün dokulara yayılmış bir şekilde 12-20 mg kadar bulunur. Günlük gereksinimi 3-8 mg'dır. Mangan elementi yönü ile zengin besinler çay yaprağı, kepekli un, ıspanak, fındık, soya, tahıl tohumları, ceviz ve kabuklu yemişlerdir. Oral alınan mangan ince barsak basta olmak uzere kalınbarsak boyunca da emilebilir. Emilim aktif transport ile olmaktadır. Mn emilimi demirle doğrudan ilişkilidir. Demir ile mangan arasındaki iliski, her ikisinin benzer sekilde barsaklardan emilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumda demir eklenen diyette mangan eksikliği, mangan eklenen diyette ise demir eksikliği olacaktır. Ayrıca kalsiyum ile ters orantılı olarak emiliminin etkilendiği bilinmektedir[86].

Biyokimyasal olarak metalloenzimlerin bileşeni ve enzim aktivatörü olarak görev yapan esansiyel bir elementtir. Protein ve karbonhidrat metabolizmasında ve yağ asitlerinin sentezinde rol alır. Manganezin etkileri başlıca plazma, karaciğer, solunum sistemi ve beyinde görülür. Mn, yağ ve karbonhidrat metabolizması, bağ dokusunun oluşumu için de gereklidir. Hücreleri kimyasal ve radyasyonun oluşturduğu karsinojenlerden korur. Aynı zamanda antioksidan görevi görür ve normal kan pıhtılaşmasına yardımcı olur[87]. Eksikliği hiperkolestrolemi, dermatit, saç rengi değişikliği, iskelet anomalileri, kısırlık, işitme kaybı, glukoz toleransı bozukluğu ve vitamin K sentezlenmesini etkileyerek pıhtılaşma faktörlerine bağlanma mekanizmasını bozabilir.

Atılımın çoğu karaciğerden safra ile ve feçesle gerçekleşir. Karaciğerde lizozomlar en önemli rolü üstlenir. Manganın az bir kısmı da idrar, ter ve anne sütü ile atılabilir. İdrar ile atılan miktar yetişkin için 1μg/L'den daha azdır.

2.4.6. Alüminyum (Al)

Alüminyum normalde vücutta çok az bulunmakta ve fonksiyonu tam olarak

bilinmemektedir. Son yıllara kadar nontoksik, biyolojik fonksiyonu olmayan bir element olduğu sanılan alüminyum özellikle böbrek fonksiyonu bozuk veya tam yetmezlikli olan hastalarda bazı dokularda birikmesinin saptanması ve ciddi klinik tablolara neden olması dolayısıyla nefroloji alamnda, özellikle diyalizde önem kazanmıştır. Buna rağmen Al çok sayıdaki anahtar enzim ve ikincil mesajcı yolunu modifiye eder[88]. Tıpta antiasit ve büzücü özelliklerinden dolayı kullanılan bir elementtir. Besinlerle günlük alımı 5 – 10 mg' dır. Diyetle alınan alüminyum böbrek glomerülleri tarafından kanda etkin bir şekilde filtre edilerek elimine edilirler.

Alüminyumun aşırı alımı beyin ve kemikte alüminyum birikmesine neden olur. Kemik dokularında biriken alüminyum kalsiyum değiş tokuşuna, eritrositlerde yetersiz hemoglobin bulunmasına, beyin kabuğunun zarar görmesine, ileri yaşlarda hafıza kaybı ve unutkanlığa neden olur[89].

2.4.7. Kobalt (Co)

Doğada demir, bakır, nikel, gümüş gibi diğer metallerle birlikte bulunan yaygın olarak +2 değerlikte olan eser elementlerdendir. Kobaltın eritropoezi uyaran eritropoietin hormonunun salgılanmasını stimüle ettiği veya sitokrom oksidaz, süksinat dehidrojenaz gibi enzimleri inhibe ettiği düşünülmektedir. Eritrosit yapımı için önemli bir vitamin olan B_{12}'nin yapısında yer alır. Fakat insan barsağındaki microflora kobalt kullanarak fizyolojik olarak aktif olan kobalamin sentezini yapamadığı icin B_{12} vitamini gereksinimi diyetle sağlanmalıdır. Serbest kobalt vücut B_{12} vitamini ile etkileşmez.

Kobaltın vücuttaki normal miktarı 80-300 μg'dır ve kırmızı kan hücrelerinde, dalakta, böbrekte, karaciğerde, pankreasta depolanır. Co coğunlukla serumda albumine bağlı halde bulunur. Ancak vücuttaki total Co miktarının % 5-12'si serbest iyonize halde bulunur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kobaltın +2 değerlikli Co tuzların ($CoCl_2$) içme

sularına eklendiği hayvan deneylerinde serum insülin konsantrasyonundan bağımsız olarak kan glukoz düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Kobaltın insülin benzeri bir etkiye sahip olduğuna yönelik çalışmalar vardır[90].

Özellikle kalp uzerine toksik etkili olan Co, yuksek miktarlarda hayvanlara verildiğinde karsinojenik etki gostermektedir. Kobalt bileşiklerinin kanserin başlamasında yada ilerlemesindeki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak kobalt metalinin genotoksik olduğu, ROS (reaktif oksijen turleri) üetimine neden olarak oksidatif DNA hasarına sebep olduğu bildirilmiştir[91].

2.4.8. Krom (Cr)

Endüstriyel kullanımı yaygın olan gri renkli bir geçiş elementidir. Çok sayıda oksidasyon durumu olmasına rağmen biyolojik sistemlerde Cr+3 ve Cr+6 değerlik durumlarında bulunur. İnsanda emilim yeri ve mekanizması bilinmeyen kromun hayvanlarda ince barsağın üst kısımlarından emildiği gösterilmiştir. Diyetle alınıma bağlı olan Cr+3 emilimi çok düşüktür (%0.3-2). Emilim sonrası serum proteinlerinin β-globulin fraksiyonuna, spesifik olarak transferrine bağlanan Cr+3, dokulara taşınmaktadır. Transferrine bağlanma affinitesi demire benzemektedir ve daha sonra memelilerde özellikle karaciğer başta olmak üzere dalak, kemik ve diğer yumuşak dokularda konsantre olur[92].

Kromun serumda normal düzeyi ortalama 0.073 µg/dL ile 15 µg/dL arasında değişir. İnsan dokusunda krom düzeyinin 0.02 µg/dL'den başlayıp giderek arttığı bildirilmektedir. Bu artışın doğumdan itibaren başlayıp 10 yaş civarında da normal erişkin düzeyine ulaştığı gösterilmiştir[93].

Diyet ile alınan kromun büyük kısmı emilmeden gaita yolu ile atılmaktadır. Kalan kısmı böbrekler, ter, safra, dökülen saç ile atılır. İdrarla atılımın önemli olduğu krom homeostazının düzenlenme mekanizması bilinmemektedir.

Kromun klinik önemi glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde olasılıkla insülin etkisinin bir güçlendiricisi olarak bazı fonksiyonel görevlere sahip olmasında yatmaktadır. Krom nikotinik asit, glutamik asit, glisin ve sisteininden oluşan Glukoz Tölerans Faktör (GTF)'nün yapısına katılır. Cr eksikliği glukoz töleransını bozar, hiperglisemi, trigliserid ve kolestrol seviyelerinin artışına sebep olur. Kromdan zengin bira mayasının diyete eklenmesiyle insulinin etkisinin güçlendirildiği çok sayıda çalışmada gösterimiştir[92].

2.4.9. Civa (Hg)

Civa insanlar için bilinen en toksik elementlerden biridir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre günlük alım miktarı 2-6 μg/gün kadardır. Diş hekimliğinde dolgu yapımında kullanılır. Yaplan bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde biriktiği gösterilmiştir[94].

Civa doğada metalik, organik ve inorganik olmak üzere 3 formda bulunur. Bu formlara bağlı olarak civa zehirlenmesi ve maruz kalıma şekiller, değişir. Metalik civa zehirlenmesi solunum yolla olurken inorganik ve organik formu zehirlenmesi oral yolla olur. Endüstiryel alanda kullanılan civa ve neden oldukaları bazı zehirlenme vakaları nedeni ile kullanımı bazı alanlarda yasaklanmıştır[95].

Civanın, Se ve selenoproteinlere olan yüksek afinitesi nedeniyle redoks regülasyonunu bozarak nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığa sebep olduğu düşünülmektedir. Ciddi zehirlenmelede sinir sistemi hasar görmekte ve lipofilik olması nedeni ile kan-beyin bariyeri ve plasenta dahil, bütün dokulara dağılmaktadır. Klinik tanıda tam kan civa düzeyi 50 μg/L'nin üzerinde ise ciddi civa maruziyeti olarak kabul edilir. 15 μg/L'nin altı ise normal kabul edilmektedir[96].

2.4.10. Kurşun (Pb)

Kurşun tabiatta doğal halde bulunan, birçok endüstriyel alanda kullanılan kolay

işlenebilen toksik bir elementtir. Normal bir beslenme ile günde ortalama 300 µg kurşun alınır. Bu oran 1-3 yaş arasındaki çocuklarda yarı yarıya düşüktür. Kurşun bileşikleri organizmaya GİS üzerinden girdiği gibi solunum yolu ile de girebilir. Midenin asidik ortamı kurşunun emiliminin artmasına sebep olur. Ancak besinlerle alınan kurşunun yalnızca 10-15% kadarı emilir. Geri kalanı feçesle atılır[97].

Emilen kurşunun büyük kısmı kemik ve dişlere bir kısmı da karaciğer ve böbrek gibi dokulara giderek birikir. Kurşun vazokonstriksiyona sebep olur ve kemik iliği başta olmak üzere kan yapımını engeller. Alfa-aminolevulinik asit dehitrataza bağlanarak Hem sentezini azaltır. Böylece kanda ve idrarda alfa-aminolevulinik asit dehitrataz miktarı artar[94].

Endüstriyel kullanımın artmasından dolayı kurşuna maruz kalma her geçen gün artmaktadır. Belirti olarak gastrointestinal semptomlar; kolik, kabızlık, anoreksi, bulantı, myalji, baş ağrısı ve kramplar ile tanı konulur. Kurşun zehirlenmesi çocuklarda santral sinir sistemi, erişkinlerde ise periferik sinir sisteminin fonksiyonlarını daha çok etkiler[50].

2.4.11. Arsenik (As)

Arsenik yer kabuğunda kaya, toprak, su, hava ve canlılarda bulunan önemli elementlerden biridir. Arsenik azot ailesinden metalloid özellik gösteren bir elementtir. Gri ve sarı kristaller halinde iki ayrı biçimde bulunan ve bileşikleri ikibin yıldan daha uzun zamandır bilinen arsenik, element olarak ancak 17.y.y.' da tanımlanabilmiştir.

Arsenik zehir kelimesi ile adeta özleşmiştir. Element olarak bulunduğu gibi bileşikleri, gaz (arsin), organik ve inorganik formlarda bulunur. Gaz formu en toksik formudur. Günlük 2 miligramdan fazla arsenik alımı zehirlenmelere neden olur. Endüstriyel alanda besin koruyucu ya da pestisid olarak kullanılan arsenik de içme suyuna karışabilmektedir. Bu nedenle içilen suda arsenik miktarının 10µg/L'den az

miktarlarda olması için sınır getirilmiştir. As-72, As-74 ve As-76 gibi radyoaktif izotopları ise tıpta tanı yöntemlerinde kullanılır. Arseniğe maruz kalım ağız yoluyla, solunum yoluyla ya da deriden olmasına karşın, ağız yoluyla maruz kalım en önemli maruz kalma yoludur[98].

Arsenik pro-oxidant etkisi olduğundan lipit, protein, enzim ve DNA'nın oksidasyonuna sebep olur. ynı zamanda reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumu ile DNA zincirlerinin kırılmasına neden olur. Kokusuz ve renksiz olan arsenik gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve parenteral yollardan absorbe olur. İnorganik arseniğin gastrointestinal absorbsiyon hızı çok yüksektir. Zehirlenme belirtisi olarak kusma, kanlı ishal, myoglobinüri, böbrek yetmezliği, aritmi, hipotansiyon nöbet koma ve ölüm görülebilir[99].

İçme suyunda bulunan arseniğin 50 μg/L üzerindeki konsantrasyonlarda insan sağlığına zararının arttığı ve özellikle kanser gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte düşük konsantrasyonlarda (10-50 μg/L arası) toksisite riskini belirleyen araştırmalar henüz çok az sayıda ve yetersizdir. Bu nedenle içme suyunda düşük konsantrasyonlarda (10-50 μg/L arası) arseniğin kanser riskini araştırma kanıtlarına dayalı olarak artırdığını ileri sürmek olanaksızdır[100].

2.4.12. Kadmiyum (Cd)

Düşük dozlarda bile insan için toksik bir geçiş elementidir. Vücuttaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Sindirim ve solunum yolu ile vücuda alınır. Solunum ile alınan Cd %20-30'u absorbe edilir. Sigara kullanımı da bu artışa neden olan başlıca sebeplerdendir. Metabolik proseslerde gerekli olmayan bir element olarak bilinmesine karşın bitkiler tarafından köklerle ve yaprak sistemleriyle etkili bir şekilde absorplanmakta ve toprak organizmalarında da birikmektedir. Sanayileşmenin gelişmesi ile vücuttaki miktarında artış olmaktadır. Ayrıca deniz ürünleri ve lifli gıdalarla

beslenme de vücuttaki kadmiyum artışına sebep olur[101].

Günlük alım miktarı 50 μg'dır. Fazla alınması insanlarda bulantı ve kusmaya neden olabilir. İnsanlarda hipertansiyona neden olur. Böbrekler en fazla etkilenen organdır. Kadmiyum, WHO/IARC (dünya sağlık örgütü ve uluslararası kanse araştırma kuruluşu) tarafından 1. Grup insan karsinojeni olarak kabul edilmiştir. Cd DNA kırılımı gibi genotoksik mekanizmaları aktive eder ve DNA tamiri inhibisyonuna neden olur. Apotozu inhibe ederek kanserleşmeye neden olur.[102]

2.4.13. Gümüş (Ag)

Gümüşün insan metabolizmasında bir yeri olduğuna dair bulgu henüz yoktur. Günümüzde; başta havacılık, elektronik ve telekomünikasyon alanlarında olmak üzere pek çok alanda, özellikle elektrik direnci düşük olması nedeni ile kullanılmaktadır[103]. Sağlık sektöründe ise kullanımının en yaygın olduğu alan diş hekimliğidir, burada diş dolgularının bir bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Gümüş içeren preparatlar günümüzde özellikle yanıklarda topikal olarak kullanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonda gümüş içeren preparatlar ise koterizan olarak kullanım alanı bulunmaktadır.

Gümüş tıbbi alanda tıbbi cihazlar için antibiyotik bir kaplama olarak ve yaraları sarmada kullanımı vardır.

2.4.14. Nikel (Ni)

1970-1974 yılları arasında Nielsen, Sunderman ve Anke adlı bilim adamlarının arkadaşları ile yaptığı çalışmada nikelin esansiyel bir element olacağı vurgulanmış; araştırmalarında sıçanlarda nikel eksikliği ile engelli büyüme ve kan hemoglobin konsantrasyonları, hematokrit değerleri ve eritrosit sayımında azalma arasında ilişki üretmişlerdir.[104, 105]

Üç değerlikli formu bulunan nikel redox reaksiyolarına girerek reaktif oksijen

türleri oluşturabilir. Asidik veya sülfürlü nikel parçacıkların fagositozu nikel iyonun hücre içinde salınmasına önemli bir metabolik bir yoldur. Nikel, membranların yapı ve metabolizmasında rol oynar. Nikel eksikliği ilgili veri mevcut olmamasına rağmen, nikel, insanlar için gerekli gibi görünmektedir. Yapılan bazı çalışmalar nikelin metaloenzimlerde kofaktör olarak görev yaptığı bilinmektedir.

Nikel en yaygın sağlık etkisini erkeklerin yaklaşık % 2 ve kadınların yaklaşık %11'ini etkileyen alerjik deri reaksiyonları ile gösterir. Nikele maruziyetin oluşturabileceği bir diğer risk solunum sistemi kanserleridir (World Health Organization-nickel-2000). Bunlar içerisinde burun ve akciğer kanseri en sık rastlanılanlarıdır. Nikelden zengin besinler çikolata, katı yağlar ve sebzedir. Günlük alım miktarı 200–300 μg/gün olarak bildirilmiştir.

Emilen nikel idrarla elimine edilir. Gastrointestinal sistemde emilmeyen nikel dışkıda kaybolur. Saçlarda birikim, ter ve tükürük yoluyla atılımı da bildirilmiştir. Ancak idrar ana atılım yoludur.[106]

2.4.15. Vanadyum (V)

Vanadyum gri renkli çelik görüntüsünde, yer kabuğunda çok az bulunan sülfür, kurşun ve klor içeren mineral bileşikleri bulunan bir metaldir. İnsan metabolizmasındaki yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Tiroid metabolizmasında, kemik ve dişlerin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda vanadyum bileşiklerinin kan glukoz düzeyini düşürmede etkili olduğu belirtilmiştir.[107] İnsüline benzer etkileri olduğu düşünüldüğünden antidiyabetik etkileri üzerinde yoğunlaşılmıştır. Günlük 10-20 μg/gün kadar alım miktarı ile en fazla yumurta, zeytinyağı, balık, et ve et ürünlerinde bulunur. Toksik etkileri tam bilinmemekle beraber insanlarda manik depresife neden olduğu bilinmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Örneklerin Alınması

Bu çalışma, 09.04.2015 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/62 numaralı Sağlık Bilimleri Etik Kurul Kararı ile yürütülmüştür. Bu proje kapsamında Atatürk Üniversitesi ve Namık Kemal Üniversiteleri Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalları ve Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalına müracaat eden hastalardan alınan kolorektal polip ve polipe komşu doku örnekleri kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak kolonoskobi uygulanmış fakat kendilerinde polip tespit edilemeyen hastalardan alınan sağlıklı doku örnekleri kullanılmıştır. Uygun bir teknikle alınan doku örnekleri kuru tüplere konularak eser element analizinin yapılacağı güne kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Cihaz ve Ekipmanlar

Tablo 3.1'de çalışmada kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların temin edildiği firmalar gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan cihaz ve aletlerle ilgili bilgi ise Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve kimyasalların firmaları

Kimyasal madde	**Firma**
Hidroklorik asit (HCl),%35	Merk
Perklorik asit- 2L'lik ($HClO_4$) %70-72 lik	
Nitrik asit- 2L'lik (HNO_3) %65 lik	
Hidrojen Peroksit-1L %30-31 lik	
Tune Solution (%2 HNO_3 içerisinde-500 ml)	
100 mL'lik Internal Standart (%10 HNO_3 içerisinde 100 ml)	
26 element içeren çoklu standart (%5 HNO_3 içerisinde 100 ml)	

Tablo 3.2. Kullanılan cihaz ve aletlerin markası ile ilgili firma ve/veya ülke

Cihaz veya alet	Firma ve/veya ülke
Hassas terazi	Denver Instrument, Germany
Saf su cihazı	MES MP Minipure Su Arıtma Sistemleri, Türkiye
Derin dondurucular	1. Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Japan 2. Uğur USS 374 DTKL, Türkiye 3. Arçelik 2031 D, Türkiye
Su banyosu	Kotterman, Germany
Magnetik karıştırıcı	1. Fisher, USA 2. Yellowline MSH basic, Germany
Vorteks	Heidolph Reax Top, Germany
Santrifüjler	Hettich Zentrifügen Rotofix 32, Germany; MSE mikro centaur Sanyo, U.K.
Otomotik pipetler	Ependorf Research Physio Care Concept; Exelpette, Elkay; Medispec-Plus
ETHOS microwave digestion system	Milestone S.r.l. Italy
ICP-MS Spektrofotometresi	Agilent 7500

ICP-MS ile eser Element Ölçümü

ICP-MS: Endüktif Eşlesmiş Plazma-Kütle Spektrometresi neredeyse yeryüzündeki tüm elementlerin aynı anda nicel tayininde kullanılan analitik metotlardan birisidir. Çok düşük konsantrasyonlarda dahi başarılı bir analitik yöntemdir. Argon gibi yüksek saflıkta inert gazlardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazma üretilir, bu plazma ile elementler iyonlaştırılır, iyonlar kütlelerine göre ayrıştırılır ve sayılarak ölçülür. Plazmadan kaynaklanan enerji elektronu kabuğun dışına

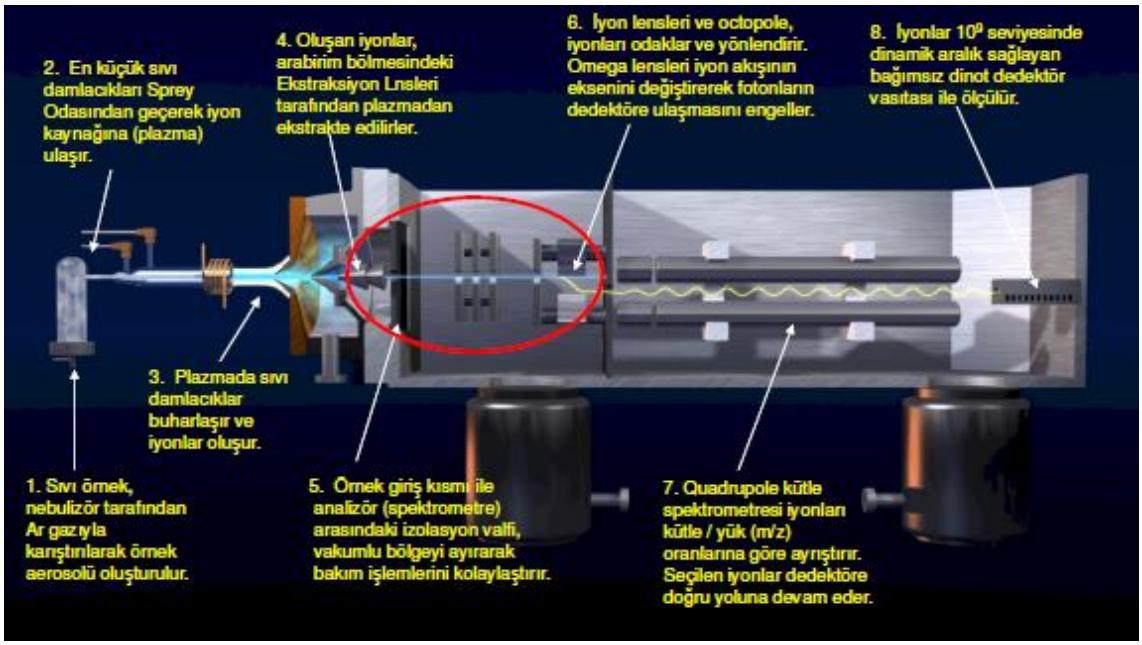
atar (iyonlaşma). Böylece pozitif yüklü analit iyonu oluşur. İyonlar kütle spektrometresi ile ayrıştırılarak ölçülür. Ölçülen iyon miktarı analit konsantrasyonu ile orantılıdır.[108]



Şekil 3.1. ICP-MS cihazı

- •Hızlı (aynı anda çok element)
- •Saglam analiz
- •Çok hassas – neredeyse tüm elementler için ppt deteksiyon limitleri
- •Kompleks matrislerde az interferans

ICP-MS Şematik görünüm

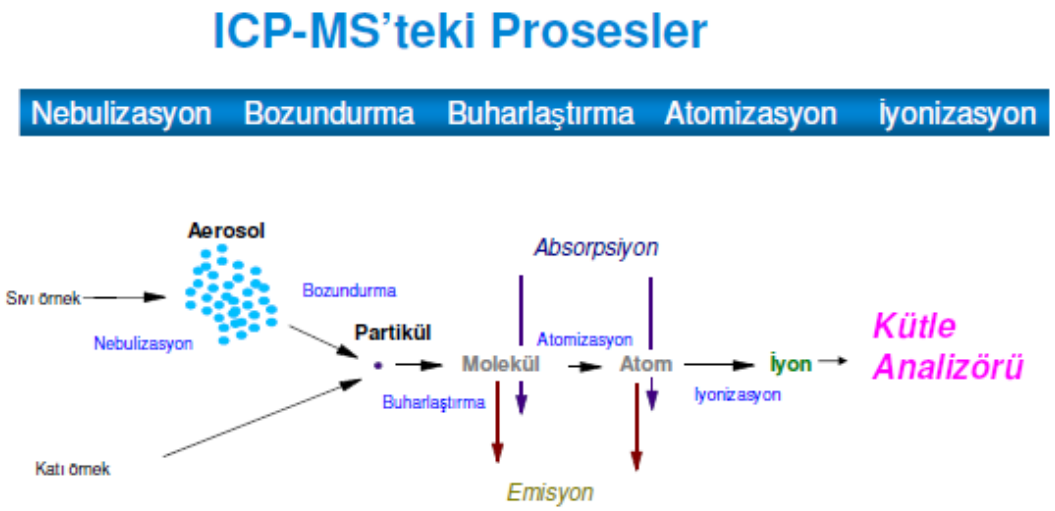


Şekil 3.2. ICP-MS bileşenleri ve işlevleri

ICP-MS Bileşenleri

- Örnek giris (Sample Introduction)
- Plazma
- Arabirim (Interface)
- İyon Yönlendiriciler (Ion Guides)
- Alternatif iyon odaklama metotları
- Kütle Analizörü (Mass Analyzer)
- Dedektör

Sıvı örnek, nebulizör tarafından Ar gazıyla karıştırılarak örnek aerosol oluşturulur. En küçük sıvı damlacıkları Sprey odasından geçerek iyon kaynağına (plazma) ulaşır. Plazmada sıvı damlacıklar buharlaşır ve iyonlar olusur. Oluşan iyonlar, arabirim bölmesindeki ekstraksiyon lensleri tarafından plazmadan ekstrakte edilirler. Örnek giriş kısmı ile analizör (spektrometre) arasındaki izolasyon valfi, vakumlu bölgeyi ayırarak bakım işlemlerini kolaylaştırır. İyon lensleri ve octopole, iyonları odaklar ve yönlendirir. Omega lensleri iyon akışının eksenini degiştirerek fotonların dedektöre ulaşmasını engeller. Quadrupole kütle spektrometresi iyonları kütle / yük (m/z) oranlarına göre ayrıştırır. Seçilen iyonlar detektöre doğru yoluna devam eder. İyonlar 109 seviyesinde dinamik aralık sağlayan bagımsız dinot dedektör vasıtası ile ölçülür. [108]



Şekil 3.3. ICP-MS cihaz ölçüm aşamaları

3.2. Metodlar

3.2.1. Numune Hazırlama

Örnekler ICP-MS cihazında analiz edilmek için öncelikle tam olarak çözelti haline getirilmesi gerekmektedir. Örneklerin çözülmesi için genellikle üç temel metot kullanılır: Bunlar; yaş yakma, kuru yakma ve mikrodalga yöntemleridir. Yaş ve kuru örnek hazırlama metotlarında bazı dezavantajlar bulunmaktadır. Bu metodlar için büyük hacimli reaktifler kullanılır ve fazla zaman tüketilir. Ayrıca açık kaplarda ve yüksek miktarda reaktiflerle çalışıldığından hem malzeme israfı yapılır hem de örneğin kirlenme riski yüksek olur. Bu dezavantajlardan kurtulmak için bu çalışmada mikro dalga yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde çözünme için genellikle nitrik asit, hidroklorik asit, hidroflorik asit, sülfürik asit, perklorik asit gibi asitler kullanılmaktadır. Mikro dalga sisteminde ısı direkt olarak materyalin içine girdiğinden geleneksel ısıtma yöntemlerine göre daha hızlı ve homojen bir ısınma olmaktadır.

Derin dondurucuda bekletilen örnekler çalışma için çıkartılmış, çözücü ortamına konarak dokuların çözünmesi sağlanmıştır. Nitrik asit çözeltisinde bir gün bekletilerek çözünme işlemi tamamlandıktan sonra 120 dakika mikra dalga ortamında 100 derece

sıcalıkta yakma işlemine tabi tutularak organik maddelerin uzaklaştırılması sağlanarak ICP-MS cihazı için uygun hale getirilmiştir.

3.2.1.1. Doku Metal Tayin Metodu

Cihaz (Agilent 7500 a series ICP/MS)'ın analize hazır duruma gelmesi için öncelikle performansını test etmek amacı ile tune çözeltisi kullanılarak tune ayarı yapılmıştır. Bu çözeltide Y (Yitrium), Li (Lityum), Co (Kobalt), Tl (Talyum), Er (Erbiyum) elementleri bulunmaktadır. Bu elementlerin sayım değerleri ayar esnasında kontrol edilmiş ve bu basamak ile cihaz analize hazır hale getirilmiştir. Ölçüm öncesi analizi yapılacak olan elementleri içeren artan derişimlerde standartlar hazırlanmış (0, 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 40 ppb) ve sonra bunlar analize hazır konumdaki cihaza tanıtılmıştır.

Standart eğriler değerlendirildikten sonra numuneler ve kontrol gruplar cihaza tanıtılmış ve okunmak için cihaza komut verilmiştir. Analiz esnasında ise kalibrasyon doğrusundaki oluşan sapmaları düzeltmek amacı ile periyodik tabloyu temsil eden Berilyum, Skandiyum, Rodyum, Bizmut elementlerini içeren iç standart cihaza verilmiştir. Sonrasında numuneler belirlenen metotla (istenilen elementlere yönelik) okunmuş ve sonuçlar ppb cinsinden elde edilmiştir.

3.2.1.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatiği, SPSS - Windows 20 kullanılarak yapıldı. Değişkenler Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermediğinden, nonparametrik testlerden Mann-Whitney-U testi uygulandı. Bütün değerler ortalama±standart sapma ile verildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değerleri anlamlı, $p<0.001$ değerleri ise çok anlamlı kabul edildi.

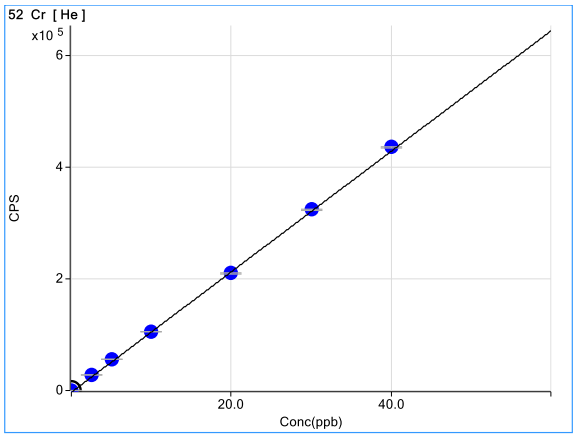
4. BULGULAR

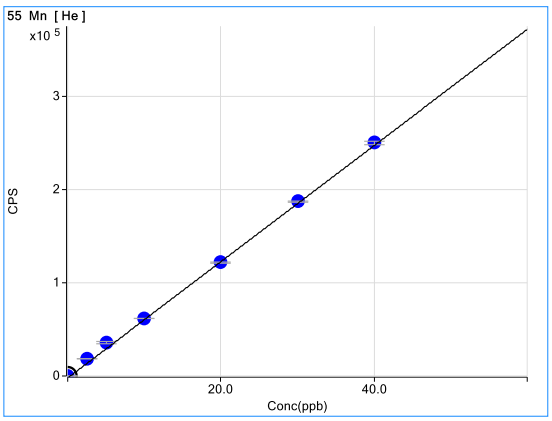
Bu çalışmaya, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine müracaat eden 40, Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi kliniğine müracaat eden 17 kolonoskopi yapılan farklı iki ilden toplam 57 birey dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hastaneye müracaat etmiş ve herhangi bir şikâyetten gastroenteroloji bölümüne başvurup kendilerine kolonoskopi yapılan polip olmadığı tespit edilen, Erzurum'dan 12, Tekirdağ'dan 13 olmak üzere, toplam 25 bireyden alınan örnekler kullanılmıştır.

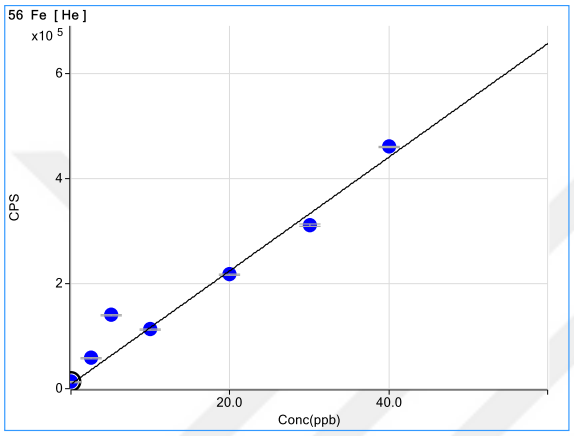
Kolonoskopi uygulanmış hastalardan polip dokuları ile birlikte kolon ve rektum boyunca polipin 5-10 cm etrafındaki polipleşmemiş polipe komşu dokudan da örnekler alınmıştır. Örnekler eser element düzeyleri yönünden tek tek analiz edilmiştir. Bu gruplara ait bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Yapılan analizler iki grup halinde değerlendirilmiştir. Birinci grupta polipe komşu doku ve polip dokuları, kontrol grubu ile karşılaştırılmaları, ikinci grupta ise iki farklı ile ait (Erzurum-Tekirdağ) hasta sonuçlarının kendi aralarında karşılaştırılmaları yapılmıştır. Ayrıca yaş ve cinsiyetin elde edilen sonuçlar açısından değerlendirilmesi yapılmış ve analizi yapılan element düzeylerinin birbiri ile olan ilişkileri de gözden geçirilmiştir.

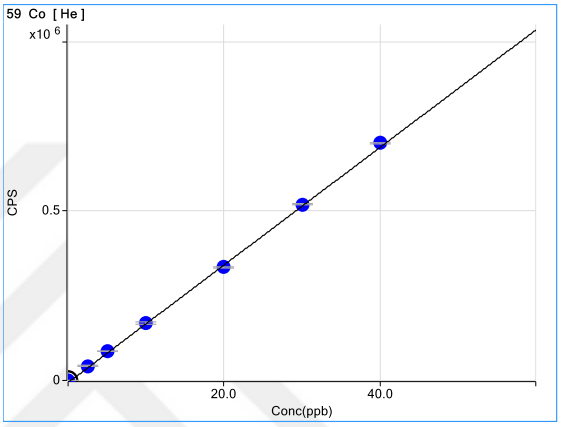
Çalışmada analizi yapılan elementler, kalibrasyon eğrisine karşılık okutulmuştur.

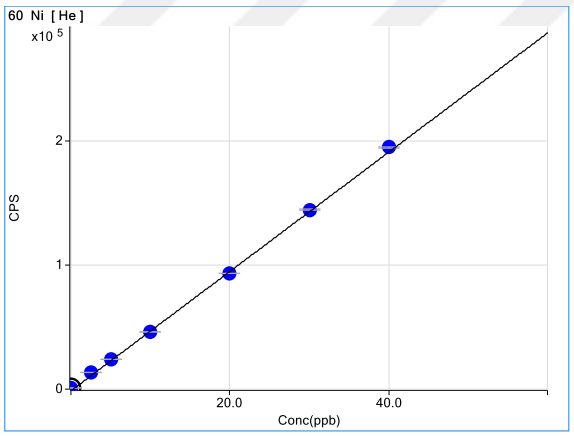
Çalışmamızda analizi yapılan eser elementlere ait standart eğri grafikleri şekilde verilmiştir.

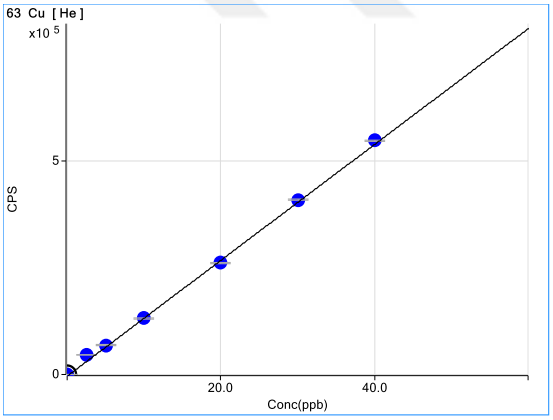

52 Cr [He]
x10 5
6
4
2
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)

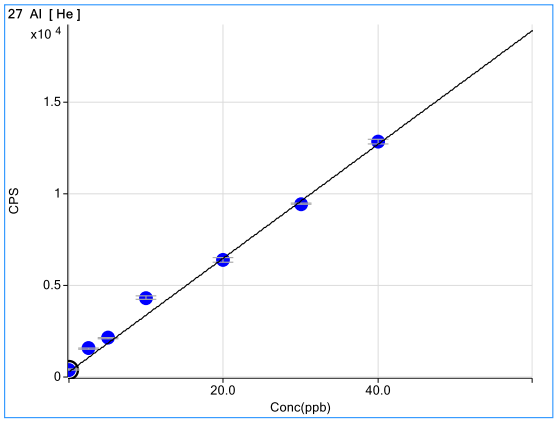

55 Mn [He]
x10 5
3
2
1
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)

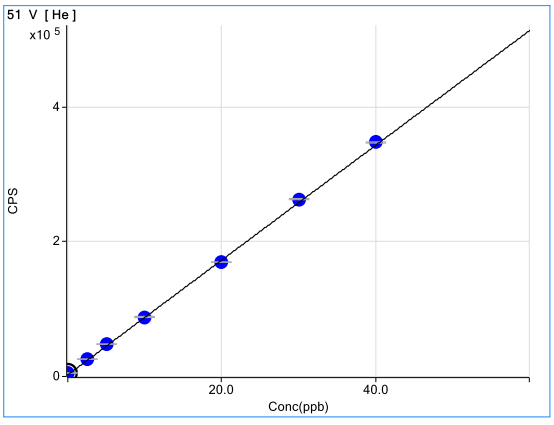

56 Fe [He]
x10 5
6
4
2
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)

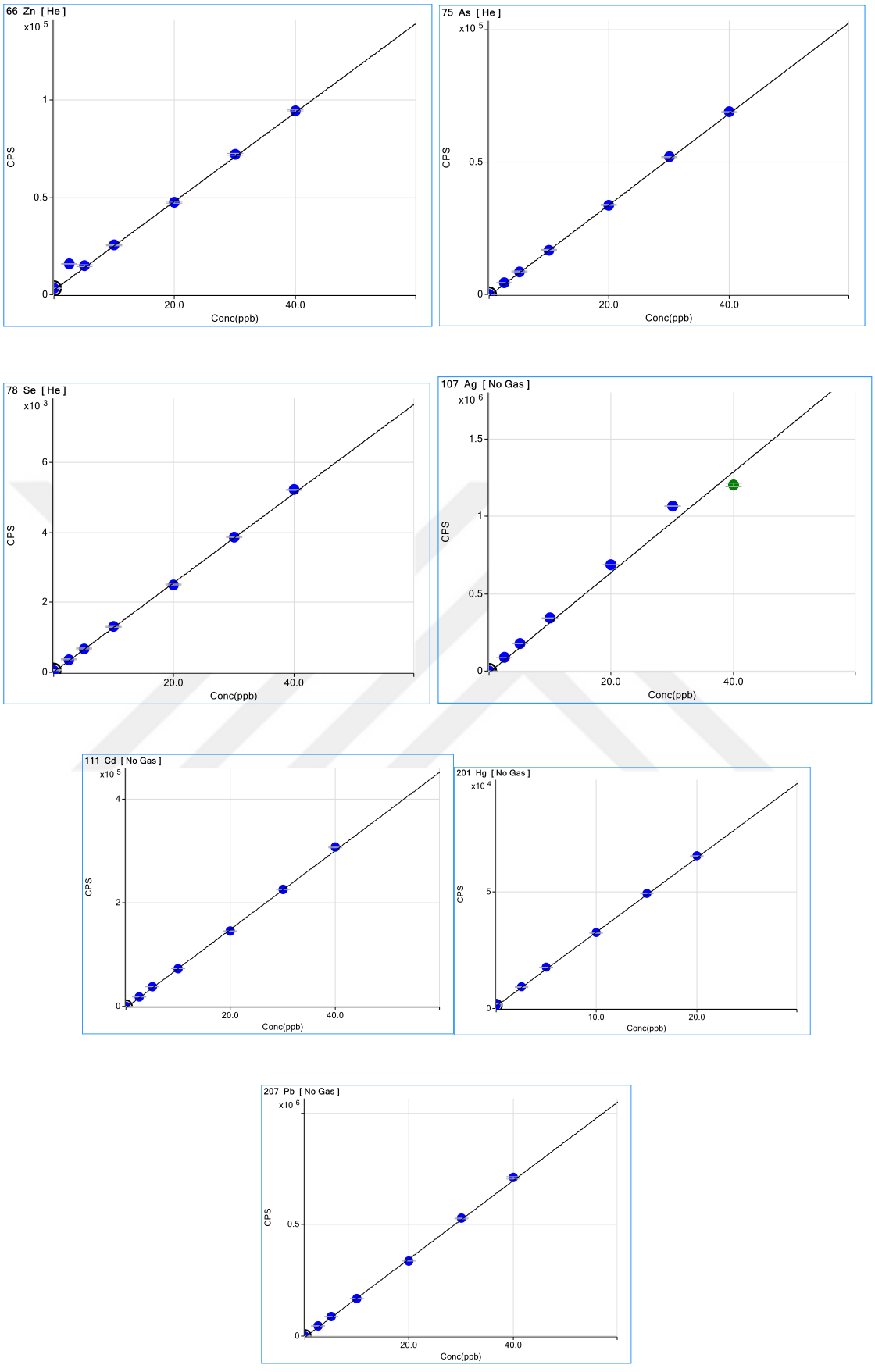

59 Co [He]
x10 6
0.5
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)


60 Ni [He]
x10 5
2
1
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)


63 Cu [He]
x10 5
5
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)


27 Al [He]
x10 4
1.5
1
0.5
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)


51 V [He]
x10 5
4
2
0
CPS
20.0
40.0
Conc(ppb)



Şekil 4.1. Eser elementlere ait standart eğri grafikleri

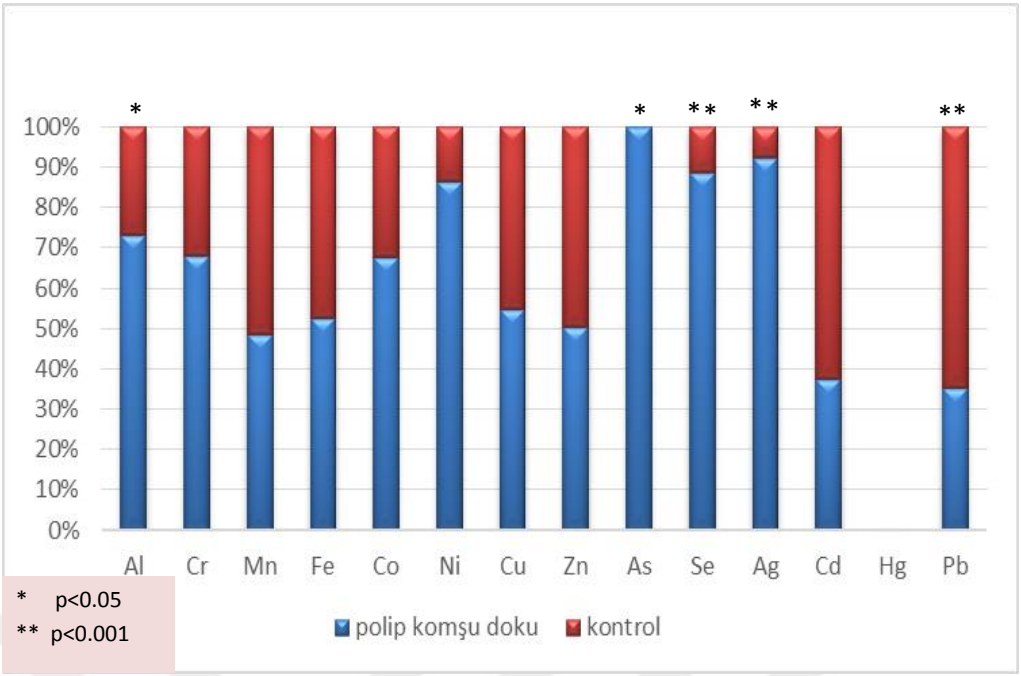
Tablo 4.1. Gruplar, cinsiyet ve yaş tablosu

Grup		Sayı/ortalama
Grup1	Polipe komşu doku	57
	Polip	57
	Kontrol	25
Grup2	Erzurum (hasta)	17
	Tekirdağ (hasta)	40
Cinsiyet	kadın	36
	erkek	46
Yaş		59

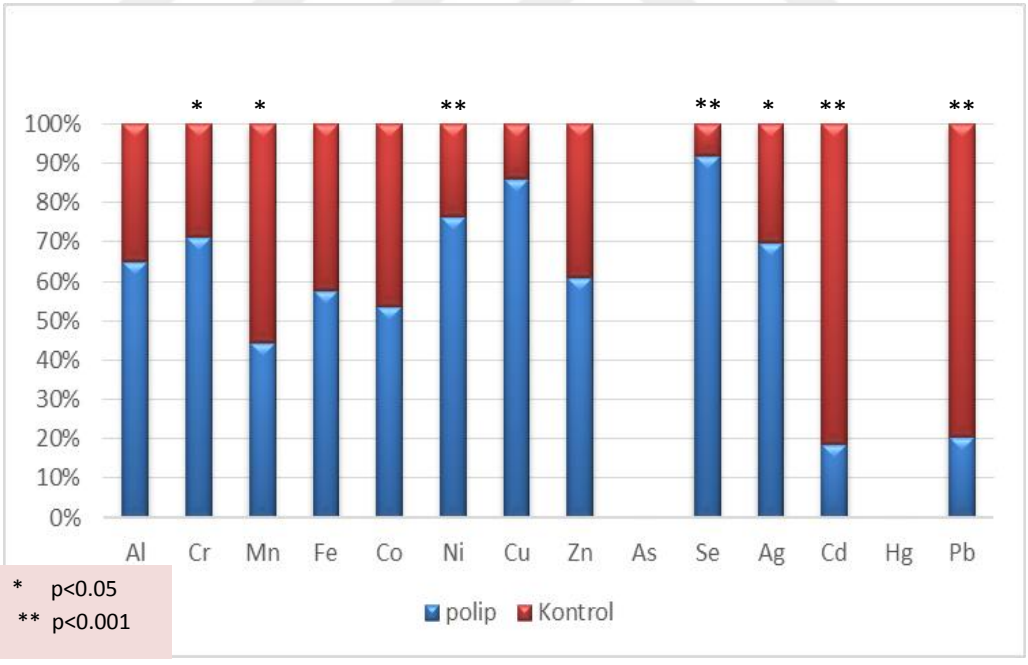
Hasta polip ve polipe komşu doku eser element düzeyleri ortalamaları ile kontrol grupları eser element düzeyleri ortalamaları karşılaştırılması Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait sonuçlar (ppb)

Element	Polip komşu doku (hasta)	Polip (hasta)	Kontrol
Al	26.462 ± 15.056	18.036 ± 10.320	9.786 ± 8.450
Cr	3.27± 0.277	3.81 ± 0.239	1.55 ± 0.122
Mn	2.60 ± 0.202	2.20 ± 0.177	2.77 ± 0.190
Fe	113.17 ± 5.795	137.84 ± 8.805	101.87 ± 4.438
Co	0.14 ± 0.011	0.08 ± 0.007	0.07 ± 0.006
Ni	4.92 ± 0.33	2.57 ± 0.160	0.79 ± 0.059
Cu	8.68 ± 0.303	44.52 ± 1.866	7.17 ± 0.292
Zn	19.44 ± 0.845	29.74 ± 2.367	19.20 ± 1.049
As	0.07 ± 0.023	0.000	0.000
Se	0.49 ± 0.024	0.70 ± 0.053	0.06 ± 0.004
Ag	0.61± 0.021	0.12 ± 0.010	0.05 ± 0.003
Cd	0.04 ± 0.003	0.02 ± 0.001	0.07 ± 0.003
Hg	0.000	0.000	0.000
Pb	0.18± 0.01	0.08 ± 0.005	0.33 ± 0.016
V	0.000	0.000	0.000



Şekil 4.2. Polipe komşu doku ve kontrol gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması

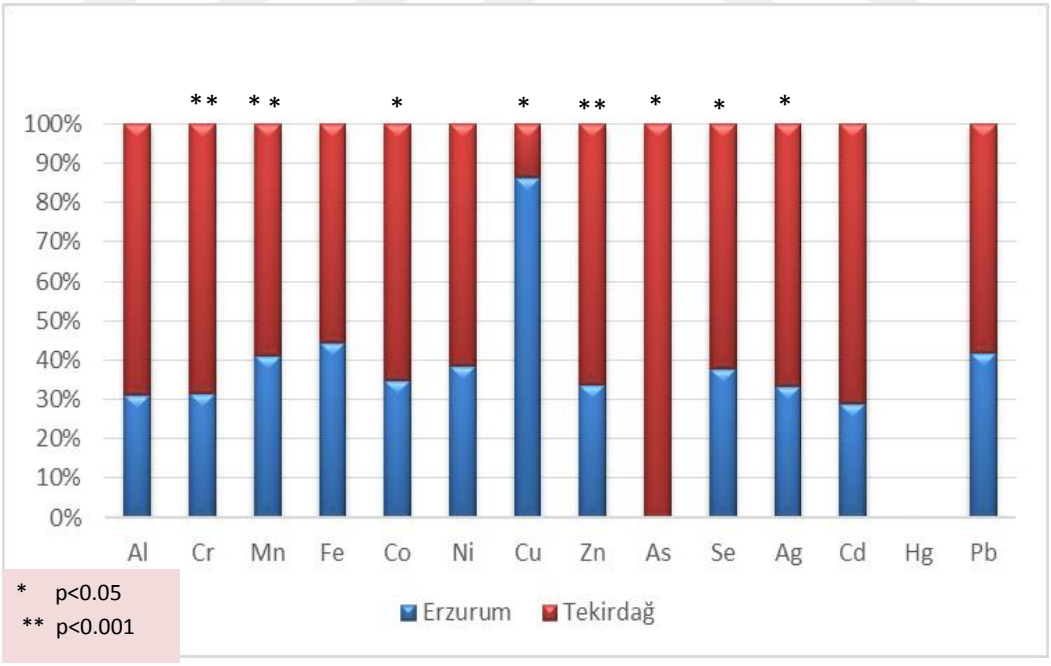


Şekil 4.3. Polip doku ve kontrol gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması

Farklı iki ilde yaşayan hasta gruplarına ait eser element düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.3. İki farklı ile ait sonuçlar (ppb)

Element	Erzurum (hasta)	Tekirdağ (hasta)
Al	11.941 ± 8.184	26.629 ± 16.623
Cr	1.95 ± 0.122	4.22 ± 0.104
Mn	1.83 ± 0.127	2.64 ± 0.108
Fe	106.87 ± 7.562	133.43 ± 5.076
Co	0.07 ± 0.004	0.13 ± 0.005
Ni	2.64 ± 0.100	4.22 ± 0.280
Cu	65.19 ± 2.803	10.20 ± 0.525
Zn	14.59 ± 0.561	28.84 ± 1.260
As	0.000 ± 0.000	0.05 ± 0.002
Se	0.41 ± 0.019	0.67 ± 0.048
Ag	0.21 ± 0.018	0.43 ± 0.026
Cd	0.01 ± 0.001	0.04 ± 0.001
Hg	0.000	0.000
Pb	0.10 ± 0.005	0.14 ± 0.005
V	0.000	0.000



Şekil 4.4. Erzurum ve Tekirdağ hasta gruplarına ait eser element düzeylerinin toplama yaptığı katkının yüzde karşılaştırılması

Tablo 4.4. Eser element düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyon

YAŞ	Al	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Se	Ag	Cd	Hg	Pb
r	.031	-.068	-.150	-.096	-.061	-.090	-.018	.073	-.004	.047	.013	.025	0	-.073
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 4.5. Eser element düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Al	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Se	Ag	Cd	Hg	Pb
P	.205	.331	.164	.852	.528	.893	.562	.531	.928	.529	.076	.059	1.000	.136

5. TARTIŞMA

Günümüzde kolorektal kanserler için tanımlanan en önemli risk faktörü beslenme alışkanlığı ve fiziksel aktivitedir. Bunun yanı sıra bazı ağır metallerin de kansere sebep olduğu yönünde bazı çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada Alimonti ve ark. (2008) kolorektal polip gelişim riski ile metallerin düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmıştır[109]. Bazı metallerin fazlalığında tümör vakalarında artış tesbit edilmiştir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada Cihan ve ark. (2013) mesane kanserli hastalar ile sağlıklı bireylerin eser element düzeylerini ve arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır[110]. Kanser dokuları ile eser elementler arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan az da olsa bazı çalışmalar mevcuttur.

Çinko, selenyum, nikel, iyot, demir ve magnezyum gibi minerallerinin yeterli miktarlarda alınması kanserin önlenmesi için gereklidir. Çünkü bu metaller kansere neden olan bileşiklerin oluşumunu engelleyen mekanizmaları etkileyebilmektedir. Bunun yanında bazı metaller antioksidan vitaminler olarak da bilinen ve kanser oluşumunu engelleyen vitaminlerin emilim ve etki mekanizmasında çeşitli görevler üstlenmektedir.

Ancak elementlerin birçoğunun toksik düzeydeki seviyelerinin ise karsinojenik potansiyeli mevcuttur. Metal karsinogenezisinin endojen reaktif oksijen çeşitlerinden oluştuğu ve karsinojenik metal bileşiklerinin oksidatif DNA hasarına sebep olduğu bulunmuştur. Kanserojen olarak etki gösteren birçok bileşiğin DNA'ya zarar verdiği bilinmektedir. Zarar gören DNA' ya sahip hücreler bölündüğü zaman mutant hücreler üretebilir.

Çoğu kolorektal kanserler muhtemelen iyi huylu neoplastik poliplerden geliştiği varsayılarak bu çalışmada metallerin (Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Se, Ag, Cd, Hg, V ve Pb) kolorektal poliplerdeki doku düzeyleri araştırılarak hastalık sebepleri

hakkında ilerki çalışmalara bir ışık tutnası hedeflenmiştir.

Bu çalışmada ülkemizin farklı beslenme kültürüne sahip iki farklı yöresinden Erzurum ve Tekirdağ'dan alınan hasta örneklerinde kolorektal poliplerin ve aynı hasta grubundan polip etrafındaki dokulardaki ağır metal düzeylerini inceleyerek polip olmayan bireylerin doku metal düzeyleri ile karşılaştırılması yapılarak ülkemizin doğusunda beslenme kültürü daha çok kırmızı et olan hasta grupları ile ülkemizin batısında beslenme kültürü deniz ürünleri olan hasta gruplarının ağır metal düzeyleri arasındaki ilişki açıklanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda hem polip komşu dokuda hem de polip de gümüş seviyesi control grubundan anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda gümüşün fare kolon kanser modellerinde kolon tümör hücrelerinin apoptozunda önemli bir antikanser aktivitesinin olduğu tesbit edilmiştir.[113]

Çalışmada hasta polipe komşu dokularında alüminyum ve demir seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Alüminyum ile demirin metabolizmaları birbirine çok benzemektedir. Barsaktan alüminyum absorbsiyonu demirle aynı olduğu bilinmektedir. Hasta polipe komşu dokusunda alüminyum düzeyi anlamlı bulunmuş olsa da demirin hasta polipe komşu dokusunda polip dokusundan yüksek olması anlamlı bulunmamıştır.

Polipe komşu dokularında arsenik düzeyi bir hayli anlamlı bulunmasına karşın, hasta polip dokularındaki arsenik düzeyi hiç anlamlı bulunmamıştır. Arseniğin toksik olduğu düşünüldüğünde polipe komşu dokuda fazla olması daha sonra bu dokularda polip oluşumuna sebep olabileceği düşünülebilir.

Hem polipe komşu dokusunda hem de poliplerinde selenyum seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). Yapılan bazı çalışmalarda kolorektal kanser vakalarında serum selenyum düzeylerinin düşük bulunduğu

bildirilmiştir. Bu çalışmada hem polip hem hasta polipe komşu dokularında selenyum seviyesi çok anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Selenyum eser element olarak inflamatuar, immunregülatuar ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesi için hem yapısal ve hem de kofaktör olarak rol aldığı düşünülürse hasta dokularında artışını bekleyebiliriz. Serbest radikaller reaktif olmaları nedeni ile birçok hastalığın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Bu zararlı etkilerden korunmak için organizma bazı savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Selenyum, lipit peroksidazları bağlayan glutatyon peroksidazın yapısında yer alarak bu savunma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan kohort bir çalışmada serum selenyum düzeylerinin optimum seviyesinden bir hayli düşük bulunduğu bildirilmiştir. Dokularda en az 14 tane selenyum içeren farklı protein olduğu ve metabolik fonksiyonları tam olarak bilinmemesine rağmen fagositozun metabolik bir moderatorü olarak etki ettiği, B hücrelerinden immunglobulin sentezini ve T lenfosit aktivasyonunu artırabileceği gösterilmiştir. Böylece tüm inflamatuar ve immünolojik süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir. Se, vitamin E ile güçlü ilişki içerisinde olup, Se detoksifikasyon aktivitesi ile antikarsinojenik bir etkiye sahiptir.

Bu çalışmada hasta selenyum seviyesinin kontrol selenyum seviyesinden anlamlı derecede yüksek oluşu selenyumun hastalık süresi boyunca takip edilmesi gerektiğini düşündürebilir. Bu çalışma detaylandırılabilir ve örneklem artırılabilirse selenyum bu hastalık için biyomarker olarak değerlendirilebilir.

Kontrol grubunun doku Cd düzeyleri hasta polip doku Cd düzeylerinden fazla bulunmuştur. Literatürde Cd düzeyleri ile ilişkili birbirinden farklı bulgular bildirilmektedir. Ayrıca Tekirdağ hasta polip doku Cd düzeyleri Erzurum hasta polip doku düzeylerinden anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Türkiyenin batısını dikkate aldığımız da lifli ve deniz kabuklularından zengin beslenme imkanına sahip Tekirdağda

kadmiyum miktarının fazla olmasını bekleriz. Birbirine morfolojik ve metabolik açıdan benzeyen eser elementlerin biyolojik yapılarda birbirleriyle etkileştiğini bildiren yayınlar dikkate alındığında[111] , Cd düzeylerinde saptanan farklı bulguların bu elementin Ca, Zn ve Fe ile etkileşim özelliğine bağlı olabileceği akla getirilmelidir.

Çalışmamızda hasta polip komşu ve polip dokularındaki çinko ve bakır düzeyleri kontrol grubundan yüksek çıkmış olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kolorektal kanserli hastaların; kanserli dokusundan yapılan başka bir çalışmada, kanser dokusunun lokalizasyonu ve evresi ile serum bakır ve çinko seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[112]. Kolorektal polipli vakaların tarama, tanı ve takibinde bakır, çinko gibi elementlerden yalnız bir parametre değerini temel almak yerine çinko, bakır, çinko ve bakır içeren proteinlerin, Cu/Zn oranlarının birlikte değerlendirilmeye alınmasının daha değerli bilgiler vereceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda tüm bireylerin vanadyum element doku düzeyleri çalışılmış hem hasta polip ve polipe komşu doku düzeyleri hem de kontrol grubunda vanadyum seviyesi belirlenememiştir. Dolayısı ile vanadyum ve polipler arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda iki farklı ilden alınan polip komşu doku ve polip eser element düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırlmış (Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn, As, Se, Ag, V ve Cd) Tekirdağ'da yüksek bulunmuştur. Cu, Erzurumda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mineral yetersizliklerinin veya toksik düzeydeki seviyelerinin spesifik bölgelerde yoğunlaşması mümkün olup, bu durumun doğrudan toprağın özellikleriyle ilişkili olduğu gibi çevresel ve iklimsel faktörlerlede ilişkilidir. Bizim çalışmamızda bakır metalinin diğer bölgeye göre bölgemizde yüksek bulunması bölgeler arasındaki farklı çevresel ve iklimsel faktörler, toprağın yapısı ile beslenme alışkanlığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda eser element düzeylerinin yaş ile olan korelasyonu incelenmiş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca cinsiyetin çalışılan eser elementler ile arasında bir ilişki var mı diye bakılmış ve herhangi bir element için anlam ifade eden değer bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak iki farklı ilden alınan polip komşu doku ve polip eser element düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış; Selenyumve gümüş seviyesinin hem polip doku-kontrol hem de polip komşu doku-kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu ve buna benzer çalışmaların daha geniş katılım ve çok merkezli olarak zenginleştirilmesi ile eser elementlerin, hem tedavi hem de hastalığın ön teşhisinde değerlendirilebilecek bir veri olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay JFB, P. Pisani and D.M. Parkin. . Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. . *GLOBOCAN*, 2002, Version 2.0. IARC CancerBase No.5. Lyon, IARCPress, 2004. .
2. *Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı: Kanser İstatistikleri;* http://sbu.saglik.gov.tr.
3. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-up Study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28: 869-874.
4. Tuncel E. İçinde:*Klinik radyoloji*, 2 Baskı. Bursa, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 87-459.
5. Luboldt W, Fletcher JG, Vogl TJ. Colonography: current status, research directions and challenges. Update 2002. *Eur Radiol*, 2002, 12: 502-524.
6. Özkan N. Kolorektal Kanser Dağılımı; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi tezi.
7. Dondurmaci SK, Baban N, Rizkallah I, Altug T. Does parotin have a role the zinc metabolizm. *Med. Bull. Istanbul*, 1989,22: 77-82.
8. Dondurmaci SK. Tümör marker olarak poliaminler *Tıp Fak.Mec. 1989*, 52: 353-357.
9. Dondurmaci SK. Tetanik uyarı esnasında iskelet kas dokusunda sperminin hızlı oluşum mekanizması. *İstanbul Tıp Fak. 9.Kurultayı Bildiriler IV. Kitabı*: 117-124.
10. Seven A , Erbil Y , Seren R , İnci F , Gülyaşar T , Barutçu ÜB , Candan G. Breast cancer and Bening disease patients evaluated in relation of oxidative stress. *Cancer Biochem. Biophy* 1998; 16 333-345.
11. Moore AB, Shannon J, Chen C, Lampe JW, Ray RM, Lewis SK, Lin MG,

Stalsberg H, Thomas DB. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: A nested case-control study in Shanghai. *International Journal of Cancer*, 2009, 125: 1110-1117.

12. Hughes S, Samman S. The effect of zinc supplementation in humans on plasma lipids, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr*, 2006, 25: 285-291.
13. Plum LM, Rink L, Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2010, 7: 1342-1365.
14. Alan S. Basics in clinical nutrition: Physiological function and deficiency states of trace elements. 2008: e255-e258.
15. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57: 399-411.
16. Santos CA, Fonseca J, Carolino E, Guerreiro AS. Serum trace elements in dysphagic gastrostomy candidates before endoscopic gastrostomy for long term enteral feeding. *Clinical Nutrition*, 2015.
17. Dolar E. *İçhastalıkları.*1.Baskı. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitapevi.: 400- 408.
18. Luk GD. (Volume1). *Philadelphia, Current Medicine, Malignant tumors of the colon. In: Brandt LJ. Clinical Practice of gastroentorology*. Baskı.
19. Akarsu M. Kolon anatomisi ve anomalileri. In: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, Editörler. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji.1. baskı. Ankara:Nobel TIP Kitapevleri; . 2007: 2705-2710.
20. Snell RS. Clinical Anatomy for Medical Students(Çeviri editör: Yıldırım M) 6 th ed 2000. Çapa-İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri LTD. ŞTİ; . 2004: 2212-2319.
21. Yıldırm M. *Opografik Anatomi. 2. baskı. Çapa-İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri LTD. ŞTİ;* . Baskı.

22. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy. İn: Collacino S, editör.1th. Japan: Ciba-Geıgy Corporation; 1989*. Baskı.

23. Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. . *Colorectal cancer screening,*, 2007; vol. 21, 6: : 1031. .

24. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.*, 1990; 113:373.

25. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. . *CA Cancer J Clin*, 1999; 49:33.

26. Ashktorab H, Nouraie M, Hosseinkhah F, Lee E, Rotimi C, Smoot D. A 50-year review of colorectal cancer in African Americans: implications for prevention and treatment. *Dig Dis Sci*, 2009, 54: 1985-1990.

27. Diaz-Canton EA, Pazdur R. Colorectal cancer: Diagnosis and Management. Medical Oncology: A Comprehensive Review. *JCO.*, 1997; 15: 2905-2909.

28. Ferlay JFB, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN*, 2002, Version 2.0. IARC CancerBase No.5. Lyon, IARCPress, 2004.

29. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Eheman C, Zauber AG, Anderson RN, Jemal A, Schymura MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Seeff LC, van Ballegooijen M, Goede SL, Ries LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 2010, 116: 544-573.

30. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M, Fiedman LS, Brandt LJ (Eds.) Gastrointestinal and Liver Disease. 8th Ed. 2713-2757, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006.

31. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*, 1991, 34: 424-425.

32. Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol*, 2005, 32: 11-23.

33. Kaiser AM, Nunoo-Mensab JW, Jr. BL. Tumors of the Colon. In: Zinner MJ, Ashley SW (Eds.), Maingot's Abdominal Operations. 11th Ed. 625-659, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2007

34. Bullard KM, Rothenberger DA. *Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery*. 8 Baskı. New York, 2005, The McGraw-Hill Companies Inc., 1055-1117.

35. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM. *Colon and Rectum. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds.) Sabiston Textbook of Surgery. 18th Ed. 1348-1432, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008*. Baskı.

36. Kaaks R. Kaiser AM, Nunoo-Mensab JW, Berarb LW Jr. Tumors of the Colon. In: Zinner MJ, Ashley SW (Eds.), Maingot's Abdominal Operations. 11th Ed. 625-659, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2007

37. Bullard KM, Rothenberger DA. *Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicardi FC, Andersen DK, et al. (Eds.) Schwartz's Principles of Surgery* 8 Baskı. New York, , The McGraw-Hill Companies Inc, 1055-1117.

38. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (Eds.) Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. 3rd Ed. 489-643, Informa Healthcare USA Inc., 2007.

39. Keighley MRB, NS. W. Colorectal Cancer: Epidemiology, Aetiology, Pathology, Staging, Clinical Features, Diagnosis and Screening. In: Keighley MRB, Williams NS (Eds.) Surgery of the Anus, Rectum & Colon. 2nd Ed. 998-1061, WB Saunders Company, London, 1999.

40. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M,

Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 1988, 319: 525-532.

41. Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). *Cancer Invest*, 2002, 20: 102-109.
42. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1228-1233.
43. Hu FB, Manson JE, Liu S ea. Prospective study of adult onset diabetes mellitus(type 2) and risk of colorectal cancer in women. J Natl Cancer Ins 1999; 91: 542.
44. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30: 1017-1020.
45. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer*, 2003, 88: 1038-1043.
46. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*, 1982, 69: 414-416.
47. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, Takano K. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med*, 2001, 40: 987-992.
48. Uluözlü ÖD. Tokat yöresi bazı sulama göletlerinin suyunda ve balıklarında eser element tayini. Yüksek Lisans tezi Tokat 2005.
49. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *insan biyokimyası.* . Baskı. Ankara Palme Yayıncılık 597-608.

50. Burtis CA AE, Bruns DE. Tietz textbook of clınıcal chemistry and molecular diagnostics 4nd. Edition Elsevıer Saunders Printed in the. United States of America 2006;425- 446:1118-1141.

51. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals Of Clinical Chemistry. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:568-83, 596-601.

52. Özçelik D. Bakır, çinko, kurşun ve kadmiyum katkılı besinlerle beslenen civcivlerin kan, serum ve değişik dokularındaki element konsantrasyonlarının ölçülmesi ve besi perfomansın etkilerinin saptanması. Uzmanlık Tezi İstanbul 1998.

53. Ünaldı M. Yöntem M Biyokimya Aybil Dijital Baskı Sistemleri ve Matbaa 2011;86-105.

54. Copius-Peereboom JW. 1985. General aspects of trace elements and health. The Science of the Total Environment; 42: 1-27.

55. Aras NK, Ataman OY. *2006. Trace element analysis of food and diet. I*. Baskı. Cambridge, UK. , RSC Publishing: .

56. Tokman N. Çeşitli örneklerde eser element analizinde faklı çözme tekniklerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi istanbul 2007.

57. Linder MC. *1991. Biochemistry of copper*. . Baskı. NewYork, Plenum Press.

58. Adam B, MR. Y. *Tıbbi biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri 2012;512-513.* Baskı.

59. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63: 797S-811S.

60. Kurt N. Türkiye'nin doğusunda yaşayan intestinal parazitli çocuklarda serum çinko, selenyum, bakır, magnezyum ve demir düzeyleri - Atatürk Ünivesitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Erzurum 2010.

61. Üsdal M, Paşaoğlu H, S. M. Biyokimya, Su ve elementler. . *Erciyes Üniversitesi yayın no*, 16.1991: 92-96.

62. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiological Reviews*, 2007, 87: 1011-1046.

63. Milne DB. Assessment of copper nutritional status. *Clinical Chemistry*, 1994, 40: 1479-1484.

64. Alpers DH, Stenson WF, Bier DM. *Minerals. Manual of nutritional therapeutics. 3th ed. New York, 1995; 186-262.* Baskı.

65. Neyzi O, T. E. *Pediatri 13.baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2002;177.* Baskı.

66. Insel P, Turner RE, D. R. Discovering nutrition. American Dietetic Assocation 2 nd. Edition United Status of America. 2006;15-416.

67. Özçelik D. Bakır, çinko, kurşun ve kadmiyum katkılı besinlerle beslenen civcivlerin kan, serum ve değişik dokularındaki element konsantrasyonlarının ölçülmesi ve besi perfomansın etkilerinin saptanması. Uzmanlık Tezi İstanbul 1998.

68. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ*, 2003, 326: 409-410.

69. Kurtul N, Pençe S, Çil MY, Aksoy H, F E. Tip 2 diabetes mellituslularda çinko ve bakır değerleri ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki, Gaziantep Tıp Dergisi, 7-12. . (2007).

70. Prasad AS. *Trace Element In Human Disease.* Zinc Deficiency. In Prasad AS, ed. Baskı. London: Academic Press Inc, , 1995:573-586.

71. Belgemen T, Akar N. Çinkonun yaşamsal fonksiyonları ve çinko metabolizması ile ilişkili genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 57, 3.

72. Kirchgessner M, Roth HP, E. W. *Biochemical Changes In Zinc Deficiency. In*

Prasad AS. ed Trace Elements In Human Health And Disease. . Baskı. New York:, Academic Pres, , 189-219.

73. Taşkapan Ç, Atambay M, Aycan ÖM, Özyalın F, Yoloğlu S, Miman Ö, N. D. Giardiosisli hastalarda serum çinko(zn) düzeyleri. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2007; 31(1):14-16.

74. Guler I, Himmetoglu O, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, Taskiran C, Taslipinar MY, Guner H. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 158: 297-304.

75. Yerlikaya H, A T. Obesity and trace elements. *Endokrinolojide Diyalog, ,* 9, 2, : 64-70.

76. Uluözlü D. Bazı eser elementlerin zenginleştirilmesi türlendirilmesi ve biyosorpsiyonu(tez). Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi;2010.

77. Siah CW, Ombiga J, Adams LA , Trinder D , Olynyk JK. Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clin Biochem Rev.*, 2006, 2006 Feb; 27(1): 5–16.

78. Bear J L, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: A comprehensive review. *Nutrition Reviews*, 1996, 54: 295-317.

79. Gao S, Jin Y, Unverzagt FW, Liang C, Hall KS, Cao J, Ma F, Murrell JR, Cheng Y, Li P, Bian J, Hendrie HC. Selenium level and depressive symptoms in a rural elderly Chinese cohort. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 72.

80. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri cilt 1. 4.baskı Nobel Tıp Kitabevleri* Baskı. 2010: 205.

81. Tezcan İ, Özen H. Bebeklerin bağışıklık sisteminin güçlenmesinde beslenmenin önemi *Clinic Pediatri*, 2007, (2;6);1-63.

82. Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Meplan C, Freisling H, Bueno-de-Mesquita HB, Hybsier S, Becker NP, Czuban M, Tjonneland A, Outzen M, Boutron-Ruault MC, Racine A, Bastide N, Kuhn T, Kaaks R, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Lagiou P, Panico S, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Dagrun E, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Ardanaz E, Ljuslinder I, Wennberg M, Bradbury KE, Vineis P, Naccarati A, Palli D, Boeing H, Overvad K, Dorronsoro M, Jakszyn P, Cross AJ, Quiros JR, Stepien M, Kong SY, Duarte-Salles T, Riboli E, Hesketh JE. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*, 2015, 136: 1149-1161.

83. Lockitch G, Jacobson B, Quigley G, Dison P, Pendray M. Selenium deficiency in low birth weight neonates: an unrecognized problem. *J Pediatr*, 1989, 114: 865-870.

84. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics 4nd. Edition Elsevıer Saunders Printed in the. United States of America 2006;425- 446:1118-1141*. Baskı.

85. Hady G, Hardy B, W. M. Selenium supplementation in the critically ill. Faculty of Medical and Health Sciences.University of Auckland Private. New Zeland. 2012 şubat 27(1): 21-33.

86. Akarsu T. Tokat İli Bölgesi Eser Elementleri (Selenyum, Çinko, Bakır) Referans Aralıkları. Sağlik Bilimleri Enstitüsü Tibbi Biyokimya Anabilim Dalı. Selçuk Üniversitesi, 2013.

87. Kostial K, Blanusa M, Piasek M. Regulation of manganese accumulation in perinatally exposed rat pups. *Journal of Applied Toxicology*, 2005, 25: 89-93.

88. Bondy SC. The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue.

Neurotoxicology, 2010, 31: 575-581.

89. Karakullukçu F, Küçük M, Polat H, Onsun K. Kronik Renal Yetmezlikli Hastalarda Alüminyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi *İstanbul Tıp Dergisi*, 1994: 1-8
90. Yıldırım Ö, Büyükbingöl Z. Kobalt kullanımının STZ deneysel diyabetik sıçanların böbrek dokularında CAT, GSH-PX, SOD aktiveleri ve lipid peroksidasyonu düzeylerine etkisi, . *Ankara Ecz. Fak. Derg.,*, 2002, 31: 1-12.
91. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology-A brief update. . *Science of the Total Environment*, 2012, 432: 210–215.
92. Burtis CA, Ashwood ER , Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (5th edition)*. Baskı. 2012: 944-946.
93. Yerlikaya H, Toker A. Obesity and trace elements. *Endokrinolojide Diyalog,*, 2012, 9, 2, : 64-70.
94. Rowland LP, TA. P. *Merritt's Neurology*. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri 2010;: 830-831,1096.
95. Hoffman, Nelson, Howland, Lewin, Flomenbaum, Goldfrank. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. 2007.
96. Olivieri G, Brack C, Müller-Spahn F, al. e. Mercury Induces Cell Cytotoxicity and Oxidative Stress and Increases β-Amyloid Secretion and Tau Phosphorylation in SHSY5Y Neuroblastoma Cells. . *J Neurochem.*, 2000; 74(1): 231-236.
97. *Health Hazards of the Human Environment*. Baskı. Geneva, Worl Health Organization 1972.
98. Yaðmur F, Hancı YH. arsenik. *sted*, 2002, 11: 250-251.
99. Vural N. *Toksikoloji*, Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi., 1996.
100. Hughes MF, Kenyon EM, Kitchin KT. Research approaches to address

uncertainties in the risk assessment of arsenic in drinking water. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007, 222: 399-404.

101. Aydın HH, Ersöz B. *Kadmiyum biyokimyası. Biyokimya Dergisi* 1999; 4(24):53-60.
102. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem*, 2000, 79: 241-244.
103. Berman E. *Toxic metals and their analyses, Heyden International Topiees in Seience Edited by Thomas LC, Chapter 25,121-145,1980.* Baskı.
104. Nielsen FH, Sauberlich HE. Evidence of a possible requirement for nickel by the chick. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1970, 134: 845-849.
105. Sunderman FW, Jr., Maenza RM. Comparisons of carcinogenicities of nickel compounds in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1976, 14: 319-330.
106. WHO. nickel. İçinde:*Air Quality Guidelines*, 2 Baskı. Copenhagen, Denmark, 2000, Regional Office for Europe, 1-14.
107. Zhang SQ, Chen GH, Lu WL, Zhang Q. Effects on the bones of vanadyl acetylacetonate by oral administration: a comparison study in diabetic rats. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25: 293-301.
108. *The Agilent 7700 Series ICP-MS Hardware Maintenance Manual*. Baskı.
109. Alimonti A, Bocca B, Lamazza A, Forte G, Rahimi S, Mattei D, Fiori E, Iacomino M, Schillaci A, De Masi E, Pino A. A study on metals content in patients with colorectal polyps. *J Toxicol Environ Health A*, 2008, 71: 342-347.
110. Cihan YB, Yildirim SO, Sofikerim M, Gocen E. Comparison of Trace Element Levels between Aged T1 Stage Bladder Cancer Patients and Normal Donors Using the Icp/Ms Method. *Turkish Journal of Geriatrics-Turk Geriatri Dergisi*, 2013, 16: 48-54.

111. Emsley CL, Gao S, Li Y, al. e. Trace element levels in drinking water and cognitive function among elderly. *Chinese. Am J Epidemiol*, 2000; , 151(9): : 913-920.

112. Songchitsomboon S, Komindr S, Komindr A, Kulapongse S, Puchaiwatananon O, Udomsubpayakul U. Serum copper and zinc levels in Thai patients with various diseases. *J Med Assoc Thai*, 1999, 82: 701-706.

113. Xing J, Xuejie T, Xiumei Z, Mingyong H, Yunxue Z. In vitro and in vivo anticancer effects of singly protonated dehydronorcantharidin silver coordination polymer in CT-26 murine colon carcinoma model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25: 4477-4480

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Ebubekir KARAOĞLU
Doğum tarihi:	01/01/1980
Doğum Yeri:	Erzurum
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Adres:	Atatürk Üniveristesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD
Tel:	
Faks:	
E-mail:	ebubekirkaraoglu@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Erzurum Fen Lisesi
Lisans:	Fatih Üniversitesi (Kimya)
Yüksek Lisans:	Fatih Üniversitesi (Kimya)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi (Tıp Fakültesi-Tıbbi Biyokimya)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce: KPDS/90	
Almanca:	
Rusça:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Türk Biyokimya Derneği, Kimyagerler Derneği	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Sinema, Satranç, Futbol	

EK 2. ETİK KURUK ONAY FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/62
Konu : Etik Kurul Kararı

09.04.2015

Sayın:Prof.Dr.Nuri BAKAN
Tbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 08.04.2015 tarih ve 3 nolu toplantısında, hazırlamış olduğunuz **"Türkiye'nin farklı iki ilinde yaşayan hastalardan alınan kolorektal polipler ve polip etrafındaki normal doku örneklerinde ağır metal doku düzeylerinin araştırılması ve karşılaştırılması"** isimli bilimsel çalışma protokolü ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Hülya AKSOY
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı