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

MESANE KANSERİ HASTALARINDA SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: İbrahim YILDIZ
DANIŞMAN: Prof. Dr. Halit DEMİR

VAN-2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Halit DEMİR danışmanlığında, Doç. Dr. İlhan GEÇİT'in ikinci danışmanlığında İbrahim YILDIZ tarafından hazırlanan **''MESANE KANSERİ HASTALARINDA SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ''** isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 30/12/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Halit DEMİR İmza:

Üye:Prof.Dr.İbrahim YÖRÜK İmza:

Üye:Yrd.Doç.Dr.H.Turan AKKOYUN İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./..../….. tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

……..……..

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

İmza

İbrahim YILDIZ

ÖZET

MESANE KANSERİ HASTALARINDA SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

YILDIZ, İbrahim
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halit DEMİR
Ocak 2015, 25sayfa

İz elementleri biyolojik yapıların temel bileşenleridir. Ama bunların biyolojik fonksiyon için gerekli olanından fazla konsantrasyonda olması toksik olabilir. Bu çalışmanın amacı bazı eser elementlerin mesane kanseri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Bu çalışmada mesane kanseri olan 35 hasta ve 34 sağlıklı gönüllü kontrol gruplarının, bir fırın atomik absorpsiyon spektrofotometre kullanılarak iz elementleri ölçüldü. Cd, Ni, ve Co serum düzeyleri ($p<0.05$) artmış, Mn ve Zn serum düzeyleri mesane kanseri olan hastalarda ($p<0.05$) düşmüştür.

Bu çalışmada eser elementlerin düzeyleri ve mesane kanseri oluşumu arasında bir ilişki görülmüştür. Cd, Ni ve Co seviyelerindeki artma, Zn ve Mn seviyelerindeki azalma mesane kanseri oluşumunda önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak böyle bir neden-sonuç ilişkisini tanımlayacak birkaç prospektif çalışmalara daha ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, İz elementler

ABSTRACT

SERUM TRACE ELEMENT LEVELS IN THE PATIENTS WITH BLADDER CANCER

YILDIZ, İbrahim
M. Sc., Thesis, Department of Chemistry
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Halit DEMİR
January 2015,25pages

Trace elements are essential components of biological structures, but they can be toxic at concentrations beyond those necessary for their biological functions. The purpose of this study is to investigate the effects on bladder cancer some trace elements.

In the present study, groups of 35 patients with bladder cancer and 34 healthy volunteer controls were measured for trace elements using a furnace atomic absorption spectrophotometer. Serum levels of Cd, Ni and Co were increased ($p<0.05$) and Mn and Zn were decreased ($p<0.05$) in patients with bladder cancer.

In the present study, a relationship was seen between the level of trace elements and the occurrence of bladder cancer, suggesting that an increase in the serum level of Cd, Ni, Co and a decrease in the levels of Zn and Mn might be important causes of bladder cancer occurrence; however, defining such a cause-and-effect relationship needs several prospective studies to be done, which seems necessary with regard to the high prevalence of this cancer.

Keywords: Bladder cancer, Trace elements

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve anlayış gördüğüm ve beni destekleyip motive eden danışman hocam Prof. Dr. Halit DEMİR ve ikinci danışmanım Doç. Dr. İlhan GEÇİT' e, derslerde ve çalışmalarımda büyük destek gördüğüm sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Adnan YILDIZ' a ve Doç. Dr. Servet KAVAK' a, manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve eşim Seda YILDIZ' a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Van – 2016

İbrahim YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT iii
ÖNSÖZ v
İÇİNDEKİLER vii
ÇİZELGELER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR……..xi
1.GİRİŞ 1
1.1. Mesane 1
1.2. Mesane kanseri 1
2.LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ 3
2.1. Ağır Metaller ve Mineral Elementler 3
2.2. Çinko (Zn) 3
2.3. Bakır (Cu) 4
2.4. Kurşun (Pb) 4
2.5. Mangan (Mn) 5
2.6. Kadmiyum (Cd) 6
2.7. Kobalt (Co) 6
2.8. Demir (Fe) 7
2.9. Nikel (Ni) 8
2.10. Ağır Metallerin Sağlık Üzerine Etkisi 8
3. METERYAL VE METOT 10
3.1. Kan Toplama 10
3.2. Mineral ve Ağır Metallerin Ölçülmesi 11
3.3. İstatistiksel Analizler 11
4. BULGULAR 12
5.TARTIŞMA 15
KAYNAKLAR 18
ÖZGEÇMİŞ 25

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 1 Mesane Kanserli Hasta ve Kontrol Gruplarda Bazı Mineral Maddelerin Düzeyleri……. 12

Çizelge 2Mesane Kanserli Hasta ve Kontrol Gruplarda Bazı Mineral Maddelerin Düzeyleri……...12

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	**Açıklama**
Cd	kadmiyum
Ni	nikel
Co	kobalt
Mn	mangan
Cu	bakır
Pb	kurşun
Fe	demir
Zn	çinko

Kısaltmalar	**Açıklama**
DNA	deoksiribonükleik asit
RNA	ribonükleik asit
Lt	litre
ML	mililitre

1.GİRİŞ

1.1. Mesane

Mesane göbek altındaki kasların arkasında, erkeklerde bağırsakların önünde kadınlarda rahmin altında yer alan bir organdır. Böbreklerden gelen idrarın biriktiği torbadır. Mesane iç yüzü düzgün bir mukoza (iç yüzünü döşeyen özel doku) ile kaplı, ince bir adale tabakasından oluşan balon gibi içi boş bir organdır. Karnın alt kısmında pubik kemiğinin hemen arkasında yer alır(Anonim, 2010).

Mesanenin fonksiyonu idrar depolamaktır. Böbrekler kandaki atılması gereken maddeleri ve suyu atmak üzere normalde günde 1,5-2 lt ye yakın idrar oluştururlar. Oluşan idrar böbreklerden mesaneye üreter denilen iki dar tüp ile taşınırlar. Mesane doldukça gerilir ve normalde yaklaşık 400-500 ml idrar depolar. Bu hacmin yarısına yaklaşılınca idrar yaparak mesaneyi boşaltma isteği duyulmaya başlanır. Kapasitesinin çok üstünde idrarı gerilerek depolama yeteneği vardır ancak bu durum ağrı oluşturur (WHO, 2012).

İdrar yapma olayı, sfinkter denen ve mesane tabanında dairesel yerleşen adale tarafından kontrol edilir ki bu sfinkter normalde idrar akımını durduran, idrar kaçmasını engelleyen bir yapıdır. Sfinkter, balonun ucundaki bir bağ gibi genelde kapalıdır, böylece idrar kaçırma engellenir. Sfinkteri gevşettiğimizde mesane çıkımı açılır ve aynı zamanda mesane duvarındaki adale kasılır ve idrarı dışarı iter. İdrarın tümü boşaldığında sfinkter yeniden kapanır ve mesane duvarındaki kas kasılması biter ve gevşer (WHO, 2012). Mesanedeki idrar vücut dışına üretra denilen küçük bir tüple atılır. Üretra erkekte penis içinde seyreder penise açılır, kadında daha kısadır ve vajenin hemen yukarısına açılır(WHO, 2012).

1.2. Mesane kanseri

Mesaneyi oluşturan hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasına mesane kanseri denir. Mesane kanseri idrar kesesinin içini döşeyen hücre tabakasından kaynak alır. Eğer bu hücre çoğalması yalnızca mesanenin yüzeysel katmanı ile sınırlıysa buna yüzeysel mesane kanseri denir. Eğer hücre çoğalması derinleşip kas ve yağ tabakasına da geçerse buna derin (invaziv) mesane kanseri denir.Mesane kanseri idrar yollarının en

sık görülen tümörüdür (Macvicar ve ark., 2000). Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık görülen kanser türü olarakdördüncü tümördür. Mesane kanserinin en sık risk faktörleri olarak endüstriyel kanserojen maddelere maruziyet, sigara, ve diyet şeklinde sıralanabilir (Wynder ve ark.,1977; Zeegers ve ark., 2004). Diğer ana etiyolojik etken ise Schistosoma haematobium parazitidir (Wynder ve ark., 1977).

Mesane kanseri en sık görülen ürolojik kanser olup ABD'de en sık görülen altıncı kanserdir. Yılda yaklaşık 46,400 yeni vaka ve 10.400 ölüm vakası görülmektedir (Silverberg ve ark.,1988). Mesane kanseri ile ilgili çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin başında radyasyon, schistosomal enfeksiyon, bazı aromatik aminler ve amidler gelmektedir (Morrison ve ark., 1982). Sakkarin (Hoover ve ark., 1980) ve kahve (Cole ve ark, 1987) nin mesane kanserinde rolü tam olarak belirlenememiştir. Bazı antioksidant ve vitamin gibi besinlerin alınması durumunda olası mesane kanserini engelleyebilir (Ames ve ark., 1987). Mesane kanserini önleyici faktörler olarak retinol (vitamin A), beta-karoten (alfa- provitamin A birleşimi) ve sentetik retinoidler gibi birleşiklerdir (Moon ve ark., 1986). Alfa-tokoferol (vitamin E) ve selenyumun antioksidan olarak işlev görüp çeşitli kanserleri önledikleri gösterilmiştir (Kathy ve ark., 1989).

2. LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ

2.1. Ağır Metaller ve Mineral Elementler

Metalik özellikler gösteren elementlerden oluşan, açık ve tam bir tanımlaması yapılmamış olan grupta bulunan elementlere verilen addır(John H. Duffus).

2.2. Çinko (Zn)

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 2–3 gr kadar bulunmaktadır.Çinko kanda, pankreasta, alyuvarlarda, karaciğerde, prostatta,bazı kaslarda ve kemiklerde bulunur.Ağır metallerin zararsız hale getirilmesinde çinkoya ihtiyaç vardır. Çinko protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asit sentezi, gen ekspresyonunda, embriyogeneziste ve üremede rol almaktadır (Adilay, 2006; Rostan ve ark., 2002).Çinko ayrıca karaciğer metabolizmasında rol almaktadır (Adilay, 2006; Saner, 2002). Besinler yoluyla alınan çinkonun büyük bir kısmı (% 70) dışkı yoluyla, bir kısmı ise ter ve idrar yoluyla atılmaktadır. Çinko ayrıca karaciğer metabolizmasında rol almaktadır (Adilay, 2006; Saner, 2002). Çinkonun vücuttaki en önemli fonksiyonu, vücudun genel gelişimini düzenlemek, sperm üretimini kolaylaştırmak, protein ve RNA sentezlerine müdahale etmektedir. Çinkonun eksikliğinde ise unutkanlık ve hareket kabiliyetinin düşmesi, tad ve koku alma duyularının zayıflamasına neden olmaktadır. Çinko eksikliğin ileriki evrelerinde ise kansızlığa, enfeksiyonlara, böbrek rahatsızlığına, kalp yetmezliğine, tümör oluşumuna ve sarılık gibi hastalıklara yol açabilir. Çinko fazlalığı da insanlarda iştahsızlığa ve damar rahatsızlıklarına neden olabilir(Seven, 2010; Emre, 2011).Çinkonun biyolojik olarak birçok önemi vardır. Bunlar arasında enzimler, membran ve karbonhidrat metabolizması, endokrin sistemler gibi etkileri ortaya konulmuştur (Perry, 1990). Çinko başlıca vücuttan böbrek, deri ve bağırsak yoluyla atılır. Normalin altındaki plazma çinko düzeyleri öldürücü tümörler, ateroskleroz karaciğer ve karaciğer hastalıklarıda postalkolik siroz, tüberküloz, cüzzam, tehlikeli anemi, kronik ve akut enfeksiyonları olan hastalarda belirlenmiştir (Bilici, 2005; Sandstead ve ark., 1970).Yapılan bir literatür çalışmasında mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve

sonrası Zn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Emre, 2011; Seven, 2010).

2.3. Bakır (Cu)

İnsan vücudunda yaklaşık olarak 100–150 gr kadar bakır bulunmaktadır. Bunun %90'ı kanda geri kalan % 10' u ise karaciğer ve beyindedir. Bakır, kanda hem alyuvarlarda hem de plazmaya dağılmıştır. Kanda demir ile beraber hemoglobinleri meydana getirirler. Bakır ayrıca kalp çalışmasını düzenler ve birçok enzimin fonksiyonlarını yerine getirmesini sağlar. Vücudun günlük Cu ihtiyacı 1,5–3 mg civarında değişmektedir. Besinlerdeki bakırın ancak %5'i vücut tarafından emilmekte olup, geri kalan % 95 i ise dışarıya atılmaktadır. Cu eksikliği anemi ve kemik yapısındaki bozukluklara yol açabilir (Emre, 2011; Seven, 2010).Vücuda bakır takviyesinin yapılması durumunda ise kırık kemiklerin kaynamasını hızlandırır.Vücudun bakır absorbsiyonu oldukça zor olmaktadır.

Yapılan bir literatür çalışmasında mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve sonrası Cu düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Emre, 2011; Seven, 2010).

2.4. Kurşun (Pb)

Toprakta ve havada bulunan kurşun kendiliğinden parçalanmamaktadır. Kurşun havada 10 gün kadar asılı kalabilir. Topraktaki kurşunun kaynağının çoğu ise havada bulunan kurşundan kaynaklanmaktadır. Kurşun toprak partiküllerine yapışmakta olup, asidik ve yumuşak olmadıkça yeraltındaki içme sularına karışmamaktadır. Kurşun, toprak ve suda uzun süre kalabilir (Odland ve ark., 1999). Sindirim yoluyla mideye giren kurşun bileşikleri sindirim sistemi iltihabına ve kronik kurşun zehirlenmelerine sebep olur. Buhar ve toz şeklindeki bileşikleri solunum yoluyla kolayca absorblanarak kana geçebilir. Dolaşımda kurşunun büyük bir oranı kırmızı kan hücrelerine (%80-90) ve az bir kısmında plazma proteinlerine bağlanır (WHO, 1993).Organizmaya alınan kurşun dalak, karaciğer, kemik iliği, kas, böbrekler ve deri gibi bazı doku ve organlarda birikir. Daha sonra biriktiği yerde serbest hale geçen kurşun molekülleri kalsiyum bağımlı olarak kemik dokusundan (kurşun fosfat) birikim yapar. Kurşunun biyolojik

ömrü 700-800 gün olması nedeniyle organizmada uzun süre kalabilen bir maddedir. Kurşun, Organizmada Pb koenzim-A inhibisyonu sonucu glisinin ile birleşmesini engelleyerek hemoglobin sentezini bozmaktadır. Kurşunun akut zehirlenmelerinde kusma, sindirim sitemi iltihabı, bulantı, ağızda metalik tat, karın ağrıları ve boğazda yanma şeklinde belirtiler gösterir. Akut zehirlenmelerden birkaç saat sonra dilde koyu renkli çizgiler, idrar azlığı, akut kalp dolaşım yetmezliği, kasılma nöbetleri ve koma görülebilmektedir.

Kronik kurşun zehirlenmelerinde; sinir-kas, mide-bağırsak, ve beyin hastalıkları, kan yapısında normal olmayan değişkenlikler ve böbrek bozuklukları olabilmektedir (Emre, 2011).Yapılan bir literatür çalışmasında mide, baş-boyun ve meme kanserlerinin Pb düzeyinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Seven, 2010; Emre, 2011).

2.5. Mangan (Mn)

Mangan (Manganez) bağ dokusunun oluşumu, karbonhidrat ve yağ metabolizması için gerekli bir elementtir(Baysal ve Criss, 2004; Emre, 2011). Aktivitesi için Zn ve Mn gerektiren süperoksit dismutaz enzim sistemi, hücreleri kimyasal ve radyasyonun meydana getirdiği karsinojenlerden korur (Baysal ve Criss, 2004; Emre, 2011). Aynı zamanda kan pıhtılaşması ve antioksidan gibi görevleride bulunmaktadır. Mangan, glikoz metabolizmasının anahtar enziminde önemli bir yardımcı faktördür. Azlığı erken doğumlara ve şeker hastalığına (diyabete) sebep olabilmektedir. Diyabetli hastalar normal insanlara göre yaklaşık yarısı kadar manganeze sahiptirler.Ayrıca manganez eksikliği kanda şekerin artmasına, kemik problemlerine, eklem ağrılarına, ve hafıza zayıflamasına sebep olmaktadır. Manganin kaynağı ise; Avakado, kuru bezelye, maden suları, ananas, fındık, yumurta, deniz sebzeleri, yeşil yapraklı sebzeler, tahıl taneleri, karahindiba çiçeği ve çaydır (Emre, 2011; Onat ve Emre, 1995). Manganez, iskelet gelişiminde, fetal gelişimde, laktasyonda, kinazlar, hidrolazlar, dekarboksilazlar ve transferazların aktivitelerinde, protein ve polisakkarit sentezinde, glikoliz transferaz aktivitesinde ve kolesterol sentezinde görev almaktadır. Manganez bütün dokulara yayılmış olup, ortalama 12-20 mg dır. Vücut için günlük gereksinimi ise 3-8 mg'dır. Kalsiyum, ferik asit, fosfor ve soya proteini manganezin emilimini azaltırlar. İlaç sektöründe, ağır maden işçilerinde ve seramik-cam sanayinde çalışanlarda kronik

manganez zehirlenmesi görülebilir. Ayrıca bu durumlarda şizofreni ve parkinson benzeri nörolojik gibi psikiyatrik septomlar görülmektedir (Emre, 2011; Keser, 2007). Türkiye de yapılan bir çalışmada mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde Mn düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (Seven, 2010).

2.6. Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum klorid, kadmiyum oksit, kadmiyum sülfat ve sülfit şekillerinde bulunabilen bir maddedir (Laskey ve ark., 1984). Havada bulunan kadmiyum partikülleritoprağa ve suya düşmeden uzun bir mesafe kat edebilir. Cd doğada Greenockit (CdS), Otavit ($CdCO_3$) ve kadmiyum oksit (CdO) olarak ve genellikle çinko, bakır ve kurşun madenleri ile beraber bulunur. Zehirli atıkların bulunduğu alanlarda herhangi bir taşma ve sızıntının olmasıyla toprağa ve suya karışabilmektedir. Uzun süreli maruziyetler sonucunda kadmiyum böbreklerde birikir ve böbreklerde çeşitli problemlere sebep olmaktadır. Ayrıca akciğerde hasarlarına ve kemiklerin kırılganlığının artmasına neden olmaktadır(Massony ve ark., 1995).Kadmiyum, vücutta çok uzun süre kalabilmekte ve düşük miktarlarda maruz kalınması durumunda bile yıllar içinde birikmeler meydana gelmektedir (Hew ve ark., 1993).

Hayvanlarda yapılan deneyler sonucunda kadmiyumun tansiyon yükselmesine, karaciğer hastalıklarına, kandaki demir düzeyinin düşmesine, sinir sistemi ve beyinde hastalıklara neden olduğu görülmüştür (Massony ve ark., 1995). Kadmiyum bileşikleri kanserojen olması beklenen maddeler grubunda yer almaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde kadmiyumun akciğer kanserine sebep olduğu saptanmıştır (Bilici, 2005; Alsberg ve Schwartze, 1919).Yapılan bir literatür çalışmasında mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve sonrası Cd düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Emre, 2011; Seven, 2010).

2.7. Kobalt (Co)

Kobalt tuzlarının deri yoluyla teması ve havadaki toz partiküllerinin solunmasıyla kobalt zehirlenmesi gerçekleşir. Kobaltın toz partiküllerinin solunum yoluyla alınması durumunda akciğerde çözünerek idrara ve kana karışır. Suda çözünmeyen kobaltoksitin (Co_3O_4) solunum yolu ile alınması durumunda vücut

tarafından hemen emilmektedir. Vücuda alınan kobaltoksit (Co_3O_4) hücrelerde bir kaç gün içerisinde çözünerek kana karışmaktadır. Suda çözünebilen kobalt bileşikleri ağız yolu ile vücuda alındığında % 15' lık kobalt; kan, karaciğer, akciğer, böbrek, testisler ve bağırsaklarda toplanırken, % 75' i ise dışarıya atılmaktadır (Emre, 2011).Kobalt tozuna uzun süre maruz kalınması durumunda, kronik bronşite ve alerjik tepkilere neden olmaktadır. Ancak kobalttan kaynaklanan deri tahrişi ve diğer deri hastalıklarına nadir karşılaşılmaktadır. Organizma için günlük besin ihtiyacımızın çok küçük bir miktarını teşkil eden kobalt, kırmızı kan hücreleri üretiminin ve sinir düzenlenmesinde kullanılan B12 vitaminin bileşenidir. Kobalt,kırmızı kan hücrelerinde, dalakta, karaciğerde, böbrek ve pankreasta depolanmaktadır (Kendrick ve ark., 1992). Yapılan bir çalışmada mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve sonrası Co düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Seven, 2010).

2.8. Demir (Fe)

Demir, hayvansal gıdalar arasında kırmızı sakatatta bol miktarda bulunmaktadır. Ayrıca kırmızı et, yumurta, tavuk, balık ve kabuklu deniz mahsulleri demirin bol bulunduğu gıdalar arasındadır. Bitkilerden ise darı, buğday, yulafın taneli halleri demir yönünde oldukça zengin durumdadırlar (Puntarulo, 2005; Bülbül, 2004; Uysal, 1999).

Kahve, çay, soya bazlı yiyecekler, asit önleyiciler ve tetrasiklinler gibi bazı yiyecek ve içecekler demirin emilimini engellemektedirler. Ayrıca aşırı miktarlarda kalsiyum, çinko ve manganez de demir emilimini zorlaştırmaktadır. Demirin vücuda fazla alınması ise fosforun emilimini engellemesi ve bağışıklık sistemini bozması nedeniyle kanser, siroz veya kalp krizi gibi hastalıkların riskini arttırabilmektedir. Demirin fazla alınmasıyla ishal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, mide krampları ve düşük nabız atması gibi zehirlenme belirtileri göstermektedir(Onat ve Emre, 1995).

İnsan vücudunda yaklaşık 4 gr demir bulunmakta olup, bunun yaklaşık % 65'i 25 trilyon alyuvarın içinde bulunan hemoglobindedir. Ayrıca demir, kalp kası ve iskelet kaslarında bulunan miyoglobinde de bulunmaktadır(Puntarulo, 2005; Bülbül, 2004; Uysal, 1999). Demir, hücre çoğalması ve büyümedeki rolleri nedeniyle eksikliğinin olması durumunda büyüme geriliği ve yetişkin insanlarda fiziki yeterliliklerin düşmesine neden olmaktadır (Puntarulo, 2005; Bülbül, 2004; Uysal, 1999).Yapılan bir

çalışmada mide, baş-boyun ve meme kanserlerinde radyoterapi öncesi ve sonrası Fe düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık saptanmıştır (Seven, 2010).

2.9.Nikel (Ni)

Nikel,çevrede çok düşük seviyede bulunan bir elementtir. Nikel birçok farklı uygulamalar için kullanılır. En yaygın olarak paslanmaz çelik metal malzemelerin içeriğinde kullanılır.Gıda maddeleri küçük miktarda nikel içerir. Kirli topraklardan elde edilen sebzelerin yüksek miktarda tüketilmesiyle nikel miktarı artar. Nikel' e solunum yoluyla,içme suyuyla ve sigara içimiyle maruz kalınır. Nikelin fazla miktarda alınımı akciğer,burun ve prostat kanseri riskini yükseltir (Anonim, 2008).Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma sistemi ile ilgili olarak; solunum borusu irritasyonu, tahribatı, immunolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir. Deri absorbsiyonu sonucunda allerjik deri hastalıkları ortaya çıkar. Havada bulunan nikele uzun süreli maruziyetin insan sağlığına etkileri hakkında güvenilir kanıtlar tespit edilememişsede; nikel işinde çalışanlarda astım gibi olumsuz sağlık etkilerinin yanı sıra, burun ve gırtlak kanserlerine neden olduğu kanıtlanmıştır. Kanserojen etkisi nedeni ile güvenilirlik limitinin belirtilmesi mümkün değildir.Yapılan bir çalışmada akciğer kanserli 20 hastanın kan plazmasıyla yapılan ölçümler sonucunda radyoterapi öncesinde Ni elementinin miktarı kontrol grubuna göre de azaldığı tesbit edilmiştir(Çavuşoğlu ve ark., 2008).

2.10. Ağır Metallerin Sağlık Üzerine Etkisi:

Havada bulunan partiküllerin% 0.01-3'ünü sağlık yönünden toksik etkiler gösteren eser elementler meydana getirir. Bunların sağlık yönünden önemi insan dokularında birikime uğramalarından ve muhtemel sinerjik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Havadan solunum yolu ile alınan partiküllere ek olarak, yenilen yiyecekler, içilen su aracılığı ile de önemli miktarda metalik partikül maddeler vücuda alınmaktadır. Atmosfer kirliliğinin bir bölümünü oluşturan metaller; fosil yakıtların yanması, endüstriyel işlemler, metal içerikli ürünlerin insineratörlerde yakılması sonucunda ortama yayılırlar. İnsan sağlığını geniş çapta olumsuz yönde etkileyen

metaller arasında atmosferde yaygın olarak bulunan; Kurşun, Kadmiyum, Nikel, Civa metalleri önem taşımaktadır. Diğer metallerin bir kısmı insan yaşamında temel yönden önem taşır, diğer bir kısmının konsantrasyonuinsan sağlığını tehdit edecek boyutta olmadığından önem göstermez. Belirli limitlerin dışında bulunabilecek her türlü metal, insan sağlığı üzerinde toksik etki gösterir (Anonim, 2008).

3.METERYAL VE METOD

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine başvuran Mesane kanseri teşhisi konulan 35 hasta ve 34 gönüllü den alınan kan örneklerinden bazı iz element düzeyleri ölçüldü.Otuz-beş (ortalama 64.24 ± 2.4 yaş) mesane kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar sigara içmeyen, ilaç veya alkol kullanmayan, antioksidan tedavi kullanmayan ve herhangi bir metabolik hastalığı olmayan kişilerden seçildi. Hiçbir hastada mesane kanseri dışında başka bir hastalık veya kanser yoktu. Tüm hastalar yeni tanı almış ve öncesinde kemoterapi almamış kişilerden seçildi.

Kontrol grubu 34 sağlıklı bireylerden (ortalama 62.8 ± 4.6 yaş) sigara içmeyen, herhangi hastalığı olmayan, ilaç ve alkol kullanmayan kişilerden seçildi.

Hasta ve kontrol grubu benzer sosyoekonomik konuma sahiplerdi. Tümör evrelendirmesinde, 28 hastada invasif olmayan tümör (Ta-T1) ve 7 hastada ise invasif tümör (T2-T4) tesbit edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: 1) 21 hasta G1 (iyi diferansiye), 2) 9 hasta G2 (orta), 3) 5 hasta G3 (kötü diferansiye) grupta idiler. Yüzeysel ürotelyal papiller tümör Dünya Sağlık Teşkilatı'nın 2004 sınıflandırma sistemine göre düşük ve yüksek grade papiller neoplaziler olarak sınıflandırıldı. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Daha sonra Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Ayrıca tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onay alındı.

3.1.Kan Toplama

On iki saat açlık periyodunu takiben sabahleyin kan örnekleri alındı ve hemen 4°C de buzda depolandı. Serum hücrelerden 10 dakikalık 3000 rpm santrifuj ile ayrıldı. İz elementlerinin ölçüleceği serumlar −20°C kullanılana kadar depo edildi.

3.2.Mineral ve Ağır Metallerin Ölçülmesi

2.0 ml'lik HNO_3/H_2O_2 (2:1) karışımı 0.7 ml'lik serum örneğine eklendi. Sonrasında bu karışım 70˚C su banyosunda 30 dakika bekletilip ara ara karıştırıldı. Daha sonra 1 ml'lik aynı asit karışımından eklendi ve teflona aktarılıp mikrodalga fırına konuldu. Sonrasında 0.5 ml aynı karışımdan eklenip 3 dakika süreyle bekletildi. Beş dakika soğutulduktan sonra 0.1 mol/L HNO_3 solüsyonundan 2ml eklendi ve deney tüpüne aktarıldı. Santrifujleme işleminden sonra Mn, Cd, Cu, Pb, Fe Ni, Co ve Zn seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı. Elementler Atomic Absorption Spectrophotometer ölçümleri ile UNICAM-929 spectrophotometer (Unicam Ltd, York Street, Cambridge, UK) kullanılarak ölçüldü. (Geçit ve ark., 2011).

3.3.İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistikler median, mean, standard sapma, minimum ve maximum değerlerle belirlendi. Mann-Whitney-U test grupların karşılaştırılmasında kullanıldı. Bu çalışma da, gruplar arasındaki %5 seviyelik fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS istatistiksel paket program (Ver.13) kullanılarak hesaplandı.

4.BULGULAR

Çizelge1. Mesane Kanserli Hasta ve Kontrol Gruplarda Bazı Mineral Maddelerin Düzeyleri (n=34/35)

	Elementler		Kontrol			Hastalar					
	Median	Mean	S.Dev.	Min.	Max.	Median	Mean	S.Dev.	Min.	Max	p
Mn	0.0539	0.0750	0.0492	0.0380	0.1771	0.0481	0.0475*	0.0158	0.0226	0.0858	0.027
Cd	0.0330	0.0229	0.0153	0.0032	0.0374	0.0349	0.0322*	0.0089	0.0040	0.0407	0.049
Cu	0.6100	0.6525	0.0155	0.4356	0.8558	0.6478	0.7089	0.1875	0.3449	1.0852	0.433
Pb	0.0319	0.0281	0.0248	0.0022	0.0721	0.0473	0.1322	0.2617	0.0000	0.8933	0.249
Fe	1.2254	1.1939	0.5367	0.5071	2.3843	1.1344	1.0911	0.4041	1.4092	1.7567	0.572
Ni	0.2333	0.2746	0.1213	0.1222	0.5319	0.5387	0.5552*	0.0870	0.4109	0.7112	0.001
Co	0.0088	0.9566	0.0207	0.0023	0.0479	0.0360	0.0455*	0.0257	0.0182	0.0978	0.025
Zn	0.7117	0.0223	0.3886	0.611 1	1.6378	0.6691	0.6157*	0.3263	0.1436	1.6533	0.021

Sonuçlar mean ± standard deviation (SD) olarak belirtildi. * ile gösterilenler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplardır (P <0 .05)

Çizelge2. Mesane Kanserli Hasta ve Kontrol Gruplarda Bazı Mineral Maddelerin Düzeyleri (n=34/35)

	Elementler		Kontrol			Hastalar					
	Median	Mean	S.Dev.	Min.	Max.	Median	Mean	S.Dev.	Min.	Max	p
Mn(µg/dI)		0.0750	±0.0492				0.0475*	±0.0158			0.027
Cd(µg/dI)		0.0229	±0.0153				0.0322*	±0.0089			0.049
Cu(µg/dI)		0.6525	±0.0155				0.7089	±0.1875			0.433
Pb(µg/dI)		0.0281	±0.0248				0.1322	±0.2617			0.249
Fe(µg/dI)		1.1939	±0.5367				1.0911	±0.4041			0.572
Ni (µg/dI)		0.2746	±0.1213				0.5552*	±0.0870			0.001
Co(µg/dI)		0.9566	±0.0207				0.0455*	±0.0257			0.025
Zn(µg/dI)		0.0223	±0.3886				0.6157*	±0.3263			0.021

Sonuçlar mean ± standard deviation (SD) olarak belirtildi. * ile gösterilenler iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan gruplardır (P <0.05)

Mn düzeyi kontrol grubunda düzey 0.0750±0.0492 iken hasta grubunda 0.0475±0.0158 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).Mn düzeyi mesane kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Çeşitli enzimlerin aktivesinde ve antioksidan dafans mekanizmasında rol oynayan Mn'nin düşük olması organların kanserojenlere karşı duyarlı hale getirir. Mn'de ki bu düşüklük mesane kanserli hastalarda oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına neden olabilir.

Zn düzeyi kontrol grubundadüzey0.0223±0.3886 ikenhasta grubunda 0.6157±0.3263 olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).Zn düzeyi mesane kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Anti-kanserojen bir role, çeşitli gen transkript ve serbest radikallerin zararlarından hücrelerin korunmasında görev yapan Zn' nin düşüklüğü organların kanserojenlere karşı duyarlı hale getirebilir.

Cd düzeyi kontrol grubunda düzey 0.0229±0.0153 iken hasta grubunda 0.0322±0.0089 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

Cu düzeyi kontrol grubunda düzey 0.6525±0.0155iken hasta grubunda 0.7089±0.1875 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($P > 0.05$).

Pb düzeyi kontrol grubunda düzey 0.0281±0.024 iken hasta grubunda 1.0911±0.4041 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Fe düzeyi kontrol grubunda düzey 1.1939±0.5367 iken hasta grubunda 1.0911±0.4041olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($P > 0.05$).

Ni düzeyi kontrol grubunda düzeyi 0.2746±0.1213 iken hasta grubunda 0.5552±0.0870 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

Co düzeyi kontrol grubunda düzey 0.9566±0.0207 iken hasta grubunda 0.0455±0.0257 olarak saptandı ve ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

Bu bulgulara göre Cu, Pb ve Fe düzeyleri mesane kanserli hastalar kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmadı.Cd, Pb, Ni ve Co düzeyleri mesane kanserli hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Yükselmiş karsinojen element seviyeleri mesane kanseri ve fizyolojik hastalıklarla ilişkili olabilir. Mesane kanseri ile iz elementleri arasında ilişki olabileceği bu çalışmada görülmüştür.

5.TARTIŞMA

İz elementleri biyolojik yapıların parçalarıdır, fakat bu elementlerin kanser gelişiminde ve inhibasyonundaki rolü çokkomplekstir. İz elementlerin konsantrasyonlarıartması durumunda insan sağlığına olan etkileri hakkında çeşitli şüpheler vardır. Literatürde konu ile ilgili sonuçlar farklılık göstermektedir (Piccinini ve ark., 1996; Zowczak ve ark., 2001).

Çalışmamızda, Mn ve Zn düzeyleri mesane kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiştir. Mn çeşitli enzimlerin aktivitesi için gerekli olan bir iz elementi olup antioksidan defans mekanizmasında ve SOD enziminde kilit rol oynar (Johnson ve ark., 2001). Dolayısıyla, düşük serum Mn seviyesi antioksidan aktiviteyi bozacağı için organların kanserojenlere karşı duyarlı hale gelmesine sebep olur. Bizim bulgularımız Mazdak ve ark çalışmasındaki bulgularla uyumluluk göstermektedir (Mazdak ve ark., 2010). Yapılan bu tez çalışmasına göre, bir iz elementi olan Mn'daki düşüklük oksidasyon durumunu etkileyeceği için mesane kanserli hastalarda oksidan/antioksidan dengesinin bozulmasına sebep olabilir.

Çinko anti-kanserojen bir role sahip olup, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve ribozom yapısındaki stabiliteyi arttırır. DNA diziliminde ve gen transkripsiyonunda görev yapan çeşitli transkript faktörlerin ve proteinlerin fonksiyonunda ve serbest radikallerin zararlarından hücrelerin korunmasında önemli görev yapar (Wu ve ark., 2004). Düşük çinko konsantrasyonu over ve servikal kanserli hastalarda tespit edilmiştir (Cunzhi ve ark., 2003; Yaman ve ark., 2007). Çinko seviyesiyle over kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya konan çalışmalar mevcuttur. Bunun yanısıra normal yada yükselmiş çinko seviyesi primer karaciğer kanserinde de tespit edilmiştir, bazı çalışmalarda ise çinko seviyesi düşük tespit edilmiştir. Mevcut bulgularhepatosiroz vakalarının primer karaciğer kanserine dönüşümünün tespitinde faydalı olabilir (Karlinskiĭ ve ark., 1985). Yapılan bu tez çalışmasında mesane kanserli hastalar kontrol grubuna göre çinko seviyesi düşük olarak bulunmuştur, bu bulgular Mazdak ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur (Mazdak ve ark., 2010).

Yine yapılan bu tez çalışmasında serum Cd, Ni, ve Co seviyeleri mesane kanserli hastalar kontrol gruplu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Yükselmiş karsinojen element seviyeleri insanda çeşitli fizyolojik hastalıklarla ilişkili olabilir.

Cd' nin memelilerde mutajen olduğu (Snow ve ark, 1997; Hayes ve ark, 2007) ve yükselmiş Cd seviyesi prostat, böbrek ve akciğer kanserleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Drasch ve ark., 2005). Bunun yanı sıra Cd metali ve çeşitli Cd birleşiklerinin injeksiyonun lokal olarak sarkomaya (WHO, 2010) ve sistemik olarak ise intersitisyal hücre testiküler tümörlere (WHO, 2000) sebep olabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Kellen ve ark. tıpkı çalışmamızda olduğu gibi serum Cd seviyesi mesane kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Kellen ve ark, 2007). Artmış Cd'na maruz kalan kişilerde mesane kanseri riski artabilir.

Ni ayrı bir mutajen (Snow ve ark, 1992) olup akciğer ve nazal kanserlerle ilişkilidir (Hayes ve ark., 2007). Yine diğer metallerden Co ise akciğer kanseri ile ilişkilidir (Schnorr ve ark., 1995). Bu metallerin antitümör aktiviteleri hücre kültürlerinde, hayvan modellerinde ve insan çalışmalarında araştırılmıştır(Tandon ve ark, 2005). Co doğada yaygın olarak bulunan bir elementtir. İnhalasyonla ortaya çıkan kronik Co mazuriyeti solunum yolları ile ilgili olarak, solumun yolları tahrişi, hırıltı, astım, zatüre ve fibrozis gibi etkiler yapabilmektedir. Bunun yanında kalp, karaciğer, böbrek ve konjonktiva gibi organlara da zarar verebilmektedir (Calabrese ve ark., 1991). Bazı hayvan çalışmalarında, Co'nun miyokardiumda birikimi sonucu miyositolize sebep olduğu, ayrıca farelerde sperm üretimine ve üremeye zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Anderson ve ark., 1992). Prostat kanserinde yüksek serum Ni ve Co konsantrasyonları olduğu gösterilmiştir (Ozmen ve ark., 2006).Bu çalışmada, serum Cu, Pb ve Fe seviyeleri mesane kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır. Bununla beraber Mazdak ve arkadaşları serum Cu seviyesini mesane kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (Mazdak ve ark., 2010).

Cu temel bir besin olup, hemoglobin, myelin, kolajen, ve melanin oluşumda önemli bir rol oynar (Sayır ve ark, 2011). Yeterli Cu alımı normal bir immün fonksiyon için gereklidir (Gecit ve ark., 2011; Sayır ve ark., 2011). Cu eksikliği çeşitli fizyolojik fonksiyonlarını yani immün savunma sistemini etkileyebilir (Stabel ve ark., 1993). Cu eksikliği olan hayvanlarda ek olarak demir eksikliği ve azalmış seruloplazmin aktivitesi tespit edilmiştir (Andersen ve ark., 2007).

Erken dönemde inorganik civaya maruz kalınması testiküler teratoma, renal ve mesane preneoplazilerine sebep olabilir (Erik ve ark., 2010). Demir temel bir iz

elementi olup normal hücre fonksiyonunda hayati bir role sahiptir. Demir eksikliği ya da fazlalığı farklı hastalıklarla ilgilidir (Dayani ve ark., 2004). Çalışmamızda, serum demir düzeyi mesane kanserli hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat bizim bulgularımızın aksine bazı çalışmalarda demir düzeyi akciğer kanserinde, hepatosellüler karsinomada ve kolorektal kanserlerde yüksek bulunmuştur (Tsunehiro ve ark., 2003). Dayani ve ark. fazla demir yükünün direkt etki ile hidroksil peroksit ve süperoksitlerden serbest hidroksi radikallerinin oluşumunu arttırdığı (Fenton and Haber–Weiss reaksiyonlari ile) ve bu şekilde kanser oluşumunu artırabileceğini ileri sürmüştür (Dayani ve ark., 2004). Bununla beraber, İlker ve ark invasif mesane kanserlerinde serum demir seviyesinin normal ve invazif olmayan türlere göre daha düşük seviyede olduğunu tespit etmiştir (Ilker ve ark., 2003). Kronik kan kaybı ve kronik hematüriye bağlı gelişen anemi mesane kanserli hastalardaki düşük demir seviyesinin nedeni olabilir (Olinski ve ark., 2003).

Mesane kanseri ile iz elementleri arasında bir ilişki olabileceği bu çalışmamızda gösterilmiştir. Yüksek Cd, Ni ve Co seviyeleri mesane kanserinin oluşumunda rol oynayabilir. Sonuç olarak, serum Mn ve Zn seviyelerindeki değişim ile mesane kanseri arasındaki ilişkiye yönelik prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Bunun yanında farklı evrelerdeki mesane kanseri ile iz elementleri seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı yönünde daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Adilay, U., 2006. ***Glioblastoma Multiforme ve Benign Meningiom Olgularında Tümör Dokusunda Ölçülen Çinko, Demir ve Kadmiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması***(uzmanlık tezi) Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. (Basılmamış).

Alsberg, C. L., E. W., Schwartze. "Pharmacological action of cadmium***." J Pharmacol Exp Ther* 13:** 1919.

Ames, BN., Magaw, R., Gold, LS., 1987. Ranking possible carcinogenic hazards. ***Science***, **236:** 271-280.

Andersen, HS., Gambling, L., Holtrop, G., McArdle, HJ., 2007.Effect of dietary copper deficiency on iron metabolism in the pregnant rat. ***British J Nutr***, **97:** 239-246

Anderson, MB., Pedigo, NG., Katz, RP., George, WJ., 1992. Histopathology of testes from mice chronically treated with cobalt. ***Reproductive toxicology***, **6:**41-50.

Anonim, 2008**.** ***http://www.msxlabs.org/forum/saglikli-yasam***. Ağır metallerin-sağlıküzerine etkileri.Sayfa;1-4.

Anonim, 2010 ***http:/www.cancer.gov/cancertopics /wyntk/bladder/allpages***.Sayfa;17.

Bilici, M., 2005. ***Van Yöresi Sanayi Sitesinde Çalışan İşçilerin Kan Serumlarında Bazı Elementler (Çinko, Krom, Kurşun, ve Kadmiyum) ile Bazı Karaciğer Enzimleri (ALT ve AST) Seviyesinin Tayini*** (yüksek lisans tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van (Basılmamış).

Bülbül, S. H., 2004. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi, ***Sürekli Tıp EğitimiDergisi***, **12:** 246.

Calabrese, EJ., Kenyon, EM., 1991. ***Air Toxics and Risk Assessment***. Lewis Publishers

Chelsea, MI., Cole, P., 1971. Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. ***Lancet***, **I:**1335-1337.

Cunzhi, H., Jiexian, J., Xianwen, Z., et al 2003. Serum and tissue levels of six trace elements and copper/ zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma. ***Biol Trace Elem Res***, **94:** 113-122.

Çavuşoğlu, K., Arıca, ŞK., Kurtman, C., 2008. Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi.***Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi***.**22(4):**211-222.

Dayani, PN., Bishop, MC., Black, K., Zeltzer, PM., 2004. Desferoxamine (DFO)-mediated iron chelation: rationale for a novel approach to therapy for brain cancer. ***J Neurooncol***, **67:** 367–377.

Drasch, G., Schopfer, J., Schrauzer, GN., 2005. Selenium/Cadmium rations in human prostrates. Indicators for prostate cancer risk of smokers and non-smokers and relevance to the cancer protective effects of selenium. ***Biol Trace ElemRes***, **103:** 103–107.

Emre, Ö., 2011. ***Kolon Kanserli Hastalarda Kemoterapi Öncesi ve Sonrası Bazı İz Element, Mineral Madde ve Ağır Metallerin (Cr, Al, Se, Pb, Cd, Mn, Cu, Mg, Zn, Co Ve Ca) Saptanması***(Yüksek Lisans Tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi,Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van. (Basılmamış).

Geçit, I., Kavak, S., Meral, I., Pirinççi, N., Güneş, M., Demir, H., Cengiz, N., Ceylan, M., 2011. Effects of shock waves on oxidative stress, antioxidant enzyme and element levels in kidney of rats. ***Biol Trace ElemRes***, **144:** 1069-1076.

Hayes, RB., 1997. The carcinogenicity of metals in humans. ***Cancer Causes Control***, **8:**371–385.

Helzlsouer, KJ., Comstock, GW., Morris, JS., 1989. Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer. ***Cancer Res***, **49:** 6144-6148.

Hew, K.W., Ericson W. Aond Welsh, M.J., 1993. A single Low cadmium dose caunes failure of spermation in the rat. ***Toxicology and Applied Pharmacology,*****121:**15-21.

Hoekstra, WG., Suttie, JW., Ganther, HG., Mentz, W., 1974. ***Trace Elements Metabolism in Animals***, vol 2. University Park Press, Baltimore, 61.

Hoover, R., Stasser, PH., 1980. Artificial sweeteners and human bladder cancer. ***Lancet***, **19:** 837-840.

Ilker, A., Akçay, T., Çakatay, U., et al 2003. Relation between bladder cancer and protein oxidation. ***Int Urol Nephrol***, **35:** 345–350.

Johnson, S., 2001. The possible crucial role of iron accumulation combined with low tryptophan, zinc and manganese incarcinogenesis. ***Med hypothesis***, **57:** 539-643.

John, H., Duffus Heavy metals a meaningless term? (IUPAC Technical Report)***Pureand Applied Chemistry***, 2002, **74:** 793-807

Karlinskii, VM., Bogomolova, GG., 1985 Change in zinc metabolism in malignant neoplasms. ***Vopr Onkol***, **31:** 25-29

Kellen, E., Hond, E., Buntinx, F., 2007. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. ***Cancer Detect Prev***, **31:**77-82.

Kendrick, M. J., May, M. T., Plishka, M. J. Robinson, K.D., 1992. ***Metals in Biological Systems.Ellis Horwood***, New York and London, pp. 179.

Keser, M., 2007. ***Aterosklerotik Plakalarda Ağır Metal Oranlar ile e-NOS ve İL-6 Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki,*** Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. (Basılmamış).

Kumar, SV., Kumar, AT., Sureshwer, SP., Chandra, PM., Ravindra, NM., 2003. Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. ***J SurgOncol***, **84:** 31–35.

Li, Y., Xue, Q., Chen, L., et al 2004. Research on relationships of gastric cancer with serum trace elements, Helicobacter pylori and COX-2 in gastric tissue. ***Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi***, **21:** 107–110.

Macvicar, AD., 2000. Bladder cancer staging. ***BJU Int***, **86:** 11–22.

Massony, P., Toman, R., Walent, M., Cupka, P., 1995. Evalvation of selected parameters of a metabolic profile and levels of cadmium in organs of rabbits after on experimental administratio. ***Acta Physicologyca Hungarica***, **83:** 267-273.

Mazdak, H., Yazdekhasti, F., Movahedian, A., Mirkheshti, N., Shafieian, M.,2010. The comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group. ***Int Urol Nephrol***, **42:** 89–93

Moon, RC., Mehta, RG., 1986. Anticarcinogenic effects of retinoids in animals. Adv Exp ***Med Biol*, 206:** 399-411.

Morrison, AS., Cole, P., 1982. Urinary tract. In: Schottenfeld and Fraumeni (eds.), ***Cancer Epidemiology and Prevention,*** 925-37.

Odland, J., Nieboer, E., Romanova, N., Thomassen, Y., Lund, E., 1999. Blood lead and cadmium among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. ***Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 78**: 852-860.

Olinski, R., Gackowski, D., Rozalski, R., Foksinski, M., Bialkowski, K., 2003. Oxidativ DNA damage in cancer patients: a cause or a consequence of the disease development? ***Mutat Res***, **531:** 177-190.

Onat, T,. Emerk, K,. 1995. ***TemelBiyokimya.*** Saray Medikal Yayıncılık**.** İzmir, Türkiye, 803- 811.

Ozmen, H., Erulas, AF., Karatas, F., Cukurovali, A., Yalcin, O., 2006. Comparison of the concentration of trace metals (Ni, Zn, Co, Cu and Se), Fe, vitamins A, C and E, and lipid peroxidation in patients with prostate. ***Clin Chem Lab Med***, **44**: 175–179.

Perry, D. F., 1990. Flame Atomic Absorption Spectrometric Determination of Serum Zinc: Collaborative Study***, Journalof Association of Offical Analytical Chemistry,* 73**: 9-21.

Piccinini, L., Borella, P., Bargellini, A., Medici, CI., Zoboli, A., 1996. A case- control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. ***Biol Trace Element Res***, **51:** 23-30.

Puntarulo, S., 2005. Iron, oxidative stress and human health, ***Molecular Aspects of Medicine***, **26:** 299-312.

Rostan, EF., Debuys, HV., Madey, DL., 2002. Evidence supporting zinc as animportant antioxidant for skin. ***Int J of Dermatol*4:**606-611.

Saner, G., 2002.***Mikroelementler (Çinko).*** Neyzi, O., Ertuğrul, T., *Pediatri:* Cilt 1,3.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri,174-75. İstanbul.

Sayır, F., Kavak, S., Meral, İ., et al 2011. Effects of crush and axotomy on oxidative stress and some trace element levels in phrenic nerve of rats. ***Brain Research Bulletin.***

Schnorr, TM., Steenland, K., Thun, MJ., Rinsky, RA., 1995. Mortality in a cohort of antimony smelter workers. ***Am J Ind Med***, **27:** 759–70.

Seven, G., 2010. ***Meme, Baş boyun ve Mide Kanserli Hastalarda Radyoterapi Öncesi ve Sonrası İz Elementler ve Ağır Metal Düzeylerinin (Zn, Cu, Pb, Cd, Mn, Mg ve Co) ve Bazı Biyokimyasal (katalaz ve karbonik anhidraz) Parametrelerin İncelenmesi***, (Yüksek Lisans Tezi), Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Van. (Basılmamış).

Silverberg, BS., Lubera, BBA., 1988. Cancer statistics. ***J Cancer Pract***, 38, 5-22.

Snow, ET., 1992. Metal carcinogenesis: mechanistic implications. ***Pharmacol Ther***, **53:**31-65

Spartz, L., Bloom, AD., 1992. ***Biological Consequences of Oxidative Stress: İmplications For Cardiovascular Disease and Carcinogenesis.*** Oxford University Press, New York, pp 138–61. 10

Stabel, JR., Spears, JW., Brown, TT., 1993. Effect of copper deficiency on tissue, blood characteristics and immune function of calves challenged with infectious bovine rhinotracheitis virus and ***Pasteurella hemolytica. J Anim Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 12, 2011*** **3413** ***Serum Some Trace Element Levels in Patients with Bladder Cancer Sci***, **71:** 1247-55.

Tandon, WR., Sharma, S., Mahajan, A., Bardi, GH., 2005. Oxidative Stress : A Novel Strategy in Cancer Treatment. Jk ***Science***7(1).

Tokar, EJ., Diwan, BA., Waalkes, MP., 2010. Early life inorganic lead exposure induces testicular teratoma and renal and urinary bladder preneoplasia in adult metallothionein-knockout mice but not in wild type mice. ***Toxicology,*****276:** 5-10.

Tsunehiro, O., Toshihiro, K., Koji, M., 2003. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. ***AnticancerRes***, **23:** 605–61.

Uysal, Z., 1999. Demir Metabolizmasında, Demir Eksikliğinde ve Demir Fazlalığında Yenilikler. ***Ankara Üniversitesi Tıp Mecmuası***, **52:** 157-164.

WHO., 1993**.** ***Lead Envorimental Aspects Envorimental Hyealth Criteria*** *85*, Cenova.

World Health Organızatıon IARC. 1993**.** ***IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Man: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry.*** Working Group views and expert opinions. IARC Press, Lyon.

World Health Organızatıon Regional Office for Europe 2000.***Air Quality Guidelines***, 2nd edn. ***World Health Organization***, Copenhagen, Denmark.

Wu, T., Sempos, CT., Freudenheim, JL., Muti, P., Smit, E., 2004. Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. ***Ann Epidemiol*** , **14:** 195-201.

Wynder, EL., Goldsmith, R., 1977. The epidemiology of bladder cancer: a second look. ***Cancer***, **40:** 1246-1268.

Yaman, M., Kaya, G., Simsek, M., 2007. Comparision of trace elements concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. ***Int JGynecol Cancer***, **17:** 220-228.

Yelinova, V., Glazachev, Y., Khramtsov, V., et al 1996. Studies of human and rat blood under oxidative stress: changes in plasma thiol level, antioxidant enzyme activity, protein carbonyl content, and fluidity of erythrocyte membrane. ***Biochem Biophys Res Commun***, **221:** 300-303.

Zeegers, MP., Kellen, E., Buntinx, F., Van den Brandt PA 2004. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. ***World J Urol***, **21:** 392-401.

Zowczak, M., Iskra, M., Torlinski, L., Cofta, S., 2001. Analysis of serum copper and zinc concentration in cancer patients. ***Biol Trace Elem Res***, **82:** 1-8.

ÖZGEÇMİŞ

1988 Yılında Van'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Van'da tamamladı. 2005 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu Bölümü'ne kayıt yaptırdı. 2009 yılında lisans öğrenimini tamamladı. 2010 yılında Yüzüncü Yıl üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya (Biyokimya) Anabilim dalın'da Yüksek lisans öğrenimine başladı. 2010 yılından itibaren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezin'de Sağlık Memuru olarak görev yapmaktadır.