

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AĞIZ KANSERLERİNDE LİPİT SEVİYELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

ELDAR RASLJANIN

DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALPER SİNDEL

2023-ANTALYA

ONAY SAYFASI

ELDAR RASLJANIN tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile AĞIZ DİŞ ve ÇENE CERRAHİŐİ Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak Kabul edilmiştir. 13/10/2023

İmza

Üye : PROF.DR. GÖKSEL şİMŞEK KAYA

Akdeniz Ünv. Diş Hek.Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : DOÇ.DR. ALPER SİNDEL

Akdeniz Ünv. Diş Hek.Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi AD

Üye : DOÇ.DR. CENNET NESLİHAN EROĞLU

Akdeniz Ünv. Diş Hek.Fak. Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi AD

Bu tez, .../.../..... tarih ve/..... sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakóltesi

Kurum Yöneticisi

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Eldar RASLJANIN

İmza

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Alper SİNDEL

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana her zaman her konuda hoşgörü ve sabırla yol gösteren, bilimsel ve mesleki tecrübelerini esirgemeyen, daima destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr. Alper SİNDEL'e

Eğitimim boyunca mesleki değerlerimin gelişmesinde ve geldiğim noktada büyük emekleri olan, hem klinik hem de teorik çalışmalarında yol gösterip, bilgilerini asla esirgemeyen değerli hocalarım, Prof.Dr. Göksel ŞİMŞEK KAYA, Doç.Dr. Mehmet Ali ALTAY, Doç.Dr. Cennet Neslihan EROĞLU, Öğr.Gör.Dr.Fatih OLUŞ ve Öğr.Gör.Dr. Hüseyin BABUN'a

Tez çalışmam ve klinik çalışmalarımın her kısmında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sayısız kere yardımlarını benden esirgemeyen değerli ablam Öğr.Gör.Dr. Öznur ÖZALP'a

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Özer Erdem GÜR ve Uzm.Dr. Rezarta TAGA SENİRLİ 'ye

Onlara sahip olduğum için her zaman şanslı olduğumu hissettiğim, birbirimizden öğrenerek ve destek olarak ilerlediğimiz bu yolculukta bana eşlik edip hayatıma anlam katan Arş.Gör. Busehan BİLGİN, Arş.Gör. Alper YÜZBAŞIOĞLU, Arş.Gör. Aşkın Dilara KAYNAK ve Arş.Gör. Mahmut ERKAL'a

Küçük bir aile gibi olduğumuz Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Kliniğindeki tüm hekim arkadaşları ve değerli çalışanlarına

Bugünlere ulaşmamda maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve hayat arkadaşım Zeynep SEVİNÇ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dt. Eldar RASLJANIN

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ağız kanseri geçmişi olan hastaların kan lipit seviyelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimize diş çekimi, implant tedavisi ve diğer tedaviler için başvuran ve geçmişte geçirmiş/ tedavi görmüş ağız kanseri hikayesi olan 28 hastanın (13 kadın, 15 erkek) ve kontrol grubu oluşturmak üzere ağız kanseri hikayesi olmayan 28 hastanın (14 kadın, 14 erkek) kandaki lipit seviyelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kandaki lipit seviyeleri değerlendirmek amacıyla hastalardan Hemogram alınarak serum örneklerinde HDL/ LDL/ VLDL/ Kolesterol/ Trigliseridler değerleri ölçüldü. Verilerin toplanmasını takiben bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında HDL/ VLDL/ Kolesterol ve Trigliserid değerlerin benzer sonuçlar bulunmuştur. LDL değerlerinde gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak üstünlük görülmüştür.

Sonuç: Kan lipit seviyelerin (HDL / LDL/ VLDL/ Kolesterol/ Trigliseridler) değerlendirilmesi ağız malignitelerin teşhisinde önemli bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağız kanseri, Lipitler, Kolesterol, Trigliseridler

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the blood lipid levels of patients with a history of oral cancer.

Method: Lipids levels in blood of 28 patients (13 women, 15 men) with a history of oral cancer and 28 patients (14 women, 14 men) without a history of oral cancer who applied to our clinic for tooth extraction, implant treatment and other dental treatments were evaluated. In order to evaluate the lipid levels in the blood of the patients included in the study, hemograms were taken from the patients and HDL/ LDL/ VLDL/ Cholesterol/ Triglycerides values were measured in serum samples. Following data collection, the findings were evaluated statistically.

Results: Similar results were found for HDL/VLDL/Cholesterol and Triglyceride values between the groups. A statistically significant superiority was observed in LDL values compared to the groups.

Conclusion: Evaluation of blood lipid levels (HDL / LDL / VLDL / Cholesterol / Triglycerides) can be an important method in the diagnosis of oral malignancies.

Key words: Oral cancer, Lipids, Cholesterol, Triglycerides

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Kanserlere Genel Bakış.....	3
2.2. Kanser ve İmmünite.....	5
2.3.Serolojik Tanı Kriterleri.....	6
2.4.Hücresel Tanı Kriterleri.....	7
2.4.1.Sitolojik Tanı.....	7
2.4.2.Biyopsi.....	7
2.5. Ağız Kanserlerinde Etiyolojik Faktörler.....	9

2.5.1.Sigara.....	9
2.5.2.Alkol.....	9
2.5.3. Human Papilloma Virüs (HPV).....	10
2.5.4. Fankoni anemisi (FA).....	10
2.5.5. Pozitif aile öyküsü.....	11
2.5.6. Kronik ve mekanik iritasyonlar.....	11
2.5.7. Mantar Enfeksiyonları.....	11
2.5.8. Meslekle İlgili Faktörler.....	11
2.5.9.Radyasyon.....	12
2.5.10. Termik faktörler.....	12
2.6. Ağız Kanserlerinin İnsidansı.....	13
2.7. Ağız Kanserlerinin Bulgu ve Belirtileri.....	13
2.8. Ağız Kavitesinde Oluşan Prekanserozler.....	14
2.8.1. Oral Liken Planus (OLP).....	14
2.8.2. Oral Lökoplaki (OL).....	14
2.8.3. Eritroplaki.....	15
2.8.4. Submukoz fibrozis (SF).....	15
2.9. Ağız Kanserlerinde Erken Tanı.....	16
2.10. Lokalizasyonlarına göre Ağız Kanseri.....	17
2.11. Ağız Kanserlerinde Prognoz ve Değerlendirme.....	18
2.12. Ağız Kavitesinde Epitel Kaynaklı Malignomlar.....	20

2.12.1. İn Situ Karsinom.....	20
2.12.2. Oral Skuamoz Hücreli Karsinom (SCC) (Epidermoid Karsinom).....	20
2.12.3. Verrüköz Karsinom.....	20
2.12.4. İğ Hücreli Karsinom.....	21
2.12.5. Adenoid Skuamoz Karsinom.....	21
2.12.6. Bazaloid Skuamoz Karsinom.....	21
2.12.7. Sinonazal Karsinom (Maksiller Sinüs Karsinomu).....	21
2.13. Ağız Kavitesinde Rastlanan Epitel Kaynaklı Olmayan Malignomlar.....	22
2.13.1. Rabdomiyosarkom.....	22
2.13.2. Leiomiyosarkom.....	22
2.13.3. Fibrosarkom.....	23
2.13.4. Liposarkom.....	23
2.13.5. Osteosarkom.....	23
2.13.6. Kondrosarkom.....	23
2.13.7. Anjiosarkom.....	24
2.13.8. Kaposi Sarkomu (KS).....	24
2.13.9. Melanoma (Malign Melanoma, Melanokarsinoma).....	25
2.13.10. Ewing Sarkomu.....	25
2.14. Ağız Kavitesinde Hemopoetik Sistem Malignomları.....	26
2.14.1. Lenfoma.....	26
2.14.2. Burkitt Lenfoma.....	27

2.14.3. Multipl Miyelom.....	27
2.14.4. Lösemi.....	27
2.15. Ağız Kavitesinde Metastatik Tümör Oluşumları.....	28
2.16. Tükürük Bezi Kaynaklı Malignomlar.....	29
2.16.1. Mukoepidermoid Karsinoma.....	29
2.16.2. Adenoid Kistik Karsinoma (AKK).....	30
2.16.3. Adenokarsinomalar.....	30
2.17. Ağız Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı.....	31
2.17.1. Cerrahi Tedavi.....	31
2.17.2. Adjuvan Radyoterapi (Postoperatif Radyoterapi).....	32
2.17.3. Palyatif Radyoterapi.....	33
2.17.4. Brakiterapi.....	33
2.17.5. Kemoterapi.....	34
2.17.6. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoterapi.....	34
2.17.7. Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	35
2.17.7.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT – İntensity Modulated Radiotherapy).....	35
2.17.7.2. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT – Image Guided Radiotherapy).....	35
2.17.7.3. Stereotaktik Radyoterapi (SRT).....	35
2.17.7.4. Gen Tedavisi (Somatik Hücre Gen Tedavisi).....	36
2.17.7.5. Fotodinamik Tedavi (FDT).....	36

2.18.Lipitler.....	37
2.18.1. Yağ Asitleri.....	37
2.18.2. Trigliseritler.....	38
2.18.3. Kolesterol.....	38
2.18.4. Fosfolipitler.....	39
2.18.5. Lipoproteinler.....	39
2.18.5.1. Şilomikronlar.....	39
2.18.5.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL).....	40
2.18.5.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL).....	40
2.18.5.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL).....	40
2.18.5.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL).....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	42
3.1.Hasta Seçimi ve Çalışma Şeması.....	42
3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	42
3.3.Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	43
3.4. Çalışma Şeması.....	44
3.5. Veri Toplama.....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Demografik Bulgular.....	46

4.2. Hemogram Bulguları.....	47
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Oral kanserlerde risk faktörleri.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri.

Tablo 4.2. Hemogram bulguları.



ŞEKİLLER DİZİNİ



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Çalışma gruplarının istatistik değerleri.



SİMGELER ve KISALTMALAR

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

DNA : Deoksiribo nükleik asit

CEA : Karsinoembriyonik Antijen

AFP : Alfa-fetoprotein

PSA : Prostat Spesifik Antijen

TPA : Tissue Polipeptide Antigen

NSE : Neuron Specific Enolase

PAP : Prostatik Asit Fosfataz

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

CT : Kalsitonin

HPV : Human Papiloma Virus

FA : Fankoni anemisi

OLP : Oral Liken Planus

OL : Oral Lökoplaki

SF : Submukoz Fibrozis

SCC : Skuamoz Hücreli Karsinoma

KS : Kapossi Sarkomu

AKK : Adenoid Kistik Karsinom

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Miyeloblastik Lösemi

KLL : Kronik Lenfoblastik Lösemi

KML : Kronik Miyeloblastik Lösemi

IMRT : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

IGRT : Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi

SRT : Stereotaktik Radyoterapi

FDT : Fotodinamik Tedavi

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

IDL : Orta yoğunluklu lipoproteinler

LDL : Düşük yoğunluklu lipoproteinler

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoproteinler

ŞM : Şilomikronlar

1. GİRİŞ

Ağız kanserleri oldukça yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tespit ettiği en ölümcül sekiz kanser türü içinde yer almaktadır. Ağız kanserlerinin insidansının yaş ile birlikte arttığı ve hastaların %95'inden fazlasının 40 yaş üzeri erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla olduğu görülmektedir.

Bu bölge malignomlarının %90'nından fazlasını mukozanın yüzey epitelinden gelişen skuamoz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Ağız kanserlerinde tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen hastaların %50'si yaşamlarını ilk beş yılda kaybetmektedir. Ağız kanserlerinin oluşma riski ilerleyen yaşla birlikte artar, bununla birlikte son yıllarda skuamoz hücreli karsinomanın cinsiyet farkı gözetmeksizin 40 yaşından daha genç hastalarda sıklıkla saptanmaya başladığı bildirilmektedir. Bu sıklığın etyolojik faktörleri oluşturan alışkanlıkların gelişmiş toplumlarda kadın ve erkeklerde eşit şekilde yayılmasına bağlı olarak arttığı düşünülmektedir.

Ağızın en önemli özelliklerinden biri hiçbir vücut boşluğunda mümkün olmayan "direkt görerek" muayene etme şansının bulunmasıdır. Ağız-perioral ve oro-farengeal bölge malignomlarının yaklaşık %90 gibi çok büyük bir kısmını epitelden kaynaklandığı göz önüne alınırsa muayene sırasında oral kavitenin tümünde değişiklikleri gözden kaçırmamanın önemi daha da artmaktadır. Çalışma alanı olan bölge ve genelde uzun süreli tedavilere bağlı "hastayı görme sıklığı" nedeniyle ağız kanserleri erken tanısında diş hekimleri 1. derecede sorumlu bulunmaktadır.

Erken teşhisin hayat kurtardığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bu sürecin, hem hastaların hem de diş hekimleri tarafından çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Erken teşhisin ilk aşaması malign nitelik kazanmaya yatkın olan premalign lezyonların bilinmesi ve malign lezyonların klinik olarak olabildiğince erken evrede belirlenmesidir.

Erken teşhisinde tümör belirteçleri (Tumor Markers) önemli yer almaktadır. Vücut sıvılarında tümörler için spesifik olabilecek maddeler olup tümör varlığını işaret eden tümör belirteçleri testlerde veya prognozu değerlendirmede kullanılırlar. Bu maddeler tümörün kendi ürünü olabileceği gibi tümöre karşı reaksiyon sonucu da ortaya çıkabilirler. Tümör antijenleri, bazı tümör enzim ve hormonları belirteç olarak kullanılmaktadır.

Lipitler çeşitli biyolojik işlevler için gerekli olan hücre zarı bileşenleridir. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde primer etken olmalarının yanı sıra, son dönemlerde yapılan bazı çalışmalar kandaki lipit seviyelerinin ile baş ve boyun kanserlerin ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı izole oral maligniteye sahip hastalarda tedavi sürecindeki kan lipit seviyeleri değerlendirerek, bu markerın teşhis sürecindeki rolünün araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanserlere Genel Bakış

Kanser temelde hücrelerin sürekli olarak çoğalması ile karakterize bir düzen bozukluğudur. Bu durum sürekli çoğalarak aşırı miktarda artan hücre sayısının normal olarak gerçekleşen uygun miktarda hücre kaybıyla dengelenmemesi sonucu ortaya çıkar. Bu hücreler invazyon yaparlar ve organları hasara uğratırlar. Kanser hücreleri kaynaklandıkları normal hücrelere göre daha kısa zamanda ölmelerine rağmen yeni hücre oluşumu o kadar hızlıdır ki, sonuçta hücreler devamlı birikir. Bu dengesizlik hem kanser hücrelerindeki genetik anormalliklerden hem de organizmanın bu hücreleri tanımada ve yok etmedeki başarısızlığından dolayıdır. Bu özellikleri gösteren hücrelerin önemli davranış karakteristiği aşağıdaki gibi sıralanabilir:

a) Klonal Orjin

Kanserin birçok türü tek bir anormal hücreden, bazı kanserler ise dokunun birden fazla hücresinin karsinojenik değişime maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Benzer özellikteki dokularda aynı anda görülmesi de bu kavram içinde değerlendirilir.

b) Telomerler ve Ölümsüzlük

Birçok normal hücre olgunlaşırken bölünür ve bölünme sayısı sınırlıdır. Kanser hücrelerinin ise bölünme sayısı sınırsızdır. Bu mekanizmada rol oynayan önemli yerlerden biri telomerlerdir. Normalde hücreler farklılaştıkça bu telomerler kısalır. Kanser hücreleri ve kök hücreleri ise telomeraz enzimi sayesinde yenilendiği için kısalmaz hücre ölümsüz olur.

c) Genetik Dengesizlik

DNA tamirindeki veya DNA uygunsuzluğunda saptanan eksikliklere bağlı olarak kanser hücreleri çoğalma kontrol mekanizmalarına daha az yanıt verir. Yabancı çevrede ve artmış sağkalım kapasitesine sahip klonlar oluştururlar.

d) Kontak İnhibisyonunun ve tutunarak bölünme özelliklerinin kaybı

Kültür ortamında büyüyen normal hücreler enzimlerin etkisi ile besiyeri bileşiğine yapışamazlarsa bölünemezler. Normal hücreler çoğalıp üzerinde büyüdükleri tüm yüzeyi tek

tabaka halinde doldurduklarında da bölünme özelliklerini kaybederler. Kansere hücreleri ise yarıkatı bir besiyerinde enzimlerin etki ettiği bileşiğe yapışmaya gereksinim duymadan bağımsız olarak bölünmeye devam edebilirler.

e) Proliferasyon

Bu durum kültür ortamındaki kanser hücrelerinin bir özelliğidir. Kansere hücreleri beslenmeleri için gerekli besin faktörlerini tüketerek ve bölünerek çoğalmaya devam ederler.

f) Metastaz

Benign tümörlerde veya normal hücrelerde bulunmayan bir özelliktir. Metastaz, ekstrasellüler matrikse yapışmadan sorumlu hücresel proteinlerin kaybı ya da anormalliklerinden, hücreler arası interaksiyonun bozukluğundan, hücrelerin bazal membrana tutunmalarındaki anormalliklerden, bazal membranın üretimindeki anormalliklerden, metaloproteaz gibi bazı enzimlerin etkileriyle bazal membranın yıkılmasından dolayı gerçekleşir.

Malign değişim gösteren dokunun hücresi farklı özellik gösterir. Bu farklılaşmada ön planda olan faktörler:

- 1. Anaplazi :** Diferansiyasyon yokluğu, primitif hücre fazına dönüş eğilimi
- 2. Polarite kaybı :** Kansere hücrelerinin normal düzenli sıralamasının bozulup, polaritesinin kaybolmasıdır.
- 3. Nükleus farklılaşması :** Büyük ve hiperkromatik nükleus mitozda artış gösteren kansere hücrelerinin önemli özelliğidir.
- 4. Pleomorfizm :** Hücre ve çekirdekte boyut, oran ve form değişikliklerin oluşmasıdır.
- 5. Hiperkromazi:** Çekirdekte DNA artışı nedeniyle koyu boyanma özelliğidir.
- 6. Kromozom aberasyonu :** Genetik maddenin bir kromozomun bir parçasının kopup, kaybolmasıyla meydana gelen kromozom anomalileri, kopyalanması ya da yeniden düzenlenmesi esnasında ortaya çıkan anormalliklerdir.
- 7. Metaplazi :** Patolojik olarak olgunlaşmış ve farklılaşmış bir dokunun bir başka farklılaşmış dokuya normal olmayan dönüşmesidir.

Kanserde malignite derecesi, "Grade" ile belirlenir ve diferansiyasyon kabiliyetleri ile mitoz sayılarına göre ve malignite düzeyini saptamak amacıyla I'den IV'e kadar derecelendirilirler. Bu derecelendirmede Grade I; iyi diferansiyasyonu ifade eder ve genelde hastalığın daha iyi bir prognoz göstereceği anlamına gelir, Grade IV ise en az diferansiyasyon ve kötü bir prognozu ifade eder.

2.2. Kanser ve İmmünite

Normal bir hücrenin malign bir hücreye transformasyonunda çeşitli mekanizmalar devreye girmekte ve hücre çoğalmasını kontrol edememektedir. Bir tümör hücresinin en önemli özelliği gen ekspresyonundaki değişikliktir. Bu değişiklik normal komşu hücrelerden daha fazla üreme avantajı sağlamakta ve bu durum hücreye kontrolsüz üreme özelliği kazandırmaktadır. Anormal hücre proliferasyonu ile sonuçlanan mutasyonların çoğu, yaşa bağımlı özellik göstermekte ve somatik hücrelerde meydana gelmektedir. Kanser kalıtsal veya genetik formları direkt olarak hücre üremesi veya apoptozisi kontrol eden genlerdeki mutasyonlar nedeniyle meydana geldiği için bu genler "bekçi genler" olarak isimlendirilmiştir.

- a) **Proto – onkogenler** : Hücre üremesini kontrol eden genlerdir. Proto-onkogenlerdeki mutasyonlar sonucu bu genler onkogenlere dönüşmektedir. Onkogenlerin normal hücre fonksiyonu ise hücre proliferasyonunu hızlandırmaktır. Hiperaktivite durumunda kansere sebep olurlar.
- b) **Anti – onkogenler** : Hücre proliferasyonunu inhibe eden veya geciktiren genlerdir. Bu genler inaktive olduklarında kansere sebep olmaktadır.

Normal fizyolojik koşullar altında bu önemli iki olay arasındaki ilişki denge halindedir.

2.3. Serolojik Tanı Kriterleri

2.3.1. Tümör belirteçleri

Vücut sıvılarında tümörler için spesifik olabilecek maddeler olup tümör varlığını işaret eden tümör belirteçleri testlerde veya prognozu değerlendirmede kullanılırlar. Bu maddeler tümörün kendi ürünü olabileceği gibi tümöre karşı reaksiyon sonucu da ortaya çıkabilirler.

a) Tümör antijenleri :

- i. Karsinoembriyonik Antijen (CEA) – Kolon ve rektum karsinomu
- ii. Alfa-fetoprotein (AFP) – Testis teratokarsinoma
- iii. Prostat Spesifik Antijen (PSA) – Prostat karsinomu
- iv. Tissue Polipeptide Antigen (TPA) – Over kanseri
- v. CA 125 – Over kanseri, Endometrium ve Fallop tüp kanseri
- vi. CA 19-9 – Pankreas, Meme, Kolorektal, Safra yolları, Over kanseri
- vii. CA 50 – Kolorektal, Gastrik, Karaciğer, Safra sistemi, Prostat, Meme
- viii. CA 15-3 – Meme kanseri

b) Tümör enzimleri :

- i. Neuron Specific Enolase (NSE) – Nöroendokrin tümörler
- ii. Prostatik Asit Fosfataz (PAP) – Prostat kanserin kemik metastazı

c) Hormonlar ve hormon metabolitleri :

- i. Human Chorionic Gonadotropin (HCG) – Koriokarsinoma
- ii. Kalsitonin (CT) – Medüller tiroid kanseri
- iii. Katekolamin metabolitleri – Feokromositoma, Paraganglioma, Nöroblastoma

d) Diğer çeşitli maddeler

- i. Sitokinler (IL-6, TNF- α) – Malign melanom, Prostat kanseri
- ii. Lipitler – Prostat, Meme, Testis, Rahim kanseri
- iii. Serum Ferritin Düzeyi – Böbrek kanserleri

2.4. Hücresel Tanı Kriterleri

2.4.1. Sitolojik Tanı

Mukozalara özgü displastik lezyonların tanısında ve izlenmesinde yardımcı olabilen bir yöntem olup jinekolojide uygulanan PAP-smear yöntemindeki gibi epitelin yüzey hücrelerinin incelenmesidir. Basit teknikle yapılan uygulama, kenarları keskin olmayan bir spatül ile yüzeyin kazınması ve bir lama yayılması şeklindedir.

Sıvı bazlı sitoloji tekniğinde ise "swab"adı verilen çubuklar kullanılır.

2.4.2. Biyopsi

a) İnsizyonel biyopsi – Genellikle büyük lezyonlardan, lokalizasyonu nedeniyle eksizyon yapılamayanve malignite şüphesi bulunan lezyonlardan örnek alınmasıdır. Biyopsi örneği üç boyutta da bir miktar sağlam doku alanı içermeli, nekroz ve dejenerasyon alanlarından kaçınılmalıdır. Lezyonun genişliğine göre birden fazla biyopsi alınması gerekebilir.

b) Eksizyonel biyopsi – Lezyonun tümüyle çıkarılmasıdır. Genellikle 1cm ve daha küçük lezyonlarda, benign görüntü veren lezyonlarda ve lokalizasyon açısından elverişli olanlarda eksizyonel biyopsi uygulanır.

c) Punch biyopsisi – Özellikle deri ve mukoza örneklerinin alınmasında uygulanır.

d) Frozen Section – Bu yöntem ile değerlendirme gerek patolog gerekse de cerrahın birlikte sorumluluk aldıkları ve hastaya uygulanacak operasyonun biçimini belirleyen ve operasyon sırasında kısa sürede rezeksiyon alanında sağlam sınırlara ulaşıldığının garanti altına alınması amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

e) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi – Dış çapı 0.6-0.9mm olan iğnelerle yapılan, bir kitleden emme-basma hareketleriyle hücre kopartılması ve bu hücrelerin bir lam üzerine püskürtüldükten sonra, sitolojik olarak değerlendirilmesi işlemidir. Hızlı sonuç verir. Multipl lezyonlar için uygun bir yöntemdir. En sık tiroid, meme ve baş-boyun kitleleri ve lenf bezi tutulumlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır.

f) Kesici İğne Biyopsisi – Yumuşak doku tümörlerinin tanısı ve tedavisinin planlanmasında tru-cut biyopsisi gerek morbiditesinin düşük olması, gerekse kısa zamanda sonuç alınması nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir. Yöntemin ince iğne aspirasyon biyopsilerine olan en önemli farkı ise aspirasyon biyopsilerinde sonuç hücre düzeyinde değerlendirilirken, tru-cut biyopside doku düzeyinde bilgi edinilmektedir.

g) Endoskopik Biyopsi – Rektoskopi, kolonoskopi, özofaguskopi, gastroskopi, bronkoskopi, ve laringoskopi ile ulaşılp görülen yerlerden özel aletlerle örneğin alınmasıdır.



2.5. Ağız Kanserlerinde Etyolojik Faktörler

Bir insan hücresinde 130.000 kadar gen bulunmaktadır. Kansere oluşumunda 1700 kadar genin aşırı veya az eksprese olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bunlardan 50 tane kadarı proto-onkogen olup büyüme ve diferansiyasyonunu düzenleme görevleri vardır. Proto-onkogenler kimyasal, fiziksel ve viral etkenler ile onkogen haline gelebilmektedirler. Bu dengeyi sağlamak için anti-onkogenler vardır ve bunların herhangi bir nedenle baskılanması sonucunda proto-onkogenler aktive olabilir.

Genel olarak yaşanan ortam, yaşam biçimi, tüketim alışkanlıkları ve maruz kalınan dış faktörler (kimyasallar, UV, kronik/mechanik ve termik travma vb.), büyümeyi uyaran proto-onkogenler, büyümeyi inhibe eden tümör baskılayıcı genler, apoptozisi düzenleyen genler, DNA onarım genlerinin fonksiyonlarının bozulmasında karsinogeneze rol oynayabilmektedir.

2.5.1. Sigara

Gelişmiş toplumlardaki istatistiklere göre risk faktörlerinin %65'i sigara ve beslenme özellikleriyle bağlantılıdır. Mutajen ve onkogen etkenlerin multifaktoriyel olduğu bilinmekle beraber bunların sigara ve tütün kullanımı ilk sırayı almaktadır.(1) Tütünün her türlü kullanımı, miktarı ve süresi önemlidir (sigara, puro, nargile, pipo, çiğneme tütünü vs.). Fazla miktarda sigara içenlerin içmeyenlere göre 5-9 kat daha yüksek risk olduğu bilinmektedir.(2) Çiğneme tütünü kullananlarda bu riskin 28 kat, hem sigara hem de çiğneme tütünü kullananlarda ise 123 kat arttığı bildirilmektedir.

Dünyada sigara tüketimi alışkanlığı toplumlara göre farklılıklar gösterebilmektedir. Dünya Akciğer Vakfı ve Amerikan Kansere Derneği kapsamlı bir sigara haritası yayınlamıştır. 2009-2011 yıllarını kapsayan bu araştırmaya göre Türkiye yılda kişi başı ortalama 1399 sigara ile 25. sırada yer almaktadır.

2.5.2. Alkol

Alkol kullanımı ağız kanseri riskini 3-9 kat arttırmaktadır; ancak sigara ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterir. Fazla miktarda alkol ve sigaranın beraber tüketimi aynı miktar alkol ve sigaranın tek başına kullanımına kıyasla 13 kat arttırmaktadır. Alkol kullananlarda larenksin dış kısmında yerleşen kanserlerin oranının iç kısmına yerleşenlerden

daha fazla olmasının sebebi, bu bölgenin alkolle daha uzun süre temas etmesidir. Bu sonuç ayrıca alkolün topikal etkinin de önemli olabileceğini göstermiştir. Uzun süre ve yoğun olarak ağız gargarası kullananlarda oral kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar, bu görüşü desteklemektedir.(3)

2.5.3. Human Papilloma Virüs (HPV)

Kadınlarda serviks kanseri gelişiminde rol oynadığı gibi oral karsinogenezde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(4) Serviks kanserinde rol oynayan HPV 16 ve 18 oral kanserlerin sırasıyla % 22 ve 14'ünde saptanır (5). Özellikle orofarinksin lingula ve palatin tonsillerden gelişen Skuamoz Hücreli Karsinom etyolojisinde HPV rol oynar.(6) Kanada'da yapılan bir çalışmada tonsil kökenli Oral Skuamoz Hücreli Kanserlerde %43 oranında viral DNA saptanmıştır.(7) Onkogenik HPV genomu saptanan bireylerde dil kanseri gelişme riskinde %25 artış bildirilmiştir.(8) Oral HPV enfeksiyonu seksüel davranış ile ilişkilidir.(9) HPV 16 seropozitifliği oral kanserlerde 2 kat fazladır ve HPV 16 enfeksiyonu oral kanser riskini 6 kat artırır. (Tablo 1).(10,11) Oral kavite kanserlerinde HPV prevelansı %23 olarak bildirilmiştir.(12)

Tablo 1. Oral kanserlerde risk faktörleri

Risk faktörü	Risk artışı	Bölge
Sigara-tütün	5-9	Oral
Alkol	3-9	Oral
Sigara+alkol	13	
HPV 16	6	Lingula, palatin tonsil
Aile öyküsü	2-4	
Fanconi anemisi	500-700	

2.5.4. Fankoni anemisi (FA)

Baş boyun kanseri gelişme riski 500-700 kat artmıştır. %14 FA'lı hastada 40 yaşına geldiğinde baş boyun kanseri gelişir.(13)

2.5.5. Pozitif aile öyküsü

Bir ya da daha fazla birinci derece akrabasında baş boyun kanseri görülen bireylerde baş boyun kanseri görülme riski 2-4 kat artmıştır, bu risk artışı sigara ve alkol kullanımı gibi bilinen risk faktörleri olan bireylerde daha belirgindir.(14)

Benzer şekilde, 487 hastayı içeren bir vaka-kontrol çalışmasında aile öyküsünün oral farengeal kanser eğiliminde hafif bir artışa yol açtığı, özellikle sigara içen erkeklerde riskin arttığını bildirilmiştir.(15)

2.5.6. Kronik ve mekanik iritasyonlar

Diş dolgu ve protezlere bağlı kronik ve mekanik iritasyonlar literatürde oldukça değişik ve birbirine zıt yönde değerlendirilmektedir. Protez ile ağız kanseri arasındaki en önemli ilişki olarak "hareketli protez taşıyan hastaların zaman zaman protezin vurmasına alışık olmaları nedeniyle" epitelde başlangıçtaki proliferatif değişimi ve subjektif şikayeti alışık oldukları "protez vuruğu" ve uzun sürmesi durumunda da "vuruk yerinin enfekte olması" şeklinde değerlendirmeleridir.

2.5.7. Mantar Enfeksiyonları

Kandida türlerinin, özellikle Candida albicans'ın (C.albicans) neden olduğu mantar enfeksiyonları, ağızdaki premalign lezyonların patogeneğinde rol oynamaktadır.(16) Son yıllarda yapılan bir çalışmada C.albicans'ın yüksek nitrozasyon potansiyeli olduğu ve deneysel olarak displaziye yol açtığı bildirilmiş ve kandida türleri ile özellikle de C.albicans ve etchellsii ile oral Skuamoz Hücreli Karsinoma arasında güçlü bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür.(17)

2.5.8. Meslekle İlgili Faktörler

Mesleki maruz kalmanın ağız kanserleri açısından risk faktörü olup olmadığını değerlendiren az sayıda çalışma vardır.(18) Birçok meslekte ve sektörde ağız kanseri riskinin arttığı gözlenmesine rağmen, aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve sonuçların küresel olarak tutarsız olduğu görülmüştür.(19)

Ultraviyole (UV) ışınına maruz kalmanın dudak kanserlerine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca UV ışınları oral Skuamoz Hücreli Karsinomaya dönüşebilen aktinik şelitise de neden olmaktadır.(16) Bireyleri uzun süreler boyunca solar radyasyona maruz kalmak zorunda bırakan tüm açık hava meslekleri, dudak kanseri açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Güneşe maruz kalmanın kümülatif etkisinin olduğu balıkçılık ve ziraatla uğraşan bireylerde gösterilmiştir.(20) Kükürt dioksit, asbest ve böcek ilaçlarının ve güçlü inorganik asitlerden ve fosil yakıtlarından kaynaklanan buharın ağzın posteriorunda, farenks ve larenkste kansere neden olduğu bilinmektedir. Kauçuk ürünlerin üretiminde, lehimcilikte, otomobil endüstrisi gibi bazı meslek alanlarında çalışanlarda tükürük bezi kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir.(20) Bir derlemede, kuru temizlemede kullanılan organik bir çözücü olan 'perkloroetilen'e maruz kalma ve dil kanseri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.(19)

2.5.9. Radyasyon

İyonize edici radyasyona maruz kalma ile tükürük bezi tümörlerinin gelişimi arasında ilişki olduğuna dair somut bulgular bulunmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada baş boyun bölgesine uygulanan terapötik radyasyonun tükürük bezi dokusundaki tümörojenik etkileri değerlendirilmiş, yıllık ortalama insidansın erken dönemde 48/100000 kişi, çalışmanın ilerleyen dönemlerinde ise 77/100000 kişi olduğu görülmüştür.(16)

UV ışınına maruz kalma düzeyi; bulunulan enlem ve yükseklik, günün hangi saatinde ve yılın hangi döneminde maruz kalındığı, bulut örtüsü ve çevredeki yüzeylerden gelen yansımalar ile değişmektedir.(20)

Güneş kremleri ve losyonları dudakları UV ışınının zararlarından korumada etkilidir.(21)

2.5.10. Termik faktörler

Termik faktör olarak çok sıcak yiyecek-içecek tüketmek belirli oranda riski arttırabilir.(22) Ülkemizde kışın çok sıcak çay tüketilen Doğu Anadolu özofagus karsinom insidansı en yüksek bölgedir. Okyanus balıkçılarının alışkanlığı olan, dalgalardan ıslanmaması için kısa sigaranın yanan kısmını ağız içinde tutma alışkanlığı (revers smoking) ağız kanseri oluşumu da bilinen tütün + termik faktördür.

2.6. Ağız Kanserlerinin İnsidansı

Ağız ve yutak kanserleri dünyada en sık izlenen altıncı kanserdir.(23) Ağız boşluğu kanserleri tükürük bezleri dahil ağzın yumuşak ve sert dokularından köken alan çok çeşitli kanseri kapsamaktadır. Bunların %85-95'ini, mukozanın çok katlı yassı epitelinden kaynak alan tümörler (skuamöz hücreli karsinom) oluşturmaktadır. Bu tümörler ortaya çıktıkları bölgede yıkıma neden olarak büyüme ve yayılma özelliğine sahiptir.(24)

Bu bölge kanserleri görülme sıklığına göre en çok dil, tonsiller ve orofarinks, dişetleri, ağız tabanı ve ağzın diğer bölümleri olmak üzere dudaklar, küçük tükürük bezleri, sert damak ve yanak mukozasında ortaya çıkmaktadır.(25)

En sık karşılaşılan ağız içi kanserlerden biri olan dil kanserleri tüm ağız kanserlerinin %22-49'unu oluşturmaktadır. Dil kanserlerinin %75'i dilin ön 2/3'ünde görülürken, %25'i dilin arka 1/3'ünde görülmektedir.(24)

Ağız kanseri her yaşta görülebilmektedir.(26) Ancak çeşitli epidemiyolojik derlemelerde 45 yaş altında ağız kanseri teşhisi konan hasta sayısında önemli artış olduğu belirtilmektedir.(24,27)

Baş-boyun kanserlerinin görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Ağız kanserinin erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla görüldüğü bildirilmektedir.

2.7. Ağız Kanserlerinin Bulgu ve Belirtileri

Ağız ve orofaringeal bölge kanserlerinin muhtemel bulgu ve belirtileri (25):

- Ağızda iyileşmeyen yara (en yaygın bulgu)
- Ağızda geçmeyen ağrı
- Yanakta bir kitle veya kalınlaşma
- Dişeti, dil, bademcik veya ağız mukozasında beyaz veya kırmızı bir alanın/lezyonun olması
- Boğazda acıma veya boğazda sürekli bir takılma hissi
- Çiğneme veya yutmada zorluk
- Çeneyi veya dili hareket ettirmekte zorluk
- Dilde veya ağzın diğer bir bölgesinde hissizlik
- Çenede protezin uyumunu bozan veya rahatsızlık oluşturan şişlik
- Dişlerin kaybı veya dişlerde veya çenede ağrı
- Ses değişiklikleri

- Boyunda bir şişlik veya kitle
- Kilo kaybı
- Nefeste sürekli kötü koku

Bu bulgu ve belirtilerin bazıları benign problemlere bağlı olarak veya diğer bölge kanserlerine bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Bu bulgulardan herhangi biri 2 haftadan daha uzun sürerse bir doktor veya diş hekimine başvurulması ve sebebin tespit edilerek tedavi edilmesi çok önemlidir. (25)

2.8. Ağız Kavitesinde Oluşan Prekanserözler

2.8.1. Oral Liken Planus (OLP)

Prekanseröz bir lezyondur. Histolojik olarak doğrulanmış 241 oral liken planus vakasının kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada 10 yıllık takip sonunda %3.7 hastada OLP alanlarında invaziv skuamöz hücreli karsinom veya in-situ karsinom geliştiği bildirilmiştir, çoğu kanserizasyon atrofik ve/veya eroziv LP alanlarında görülmüştür.(28)

Benzer olarak 326 OLP hastasını içeren bir çalışmada %1.3 hastada ortalama 6.5 yıl sonra oral kanser gelişmiştir ve bu hastaların çoğunun eroziv form LP'dan kaynaklandığı görülmüştür.(29)

Tekrarlayan karsinojen uyarılarla OLP kansere dönüşebilir.(30) Daha geniş çaplı bir çalışmada OLP tanısı konulmuş 723 hastanın ortalama 4.5 yıllık izlemi sonucunda %0.8 hastada eroziv ya da eritematoz LP alanlarında invaziv kanser geliştiği bildirilmiştir.(31)

2.8.2. Oral Lökoplaki (OL)

Klinik ya da patolojik olarak herhangi bir hastalığa ait olmayan oral mukozadaki beyaz-gri plaklardır. Oral mukozanın en sık premalign lezyonudur.(32)

Genelde 50 yaşından sonra ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Sigara, alkol, tütün çiğneme, kötü ağız hijyeni gibi etkenler OL gelişiminde rol oynar. Altta yatan faktörler elimine edildikten sonra persiste OL için tedavi gerekmektedir. Hiçbir tedavinin diğerine üstünlüğü yoktur. 13 yıllık sürede toplanan 3256 lökoplaki tanısı almış patoloji örneğinin incelenmesi

sonucunda; OL'nin bukkal, alveolar ve mandibular mukozada sık görüldüğü, dudak (%24), ağız tabanı (%42), ve dilde (%24) yerleşen lezyonlarda displastik ya da maligniteye dönüşüm daha sık olduğu bildirilmiştir.(33) Hafif-orta epitelyal displazi %12, ciddi epitelyal displazi %4.5, invaziv skuamöz hücreli karsinom %3 oranında görülmüştür.(33) Oral lökoplakili 130 hastayı içeren daha güncel bir çalışmada benzer şekilde ağız tabanı, yumuşak damak, alveoler mukoza ve bukkal mukozadaki lezyonlarda kanser riskinin daha fazla olduğu, lökoplakinin nodüler tipinde displazi ve invaziv kanser riskinin arttığı, %28 hafif-orta displazi, %4.2 ciddi displazi-karsinoma in-situ, %7 verrüköz ya da skuamöz hücreli karsinom saptandığı bildirilmiştir.(34) Lökoplakinin malign tranformasyona uğramasını önleyecek bir tedavi yoktur.(35)

Oral premalign lezyonların cerrahi eksizyon sonrası 7.5 yıllık takibi nde %11'inde karsinom geliştiği saptanmıştır.(36)

2.8.3. Eritroplaki

Lökoplakiden daha nadir görülürler ancak malignite riski daha fazladır.(32) Klinik ya da patolojik olarak herhangi bir hastalığa ait olmayan oral mukozadaki kırmızı plaklardır. Bazen lökoplaki ile beraber görülürler ve artmış kanser riski taşırlar. Altmış beş hastalık bir seride eritroplaki görülen hastaların %51'inde displazi, %40'ında invaziv kanser görülmüştür.(37) Tayland'da yapılan 123 vakayı içeren bir çalışmada lökoplaki eritroplakiden 13 kez fazla gözükmele birlikte, skuamöz hücreli karsinomun eritroplakide daha sık görüldüğü bildirilmiştir.(38)

2.8.4. Submukoz fibrozis (SF)

Oral dokuda sarı-beyaz renk değişimidir, üst gastrointestinal kanalın submukozal tabakasını etkileyen bir kollagen bozukluğudur. En önemli sebebi özellikle Asya ülkelerinde yaygın olan tütün çiğneme alışkanlığıdır, uzamış B vitamini eksikliği, acı biber tüketimi gibi faktörler etyolojide rol oynar.(39,40)

2.9. Ağız Kanserlerinde Erken Tanı

Ağız kanserinin tanı ve tedavisindeki kayda değer gelişmelere rağmen hastaların yarısı yaşamlarını ilk beş yılda kaybetmektedirler. Ağız kanseri, 5 yıllık sağ kalım oranı en düşük 5 kanserden biridir. Erken tanı ve etkili tedavi ile sağ kalım oranı %70-90'lara çıkabilmektedir.(41)

Hastalığın tek bir lenf noduna metastaz yapması durumunda hastanın 5 yıllık sağ kalım oranının %50 azaldığını gösteren yayınların olduğu bildirilmiştir.(24) Amerikan Kanser Topluluğu 20-39 yaş arasındaki erkek ve kadınların 3 yılda bir, 40 yaş ve üzeri kişilerin ise her yıl ağız kanseri açısından muayene olmalarını önermektedir.(42)

Bu vakalarda erken tanı koyabilecek en etkili grup diş hekimleridir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ağız kavitesinin düzenli aralıklarla muayene edilmesinin oral kanserlere bağlı ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir.(43)

Ancak hekimlerin lezyon ile ilgili teşhis koyamaması, analjezikler gibi farklı ilaçlar reçete etmesi, diş dolgusu veya diş çekimi gibi dental prosedürler uygulaması hastaların uzmana daha geç gitmesine, daha geç biyopsi alınmasına ve lezyonun tanısının daha geç konmasına sebep olmaktadır.(44)

Yellowitz ve ark. diş hekimlerinin ağız kanserleri konusundaki bilgi ve tutumlarını değerlendirmeye yönelik yaptıkları bir çalışmanın sonucunda; çalışmaya katılan hekimlerin çoğunun konuyla ilgili güncel ve doğru bilgilere sahip olduklarını belirtmelerine rağmen, ağız kanserinin risk faktörleri, belirtileri ve bulguları konularındaki bilgilerinin tutarlı olmadığını belirtmişlerdir.(45)

Kanada'da yapılan bir çalışmanın sonucunda diş hekimlerinin, orofarengeal kanserlerin risk faktörleri ve teşhisinde kullanılan tanı yöntemleri konularında katılımcıların sadece yarısından daha azının yeterli bilgiye sahip oldukları görülmüştür.(46)

Kuzey Almanya'da yapılan bir çalışmada diş hekimlerinin çoğunluğunun ağız kanserinin erken dönemde asemptomatik olduğunu bilmediği ortaya çıkmıştır. (47)

2 haftadan daha uzun sürede iyileşmeyen, teşhis konmamış her türlü ülser ve kitle kanser şüphesi ile incelenmelidir. Hastalar düzenli olarak diş hekimi kontrolüne gitmeli ve ağızlarında bir lezyon meydana geldiğinde lezyonun geçmesini beklemek yerine derhal bir hekime başvurmalıdır.(25)

Yapılan bir çalışmada, ağız kanseri hastalarının %38'inde bulguların ilk ortaya çıkışı ile uzman hekimin ilk muayenesi arasında geçen ortalama sürenin 3 aydan fazla olduğu tespit edilmiştir.(44)

2.10. Lokalizasyonlarına göre Ağız Kanserleri

Amerikan Kanser Komitesi, ağız boşluğun farklı anatomik bölgelere ayırır. Bu yedi bölge, lezyonların biyolojik davranışlarını ve tedavi yöntemlerini tanımlama girişimidir. Bu bölgeler:

1. Dudak mukozası,
2. Alveolar kret (diş eti),
3. Yanak mukozası,
4. Ağız tabanı,
5. Dil,
6. Retromolar bölge,
7. Maksilla (sert damak)

Mukozal dudak kanseri, kronik güneş maruziyeti öyküsü olan yaşlı beyaz erkek hastalarda en sık alt dudakta görülür. Birincil etyolojisi tütün kullanımı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmeyen ağız kanserlerinden biridir. Ağız boşluğu kanserlerinin %2 ila %42'sinin mukozal dudakta olduğu bildirilmiştir.

Dişeti tümörleri de dahil olmak üzere alveolar sırt kanseri, üst çenede de görülebilir ancak çoğunlukla alt çene alveolar mukozayı ve dişetini etkiler. Tüm oral kanserlerin %25 ila %28'ini oluşturur ve yaklaşık üçte biri alttaki kemiği etkilemektedir.

Bukkal mukoza kanseri tüm ağız boşluğu kanserlerinin %2 ila %10'unu oluşturur.

Ağız tabanı ağız kanserleri için genel bir yerdir. Ağız kanserlerinin yaklaşık %25'i bu alanda görülmektedir. Ağız tabanı lezyonları ile başvuran tüm hastaların yaklaşık yarısı bölgesel metastaz yapacaktır.

Dil, teşhis edilen tüm ağız kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. En sık etkilenen bölgeler dilin yanları ve ventral yüzeyi'dir. Dorsal yüzeyin tutulumu nadirdir ve varsa,

genellikle hastalığın bölgeye yayılması ile oluşur. Dil kanseri ile başvuran hastaların yaklaşık %40'ı bölgesel metastatik hastalığa sahiptir.

Retromolar üçgen veya retromolar ped, oral kanser vakalarının yaklaşık %5'i oluşturur. Otaji, odinofaji, trismus görülebilir. Arka dişler ve ve mandibular kemiğin tutulumu da sık görülür.

Sert damak da dahil olmak üzere üst çene tutulumu nispeten nadirdir. Tüm oral kanserlerin yaklaşık %5'i oluşturur. Olguların %75'inde yumuşak damak lezyonları görülür ve orofaringeal bölge olarak kabul edilir.(48)

2.11. Ağız Kanserlerinde Prognoz ve Değerlendirme

Ağız kanserlerinde en önemli prognostik kriter tümör evrelendirmesidir (stage). İkinci kriter ise tümör boyutudur. TNM sınıflamasına göre:

T=Tümör N=Lenf bezi M=Metastaz

T_x = Primer tümör değerlendirilemedi

T₀ = Primer tümör için belirti yok

T_{is} = İn Situ Karsinom

T₁ = Tümör < 2cm

T₂ = Tümör 2 – 4cm

T₃ = Tümör > 4cm

T₄ = Tümör komşu dokulara invaze

N_x = Değerlendirilecek lenf bezi palpe edilmedi

N₀ = Klinik olarak pozitif lenf nodu yoktur

N₁ = Tümöral kitle ile aynı tarafta hareketli lenf bezi (< 3cm)

N_{2a} = Aynı tarafta 3 – 6cm çapında tek pozitif lenf nodu vardır

N_{2b} = Aynı tarafta multipl, 6cm'den küçük lenf nodları vardır

N_{2c} = 6cm'den küçük, bilateral veya kontralateral lenf nodları

N₃ = 6cm'den büyük pozitif lenf nodu

M_x = Uzak metastaz degerlendirilemedi

M_0 = Uzak metastaz yok

M_1 = Uzak bölgelerde metastaz var.(49)

Geniş kullanımı olan bu sistemin kendi içinde eksiklikleri de vardır. Prognozu etkileyen bazı konularda bilgi vermemesi en önemli eksikliğidir.

- Tümör derinliğini belirtmez
- Sadece primer tümörler için kullanımı vardır
- Hastanın genel/immünolojik durumunu belirtmez
- Başka sistemik hastalık olup olmadığını belirtmez
- Tümörün türü ve hücre kinetiğini belirtmez
- Perivasküler/perinöral tutulumu belirtmez
- Tümörün diferansiyasyonunu belirtmez

Tümör evrelendirmesi (Staging)

I.evre = $T_1N_0M_0$

$T_2N_0M_0$

II.evre = $T_1N_1M_0$

$T_2N_1M_0$

III.evre = $T_3N_2M_0$

$T_3N_3M_0$

IV.evre = Uzak bölge metastaz yapmış (M_1) ile tüm T ve N kategorilerini kapsar. (50)

2.12. Ağız Kavitesinde Epitel Kaynaklı Malignomlar

2.12.1. İn Situ Karsinom

Henüz derin tabakalara invazyon göstermeyen, yüzeysel ve küçük kanserdir. Görüntü ve histolojik olarak eritroplakiye benzer. Sıklıkla uterusunda, daha az oranda oral mukozada görülür. Kanamayan erozyon, bazen de çevresinde lökoplaki tipi değişiklikler gösteren kırmızı bir lezyon olarak gözükür. Çoğu kez dokunma ile hassasiyet vardır. İlk etapta ilişkisi olduğu düşünülen iritasyonun ortadan kaldırılması veya kortikosteroid gibi lokal antienflamatuvar ilaç tedavisinin sonuç vermeyişi klinik olarak in situ karsinom şüphesini düşündürmelidir. Lezyon aylarca boyutlarında bir değişiklik olmadan kalabilir, ondan sonra birdenbire invaziv karsinom şekline dönüşebilir. Tanı sadece histolojik olarak konabilir.(50)

2.12.2. Oral Skuamoz Hücreli Karsinom (SCC) (Epidermoid Karsinom)

Oral mukozanın sıklıkla rastlanan malign neoplazmaları olup tüm malign lezyonların %3-5'i oluşturmaktadır. Skuamoz hücreli karsinom oral kavite malign lezyonlarının %90'ını oluşturur. Oluşumunda tütün kullanımı, siroz, UV ışığı, kronik travmalar, kötü ağız hijyeni, virüsler önemli etkenlerdir. Skuamoz hücreli karsinom lokal destrüktif büyüme ve metastaz yapma yeteneğindedir. Sıklıkla mukozada gelişen skuamoz hücreli karsinom zamanla daha derin dokulara, komşu yumuşak dokulara, lenf bezlerine, sinirlere, kan damarlarına ve kemiğe yayılabilmektedir. Küçük lezyonlar genellikle asemptomatiktir ve büyüdükçe ağrı, parestezi, şişlik, halitozis gibi belirtiler göstermektedir. Tümör dokusu en üstte kısmen veya yaygın keratin içerebilir, bazı vakalarda ise nekrotik artıklarla kaplı ülser görülebilir. Kemiğe invaze olanlar radyografik olarak sınırları belirgin olmayan, düzensiz, litik lezyonlar şeklinde görüntü vermektedir.(50)

2.12.3. Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinomlar oral skuamoz hücreli karsinomların düşük grad sınıflamasında yer alır. Bu karsinoma 55 yaş üstü erkeklerde daha sık rastlanır. Verrüköz karsinom lezyonları tipik olarak egzofitik, karnibahar şekilli kitleler olarak görülür ve genellikle lökoplaki lezyonları ile ilişkilidirler. Yavaş gelişmesi, genellikle yüzeysel ve ekspansif büyüme göstermesi nedeniyle ihmal edilmesi ve geç tanı konulması ender değildir. En sık bukkal mukoza, gingiva ve

alveolar mukozada görülür. Klinik görüntüsü nedeniyle bu lezyonda papillom, verrüköz hiperplazi veya proliferatif verrüköz lökoplaki olarak yanlış ve buna bağlı oyalayıcı yaklaşımlara sıkça rastlanır.

Lenf bezi metastazı yapma eğilimi düşük olduğundan prognozu genelde iyidir.(50)

2.12.4. İğ Hücreli Karsinom

Skuamoz hücreli karsinomun nadir görülen bir formudur. Cinsiyetler arasında önemli bir fark bulunmamakta, görülen yaş ortalaması ise 50 yaş üzeridir. Diğer ağız kanserlerinden farklı olarak iğ hücreli karsinom tipik olarak sapsız, yüzeyde kabarık polipoid kitle olarak görülmekle birlikte, sapsız nodüler kitle ve ülser olarak da izlenebilir. Ağrı ve paresteziye neden olabilir. Tümör hızlı büyür ve erken metastaz eğilimi mevcuttur. İğ hücreli karsinomlar agresif yapılı tümörlerdir.(50)

2.12.5. Adenoid Skuamoz Karsinom

Skuamoz hücreli karsinomun nadir görülen bir türü olup, histopatolojik olarak adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom birleşimi ile karakterizedir. Metastatik lezyonlarda mukus üretimi gösteren adenoid yapı izlenir. Genellikle yetişkinlerde dil, ağız tabanı ve diğer mukozal yüzeylerde görülebilir. Klinik olarak nodüler, geniş tabanlı ve yüzey ülseri olmaksızın ağırlı kitle olarak izlenir. Hastaların %80'in de boyun lenf bezlerinde metastaz bulunur.(50)

2.12.6. Bazaloid Skuamoz Karsinom

Skuamoz karsinomun en yeni tanımlanan tipi olup üst solunum yolu mukozasında rastlanır. Daha çok hipofarenkste rastlanmasına rağmen oral mukoza lezyonları da rapor edilmiştir. Lezyon klinik olarak hızla büyüyen kitle, ya da ülser kitle olarak izlenir, ağırlı olabilir ve disfaji gelişebilir.(50)

2.12.7. Sinonazal Karsinom (Maksiller Sinüs Karsinomu)

Baş-boyun bölgesindeki tüm karsinomların %3'ünü oluştur. Paranasal sinüsler arasında da %80 maksiller sinüslerde saptanmaktadır. Etjolojisi bilinmemektedir. Çoğu lezyon

asemptomatik olup sinüzit semptomları ile karıştırılabilir. Bu nedenle çevredeki kemiği perfore edene kadar tanı konulmayabilir. Maksiller sinüs karsinomu yavaş gelişir ve kemik tutulumu olmadan genellikle tanı konmaz. Tümörün oral kaviteye yayılması sonucu diş ağrısı, diş çekimden sonra ağrının geçmemesi, dişlerde lüksasyon ve protezlerin uymaması gibi şikayetler gelişir.

Tümörün burun kavitesine doğru yayılması ile burun tıkanıklığı, akıntı, epistaksis, yüzde şişlik, fasiyal ağrı veya trigeminal sinirin 2. dalı etkilenirse maksilla ya da orta yüz bölgesinde güçlü ağrı ya da parestezi oluşabilir. Orbita tutumlarında unilateral proptozis, diplopi, unilateral görme kaybı ve baş ağrısı olabilir. Panoramik radyografilerde sinüs kavitesinde bulutsu bir görüntü ve kemik destruksyonu izlenebilir. 5 yıllık yaşama oranı %40'tır. Lenf bezi metastazı bu oranı %8'e düşürür. (50)

2.13. Ağız Kavitesinde Rastlanan Epitel Kaynaklı Olmayan Malignomlar

2.13.1. Rabdomiyosarkom

Çocukluk çağında baş-boyun bölgesinin yumuşak doku maligniteleri içinde en sık görüleni rabdomiyosarkomdur.(51) Baş-boyun bölgesinde görülme oranı %35-40 arasındadır.(52) Bu bölgede %31 oranı ile en sık yerleşim yeri orbitadır. Oral kavite ve farenks %29 ile ikinci sıklıkta tutulan bölgedir. Bütün rabdomiyosarkomların %70'i 12 yaş altında ortaya çıkmaktadır. Bunların da %43'ü 5 yaş altında tanı almaktadır.(53) İntraoral bölgede en sık görüldüğü yer yumuşak damak bölgesidir. Ağrısız, infiltratif ve hızlı büyüyen lobüler görünümlü tümoral lezyonlardır.(50)

2.13.2. Leiomyosarkom

Düz kasların differansiasyonu sonucu gelişen malign tümörlerdir. Yumuşak doku kaynaklı sarkomların %7'sini oluştururlar. Oral kavite tutumları çok nadirdir. Spesifik bir klinik görüntüsü olmamakla beraber bazen mukoza yüzeyinde sekonder olarak ülserasyon, gelişen büyüyen ağrılı/ağrısız şişlik şeklinde izlenebilir.(50)

2.13.3. Fibrosarkom

Fibrosarkom daha çok erişkinde, uyluk ve ekstremitelerde görülmesine karşın baş-boyun bölgesinde, nazal kavite, paranasal sinüsler, ağız ve nazofarenkste de görülebilir. Çene kemiklerinde de oluşabilir.(54) Yavaş büyüyen şişlik olarak ortaya çıkarlar ve ancak belirli büyüklüğe ulaştığında ağrı oluşturabilirler.(50)

2.13.4. Liposarkom

İkinci en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup alt ekstremit ve retroperitoneal bölgede sıktır. Baş-boyun bölgesinde nadir görülür. Boyun bölgesinde parotis lojunda, yanakta ve dilde görülebilmektedir.(54)

2.13.5. Osteosarkom

Multipl myelom ve metastatik kemik maligniteleri hariç kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür. %6-8 oranında çene kemiklerinde görülür. Maksilla ve mandibula tutulum yaklaşık olarak eşittir.

Mandibuler osteosarkomlar daha çok posterior bölgede, maksiler lezyonlar alveol kret, sinüs tabanı ve palatinal bölge, zigoma, orbital kemikte izlenir. Şişlik, ağrı ve dişlerde lüksasyon en sık rastlanan bulgulardır.

Parestezi ve maksiller tümörlerde nazal tıkanma da görülebilir. Radyografik bulgular yoğun sklerotik, lüsent sklerotik ve lüsent değişiklikler olabilir. Lezyonların periferik sınır belirginliği yoktur. Komşuluğundaki dişlerde kök rezorbsiyonları ve periodontal membrandaki genişleme izlenebilir. Osteofitik özelliği nedeni ile %25 olguda klasik "güneş ışığı"görüntüsü ortaya çıkabilir.(50)

2.13.6. Kondrosarkom

Çenelerde osteosarkomdan sonra ikinci en sık primer tümörüdür. Ağrısız, yavaş gelişen, dişlerde yer değişimi, kök rezorbsiyonu, periodontal aralıklarda simetrik genişleme ve mobilitelere yol açan kitle halindedir. Maksilla ve sinonazal bölgede daha sık olup nazal obstrüksiyon ve epistaksis bulguları verir. Mandibulada daha az görülür. Kemik korteksi yıkılmıştır. Korteks dışına taşma, osteosarkomlarda olduğu gibi, radyolojik olarak korteksten

dışa doğru uzanan ışımsal görünüm yaratabilir. Aylar içinde büyüme gösterir. Histopatolojik olarak derecelendirilmesi yapılabilen ve derecelendirilmesi prognozda önemli olan tek kemik tümörüdür.(55)

2.13.7. Anjiosarkom

Küçük kan ve lenf damarlarındaki endotel hücrelerden kaynaklanan nadir görülen malign bir tümördür. Bütün olguların %50'den fazlası baş-boyun bölgesinde oluşur, oral lezyonlar nadir görülür. Baş-boyun bölgesindeki kutanöz lezyonlar yaşlı bireylerde daha sık görülür. Erken lezyonlarda klinik olarak ezik/yara görüntüsü nedeni ile tanı güçleşmektedir. Lezyonlar büyür, genişler, nodüler şekil alabilir. Yüzeylerinde ülserasyon da gelişebilir.

Oral anjiosarkomlar başta dil, mandibula olmak üzere farklı lokalizasyonlar gösterebilir.(50)

2.13.8. Kaposi Sarkomu (KS)

Kaposi Sarkomu(KS) bağ dokusu ve kapiller endotel hücrelerin prolifasyonu ile oluşan, yavaş seyirli mezenşimal, multifokal bir tümör tipidir. KS sıklıkla human herpes virüsü 8 ile enfekte immün yetmezlikli, Human İmmunodeficiency Virüs (HIV) pozitif kişilerde görülmekle birlikte nadiren HIV negatif kişilerde de görülebilmektedir.(56,57)

Klinik olarak genellikle nodüle ve kırmızı mor plaklar şeklinde izlenirler. KS olguların büyük çoğunluğunda cilt lezyonları şeklinde, nadiren solunum ve gastrointestinal kanalda yerleşim gösterirler.(56-59)

Klinik olarak 4 tip KS tanımlanmıştır;

1. Yaşlı insanlarda görülen klasik tip,
2. Endemik olarak siyah ırkta görülen Afrikan tip,
3. AIDS ile ilişkili immün yetmezliğe bağlı olarak HIV pozitif hastalarda görülen epidemik tip,
4. İmmüsupresif tedavi alan hastalarda görülen iatrojenik tipdir.(57)

2.13.9. Melanoma (Malign Melanoma, Melanokarsinoma)

Malign melanomlar nevus hücreleri ve nöral krestten köken alan melanositlerin neoplastik dönüşüme uğramasıyla meydana gelen agresif karakterli neoplazmlardır. Görülme sıklığı açısından tüm malign tümörlerin %1-2'sini meydana getirir. Baş boyun bölgesinde görülme oranı tüm malign melanomların %29'u kadardır. Ağız içinde meydana gelen primer malign melanomlar nadir olup, tüm malign melanomların %0,2-8'ini oluşturur.(60,61) Oral bölgedeki malign melanomlar %80 oranında üst çene ve genellikle sert damak, dişeti daha az oranda da dudak mukozası, yanak, dil ve alt çene alveoler mukozada yerleşim gösterir.(60,62) Oral malign melanomlar genelde yassı lezyonlardır ve ülserasyon sık rastlanılan bir bulgudur. Ağrı, kanama ve radyolojik tetkiklerdeki kemik invazyonu hastalığın geç bulgularıdır. Oral malign melanomların geç teşhisine bağlı olarak alveol kemiğine invazyonun yanında dişlerin kaybı da gelişebilmektedir.(63,64)

2.13.10. Ewing Sarkomu

Ewing sarkomu, primer kemik tümörlerinin yaklaşık %4-6'sını oluşturur. Ender görülen ve kötü huylu kemik tümörüdür. Daha çok femur ve pelviste görülür. Baş ve boyun bölgelerinde görülme sıklığı düşüktür. Bu tümörler, genellikle 5-20 yaşları arasında erkek cinsiyette daha sık görülmektedir.(65) Ewing Sarkom görülen olguların %68'sinde tümörün en sık yerleşim yeri mandibuladır.(66) Klinik açıdan, bu tümör hızlı ilerleme gösterir. Tanı konulduğunda da başka bölgelerde metastaz görülme ihtimali fazladır.(67) Ewing sarkomunun baş-boyun bölgelerindeki klinik bulguları spesifik değildir ve genellikle hızlı büyüme, şişlik ve ağrı görülür.(68) Hastalığın en sık görülen başlangıç belirtisi %70,4 oranında şişliktir. İkinci en yaygın belirtisi ise %28,2 oranında görülen ağrı şikâyetidir.(66)

Baş ve boyun bölgesinde özellikle mandibulada ortaya çıktığında dişlerde mobilité, orta kulak enfeksiyonu ve parestezi bulgularına rastlanır.(69)

2.14. Ağız Kavitesinde Hemopoetik Sistem Malignomları

2.14.1. Lenfoma

Lenfoma primer olarak lenf bezi paransiminden kaynaklı bir dizi neoplazi sonucu oluşan malign bir tümördür. Lenfoma; immünolojik ve histolojik özelliklerine göre Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma olarak iki gruba ayrılır. İntraoral lenfomaların en sık görüldüğü alan Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik dokudur. Bu alanda lingual tonsil, farengeal tonsil, adenoidler ve sert-yumuşak damak birleşme hattı bulunur.(70)

1. Hodgkin Lenfoma

Lenfomaların %20'si bu grup içinde yer alır. Hastalığın etyolojisi bilinmemekle beraber günümüzde epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar hastalığın önemli bir yüzdesinde Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonunun bağlantısı olduğunu belirtmektedir. Genellikle belirtiler hasta tarafından fark edilen, büyüyen, ağrısız, belirgin lenf nodu/nodlarıdır. Erken dönemde tutulum görülen lenf nodları hareketlidir, hastalık ilerledikçe lenf nodları çevre dokulara fiske olur. Kilo kaybı, düzensiz ateş periyotları, gece terlemesi, anemi, deride pigmentasyon gibi sistemik bulgular gözlenebilir. Ender olarak oral mukozanın herhangi bir yerinde epitelde değişiklik bulunmayan, şişlik gösteren kitle, ülserasyon veya ülseröz stomatitis olarak da gözükebilir.(50)

2. Non-Hodgkin Lenfoma

Lenfomaların %80'ini oluşturur. B- ve T-lenfosit lenfoması olarak 2 ana tipi vardır. Düşük malignite gösteren tipinde yavaş büyüyen, ağrısız, tek veya gruplar halinde, semptomlar geç dönemde ortaya çıkar. Yüksek malignite gösterenlerde lenf bezlerinde hızlı büyüme, ağrı ve mobilite kaybı görülür. Lenfomaların genel bulguları olan şiddetli gece terlemesi, hızlı kilo kaybı ve yüksek ateşten başka tutulan doku ve bölgeye yönelik değişik şikayetler olabilir. Ağız tutulumu görüntüsü karakteristik değildir. Hacim artışı gösteren kitlelerin üzerinde düzgün mukoza olabileceği gibi ülserasyon da olabilir. Dişeti tutulumunda hiperplazi dikkati çekebilir ve periodontal enfeksiyonu ile karıştırılabilir. Çene kemikleri tutulumları enderdir. Oral bölgede klinik semptom olarak ağrı ve dişlerde lüksasyon görülebilir. Parestezi de

gelişebilir. Değişik büyüklükte, reaktif kemik oluşumu göstermeyen "güve yeniği" tarzı osteolitik lezyonlar radyolojik bulgulardır. (50)

2.14.2. Burkitt Lenfoma

B hücreli, yüksek dereceli diffüz bir lenfomadır. Primer olarak çene kemiklerinde en sık gelişen lenfomadır. Ekstranodal bir lenfoma olarak başlar ve başlangıcında lenf nodlarında tutulma beklenmez. Tümör çenede büyük, nadiren ağırlı kitle oluştur. Bazen mukozada ülserasyon, dişlerde mobilite, gözde oluşursa propitoz meydana gelir.(54)

2.14.3. Multipl Miyelom

Sistemik bir hastalık olup kemiğin en sık görülen malign tümörüdür. Hastalık genellikle çenelerde bulgu vermeden önce teşhis edilmiş olur.(70) Çenelerde görülen multipl myelomlar genellikle manbibilada gözlenir.(71,72)

Çene kemiklerinde ağrı ve uyuşukluk hissi, özellikle mandibula molar bölgede, angulus mandibulada lokalize olduğu alanda şişlik, dişlerde mobilite ve ağrı saptanır. Çene kemiklerinde tümörün dektrüksiyonuna bağlı spontan fraktürler oluşabilir. Yumuşak doku tutulumları ise çene kemiklerine göre nadirdir. Bu tutulumlarda bazı hastalarda amiloid depolanması oral mukozayı, özellikle dil mukozasını etkileyebilir. Oral bulguların saptanması hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir. Radyolojik olarak özellikle kafatası ve çene kemiklerinde zımba ile delinmiş gibi multipl litik lezyonları tipik görüntüsüdür.(50)

2.14.4. Lösemi

Lökositlerin neoplastik proliferasyonu sonucu kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi, çoğunlukla kanda birikmesi ile karakterize tablodur. Kemik iliğinin istilasına ile normal olgunluğa erişmiş kan hücrelerinin çoğalması engellenir ve eritrosit, trombosit ve agranülosit yapımı azalır. Eritrositlerin azalması ile solukluk, çabuk yorulma gibi anemi belirtileri, granülosit azalması ile enfeksiyon eğilimi, trombositopeni ile de spontan veya küçük travmalarla oluşan kanamalar ön plana çıkar.

1. Akut Lösemi

Aniden başlaması önemli bir özelliktir. Hücre tipine göre isimlendirilir, akut lenfoblastik lösemi (ALL) daha çok çocuk ve gençlerde görülür, prognozu daha iyidir. Akut myeloblastik lösemi tipi (AML) daha çok erişkinlerde görülür ve prognozu daha kötüdür. Ağız belirtileri olarak özellikle miyeloblast infiltrasyonu ile gingival hacim artışı, peteşi ve kanama yatkınlığı, koyu renkli dişeti, dişetinde eroziv-nekrotik alanlar, dişlerde mobilite, dil pası, kanamalara bağlı halitozis, disfaji, geçmeyen yaralar, oral ülserasyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir.(50)

2. Kronik Lösemi

Kronik lenfoblastik lösemi (KLL) ve kronik miyeloblastik lösemi (KML) olarak ikiye ayrılır. Kronik löseminin ağız belirtileri oldukça seyrektr. Solgun mukoza, büyük ve ağrısız belirgin ülserasyonlar ve bunlarda çok yavaş iyileşme eğilimi, kanama yatkınlığı dikkati çekebilir. Gingival hiperplaziler genelde yoktur. (50)

2.15. Ağız Kavitesinde Metastatik Tümör Oluşumları

Oral kavite metastatik tümörleri bütün oral malign karakterli tümörlerin %1'ini oluşturur. Bu metastazlar kemik ya da oral yumuşak dokulara olabilmektedir.

Akciğer, meme, prostat, böbrek, tiroid kanseri ve melanomun oral mukoza yumuşak dokuları ve çene kemiklerindeki metastazları iyi tanımlanmış kanserlerdir. En sık görülen oral kavite yumuşak doku metastaz bölgesi gingivadır ve olguların %50'sini oluşturur. Gingivayı dil mukozası izlemektedir. Lezyonlar genellikle hiperplastik veya reaktif büyümeye benzeyen nodüler kitle şeklindedir. Mukoza yüzeyi ülser olabilir, komşuluğundaki dişlerde mobilite, ağrı, parestezi, lenfadenopati izlenebilir. Bazı metastaz olguları asemptomatik olabilmektedirler. Bazı olgularda oral mukozadaki lezyonlar malignitenin ilk işareti olabilmektedir. Çene kemiklerinde mandibula posterioru ve kondil başka bölgelerde gelişen karsinomların en sık tutulum alanlarıdır, maksilla da tutulum nadirdir. (50)

2.16. Tükürük Bezi Kaynaklı Malignomlar

Tükürük bezi kanserleri tüm baş-boyun malignitelerin %3'ünü oluştururlar. Tüm benign ve malign tükürük bezi tümörleri en son 2005 yılında yayınlanan WHO tümör sınıflamasına göre yapılmaktadır.(Tablo 2)

Tüm tükürük bezi tümörlerin %80-85'i parotis bezinde görülür. Parotis tümörlerin de yaklaşık 3/4'ü benign ve 1/4'ü de malign yapıdadır. Tükürük bezi tümörleri daha az olmakla beraber sublingual, submandibuler ve minör tükürük bezlerinden de gelişebilir. Submandibuler bezi tümörlerin %40-45'i, sublingual bezi tümörlerin %70-90'ı ve minör tükürük bezlerinin %50-75'i malign karakterdedir.

En sık görülen malign tükürük bezi tümörleri mukoepidermoid karsinoma ve adenokistik karsinoma olup bu iki tümör tüm tükürük bezi malignitelerin %24 -33'ünü oluşturmaktadır.

Yüksek gradlı tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %40 olup intermediat veya düşük gradlı tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranları %85-90'a kadar çıkmaktadır.

Tükürük bezi kanserlerinde klinik görünüm tümörün orijin aldığı bölge ve çevresel dokulara invazyon miktarı ile ilgilidir. Selim tümörlerde genelde tükürük bezinde ağrısız bir kitle mevcuttur fakat malign tümör gelişiminin habercisi genelde ağrı ile birlikte fasiyal sinir paralizi ve lenfadenopati olmaktadır.(50)

2.16.1. Mukoepidermoid Karsinoma

Tüm major tükürük bezi tümörlerinin %6-9'unu oluşturur. Erişkinlerde ve çocuklarda en sık karşılaşılan tükürük bezi malignitesidir. %60-70 oranında parotiste görülür, bunu damak izler. Klinik olarak ağrısız ve büyüyen kitle olarak prezente olurlar, genellikle asemptomatikler ve ağrı yüksek gradlı tümörlerde görülür.(73-75) Mukoepidermoid karsinom nadiren göğüs, bronş, periparotid lenf nodu, larinks, ösefagus, tiroid, kulak, timus ve konjonktiva gibi farklı bölgelerde de görülebilir.(76-78)

Mukoepidermoid karsinomanın bu bölgelerdeki oluşmasının nedeni ektojik tükürük bezi dokusunun varlığı olarak öne sürülmektedir.(78-80) Baş ve boyun bölgesinde boyun lenf nodları, maksilla, orta kulak, tiroid ve mandibulada ektojik tükürük bezi dokularının varlığı gösterilmiştir.(79-81)

2.16.2. Adenoid Kistik Karsinoma (AKK)

Adenoid kistik karsinoma (AKK), tükürük bezlerinin nadir görülen bir malign neoplazmidir.(82) Baş-boyun bölgesinde görülen malign neoplazilerin %1'inden daha azını oluşturmakla birlikte minör tükürük bezlerinin en yaygın, majör tükürük bezlerinin ise ikinci en sık görülen malign tümörüdür. (83)

AKK submandibuler tükürük bezi, sublingual tükürük bezi ve minör tükürük bezlerinin en yaygın görülen malign tümörü olmasına rağmen, parotid kanserlerinin yalnızca %15'ini oluşturmaktadır.(82) Özellikle kadınlarda ve çoğunluğu erişkinlerde, yaşamın 5. ve 6. dekatlarında görülmektedir.(84-86) AKK yavaş büyüyen fakat agresif karakterli, rekürrens kapasitesi yüksek bir neoplazmdır.(87) Tümörün yavaş büyümesi nedeniyle, hastalar tedavi için başvurduklarında lezyonun birkaç yıldır var olmasıyla karakterizedir. Bunun dışında ağrı, fasiyal paralizi ve perinöral invazyon da AKK'nın karakteristik özelliklerindendir.(84)

2.16.3. Adenokarsinomalar

Adenokarsinomların farklı alt grupları vardır:

1. Asinik hücreli adenokarsinoma
2. Farklı tanımlanmamış olan adenokarsinoma
3. Bazal hücreli adenokarsinoma
4. Clear cell adenokarsinoma
5. Kistadenokarsinoma
6. Sebace adenokarsinoma
7. Sebace lenfadenokarsinoma
8. Onkostik adenokarsinoma
9. Tükürük kanalı adenokarsinoması
10. Primer müsinöz adenokarsinoma

Asinik hücreli karsinoma mukoepidermoid ve adenokistik karsinomlardan sonra en sık görülen 3. malign tükürük bezi tümörüdür. Vakaların çoğu kadınlarda ve parotis bezinde (%80) yavaş gelişen ağrısız kitle olarak ortaya çıkar. Olguların 1/3'ünde ağrı mevcuttur. Tümöral kitle ile klinik olarak kanama, ekşi tat, telenjektazi, ve geç dönem ülserasyonlar gözlelenebilir.(50)

2.17. Ağız Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımı

Ağız kanserlerinin tedavisinde esas amaç; hastalısız bir yaşam ve organların olabildiğince korunduğu fonkiyonel bir sonuç elde etmektir. Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, veya bunların kombinasyonları kullanılır. Tedavi yönteminin seçimi hastalık lezyonunun lokalizasyonuna, yaygınlığına, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıkların durumuna, histopatolojik özelliklerine göre yapılmalıdır. Bu bakımdan hücre tipi, diferansiyasyon derecesi, lenf nodlarının durumu, kemik invazyonu, cerrahi sınırlar önemlidir. Sadece çene kemiklerini tutmuş olsa bile kanser sistemik bir hastalık tablosu olduğundan medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve cerrah tarafından multidisipliner bir yaklaşımla tedavi planlaması yapılmalıdır.(50)

2.17.1. Cerrahi Tedavi

Ağız kanserlerinin tedavisinde en etkili yöntemdir, tümörün evresine göre lenf bezlerini de içerebilir. Fonksiyon ve estetik açıdan önemli bir bölge olan oral kavitede uygulanacak cerrahi girişimlerde bu durumun göz önüne alınması da kür sağlanması kadar önemlidir.

Alt dudağın erken evre kanserlerinde V veya W şeklinde eksizyon ve primer sütur en sık uygulanan yöntemdir. Daha büyük tümörlerde lokal flepler, miyokütan flepler veya serbest mikrovasküler fleplerin kullanılması gerekli olabilir. Dudak ile sınırlı kalmış kanserlerde genellikle 1-1.5cm'lik bir sağlam dokunun da rezeksiyon alanı içerisine alınması sağlam cerrahi sınır elde edilebilmesinde yeterli olabilir. Diğer oral kavite kanserlerinde bunu elde etmek için en az 2cm'lik bir sağlam doku çıkartılması gerekir. Bu bölgelerde parsiyel rezeksiyonlar, hemiglossektomi, total glossektomi, gerektiğinde marjinal mandibulektomi veya parsiyel mandibula rezeksiyonları, parsiyel maksilla rezeksiyonları uygulanabilecek cerrahi girişimlerdir.

Defektin şekline göre hem deri hem kemik hem de mukozayı tamir etmek üzere doku sağlanabilmesi ve transferi önemlidir. Cilt ve mukoza tamirlerinde genelde radial ön kol flebi, total glossektomi sonrası onarımda üzerinde deri içeren kas kitlesi ve duyu siniri içeren flepler kullanılır.

Boyunda belirgin lenf bezi tutulumu şüphesi olan hastalarda boyun diseksiyonu yapılır. T₁N₀M₀ ve T₂N₀M₀ gibi erken evre alt dudak kanserlerinde boyuna metastaz oranı düşük

olduğu için profilaktik bir boyun diseksiyonu uygulanması yerine hasta yakın bir şekilde takip edilir.

Buna karşılık T₃-T₄ tümörler, komissüra lezyonları ve nüks olgularında boyunda lenf bezi tutulumu saptanmasa da profilaktik bir boyun diseksiyonu yapılması genellikle önerilmektedir. Bu durumda uygulanacak seçenek genelde supraomohyoid bir boyun diseksiyonu şeklindedir.

Çok erken in situ, mikroinvaziv karsinomlar ile yüzeysel ve 1cm'den küçük kanserler dışında N₀ da olsa erken evre alt dudak kanserlerinde lezyonun lokalizasyonuna göre primer tümör rezeksiyonu ile birlikte ipsilateral veya bilateral suprahyoid boyun diseksiyonu yapılması önerilmektedir. Amaç kür ve profilaksi sağlanması değil, birinci istasyonda lenf bezi metastazının bulunup bulunmadığının saptanmasıdır. Bu bölgede lenf bezi tutulumu saptanan hastalarda ikinci seansta kapsamlı bir boyun diseksiyonu gerekir. Alternatif olarak cerrahi sırasında frozen kesitler ile sentinel lenf bezi tutulumu araştırılabilir.

Üst dudak kanserlerinde preauriküler lenf bezi tutulumu dikkate alınır ve gerektiğinde yüzeysel bir parotidektomi ilave edilir.

Oral kavitenin diğer bölgelerinde boyuna metastaz oranı ortalama olarak %30 civarındadır. Sert damak ve üst gingivada bu oran düşük olduğu için kural dışı bırakılırsa diğer oral kavite lezyonlarında boyunda lenf tutulumu N₀ da olsa rutin olarak ipsilateral, orta hatta yaklaştı veya tutmuş olan lezyonlarda bilateral supraomoyohyoid diseksiyonu uygulanır.

Dil kanserlerinde genişletilmiş bir supraomoyohyoid boyun diseksiyonu yaklaşımı da vardır.(50)

2.17.2. Adjuvan Radyoterapi (Postoperatif Radyoterapi)

Genelde cerrahiden 2-3 hafta sonra tümörün evresi ve derecesine göre primer yaklaşıma ek olarak yapılan destekleyici radyoterapidir. Postoperatif radyoterapi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir:

1. Yüksek grad'lı tümörlerde,
2. Cerrahi sınırın yakın ya da mikroskopik olarak pozitif olduğu durumlarda,
3. Rekürren hastalık için cerrahi uygulandığında,
4. Tümörün cildi, kemiği, siniri veya gland dışı yapıları invaze ettiği durumlarda,

5. Büyük rezidüel ya da inoperabl tümörlerde,
6. Bölgesel lenf bezi tutulumlarının pozitif olduğu durumlarda.

Boyunun lenf bezlerinin patolojik olarak pozitif olduğu durumlar dışında düşük oranda subklinik metastaz riski olan, düşük grad'lı mukoepidermoid karsinom ve adenoid kistik karsinomlar hariç klinik olarak N₀ hastalıkta profilaktik radyoterapi önerilmektedir.

Preoperatif dönemde oral sağlığın değerlendirilmesi yapılmalı ve diş çekimleri gerekiyorsa önce yapılmalı.

Tedavide genellikle günde 1.8-2 Gy, haftada 5 gün, 5-6 haftada toplam 55-65Gy uygulanmaktadır.(50)

2.17.3. Palyatif Radyoterapi

Tedavi şansı olmayan, uzak organ metastazlı veya radikal cerrahiye uygun olmayan çok yaşlı ve çok ileri evreli hastalarda tümör hacmini küçültmek ve semptomları azaltmak amacıyla yapılır. Kanser hastalarının %50-60'ına hastalıklarının herhangi bir dönemde radyoterapi uygulanmaktadır. Bu uygulamaların yaklaşık yarısı lokal ileri evre ve/veya metastatik hastalarda uygulanmakta olup amaç semptom kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır.

Kemik metastazına bağlı ağrı, kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Radyoterapinin kemik metastazına bağlı ağrının önlenmesinde ve iskelet çatının korunmasında önemli bir yeri mevcuttur.(50)

2.17.4. Brakiterapi

Tedavi amaçlı radyasyon uygulaması genellikle hastadan 80-100cm mesafede bir cihazdaki kaynaktan ışın uygulaması şeklinde yapılmaktadır. Hastada tümöre verilecek dozun miktarı demetin geçtiği sağlam dokunun tolerans dozu ile sınırlıdır ve bu tolerans dozu zaman zaman tümör öldürücü dozdan daha düşük olduğu için yeterli doza ulaşılması olanaksızdır.

Brakiterapide ise tümöre yeterli dozu verebilmek amacıyla radyoaktif kaynak direk tümörün içine ya da çok yakınına yerleştirilir. Bu şekilde kaynağın yakın komşuluğundaki tümör yüksek doz alırken çevredeki sağlam dokulardaki dozun düşük düzeyde kalması sağlanır.

Kaynak olarak Radyum (Ra-226), İridyum (Ir-192), Sezyum (Cs-137) veya Altın (Au-198) kullanılmaktadır. Altın en kısa yarı ömre sahip ve vücuttan çıkarılmasına gerek olmaması nedeniyle tercih edilmekte olup direkt kitle içerisine veya yakın çevresine implante edilmektedir.(50)

2.17.5. Kemoterapi

Bu tedavide kullanılan sitotoksik ve sitostatik ilaçların birçoğu DNA ya da RNA üzerine etki ederek protein sentezini bozar. Bu etkisini hem kanser hem de normal hücrelerde aynı şekilde gösterir, fakat kanser hücreleri normal hücrelerinden daha hızlı çoğaldığı için daha fazla etkilenir. Kemik iliği, gastrointestinal sistem mukozası ve saç folikülleri gibi hızlı çoğalan normal dokuların hücreleri daha çok ve hızlı şekilde zarar görür. Çeşitli sitotoksik ilaçlar kanser hücrelerinin çoğalma sikluslarının farklı fazlarında etki yaparlar. Bundan dolayı ilacın belirli aralıklarla verilmesi uygundur. Tedavide birkaç ilaç birarada kullanılabilir, bunun sonucu hem toksisite azalır hem de hücre çoğalma siklusu birden çok fazda etkilenebilir. Bu yaklaşım genelde reküran veya opere edilemeyen hastalarda yapılır.(50)

2.17.6. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoterapi

Tümörün boyutu, özellikleri ve yayılımına bakarak koruyucu tedavi olarak uygulanan kemoterapi, hormon tedavisi, akıllı ilaç ve radyoterapi tedavileri gibi yöntemlerle, kanserin yenileme ihtimalini azaltmayı hedeflemektedir. Burada amaç hem primer tümör, hem de metastazlara etkili olabilmektir. Rezidiv riski fazla olan tümörlerin cerrahi olarak çıkartılması ya da radyoterapiyle kesin olarak tedavi edilmeleri sonrası, mikrometastatik hastalığı yok etmek amacıyla yapılan kemoterapiye "adjuvan kemoterapi" denir. Amaç yapılan lokal tedavilerin sağladığı hastalıksız dönemin tam iyileşmeye dönüşmesini sağlamaktır.

Mikrometastaz ile ilgili bir diğer kemoterapi de "neo-adjuvan kemoterapi"dir. Lokal tümörü bulunan olgularda sistemik yayılım olasılığından dolayı cerrahi tedaviden önce kemoterapi yapılması öngörülmektedir. Bu kemoterapiye alınacak olumlu sonuç cerrahi girişimi daha kolay hale getirir, hatta inopere tümörü opere edilebilir özellik kazandırabilir.(50)

2.17.7. Yeni Tedavi Yaklaşımları

2.17.7.1. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT – İntensity Modulated Radiotherapy)

Sağlıklı dokuları koruyarak hedef volumde kabul edilebilir bir doz dağılımını sağlama amaçlı yöntemdir. Doz yoğunlukları, risk altındaki organların korumaları gözönüne alınarak yapılır. Bu şekilde kabul edilebilir homojen doz ve tümöre yakın sağlıklı dokularda maksimum koruma sağlanır. Tümör için hangi dozun yeterli, hangi dozun kritik organ için limit doz olduğunu önceden hesaplanır. Sadece kitleye istenilen dozda ışın veren ve çevreyi maksimal koruyarak minimal doz kullanılan yöntem olup yan etkilerin %70 oranında azaldığı düşünülmektedir.(50)

2.17.7.2. Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (IGRT – Image Guided Radiotherapy)

Tümörlerin tedavi sırasında ve aralarında hareket etmeleri nedeniyle oluşan volum kaymaları günlük görüntüleme tekniklerini kullanarak, tümör boyutunun, yerleşiminin ve koordinatlarının doğru olarak belirlenmesini sağlamaktadır. Bu yöntemle tümörün iyi bir şekilde hedeflenmesinin yanı sıra yumuşak doku görüntülenmesinin avantajı ile tümör ve normal dokular arasındaki zamana bağlı değişiklikler belirlenebilmektedir, ayrıca ışının daha hedefe yönelik verilmesi sağlanmaktadır.(50)

2.17.7.3. Stereotaktik Radyoterapi (SRT)

Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasıdır. Bu yöntemde çok sayıda farklı açılardan ışın demetleri hedef hacme yönlendirilmekte, ışınların çakışma bölgesinde yüksek dozlara çıkılırken, hedef hacim dışındaki normal dokularda hızlı doz düşmesi gerçekleşmektedir. Özellikle 4 cm'den küçük hedef hacimlerde doz dağılımında diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantajlar sağlamaktadır. SRT de hedef hacme çok az emniyetle yüksek doz uygulanmaktadır.(50)

2.17.7.4. Gen Tedavisi (Somatik Hücre Gen Tedavisi)

Yöntemin hedefi hastalığın genetik temelinde kaynağında müdahale edilmesidir. İnsanda uygulanabilen gen tedavisinde olası 2 ana tip hücre bulunmaktadır; germ hücreleri ve somatik hücreler. Somatik gen tedavisi vücut hücrelerine odaklanır ve somatik hücrelerin bir kısmına yönelik müdahale ile hastalıkta düzelme hedeflenir. Genotip taşıyan hastadan bazı hücreler alınır, klonlanarak çoğaltılmış olan "wild" tipdeki normal gen kopyaları bu hücrelere aktarılır. Son aşamada oluşan bu "transjenik" hücreler tekrar hasta vücuduna geri verilir.(50)

2.17.7.5. Fotodinamik Tedavi (FDT)

Yerel ya da sistemik ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen hedef lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak ortadan kaldırılması prensibine dayanan bir fotokemoterapi yöntemi olarak tanımlanabilir.

En etkili olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı endikasyonlar ise aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve yüzeysel bazal hücreli karsinomdur. Fotodinamik tedavide fotosensitizan maddeler hastaya verilerek kan yoluyla hedef hücrelerde biriken maddenin uygun dalga boylu ışıkla taranması sonucu doku yıkımının olduğu bir tedavi yöntemidir. FTD' nin mekanizması basit olarak fotosensitizanın ışık ile aktivasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerinin esansiyel hücre komponentlerini geri dönüşümsüz biçimde okside ederek doku hasarı ve nekrozu oluşturmaya dayanır.(50)

2.18. Lipitler

Karbonhidratlar ve proteinler ile birlikte canlıların temel yapıtaşını meydana getiren en önemli organik bileşiklerden biri de lipitlerdir.(88)

Lipitler, suda çözünemeyen veya az miktarda çözünebilen; aseton, eter, kloroform gibi organik çözücülerde iyi çözünebilen hidrofobik yapıda olan organik moleküllerdir. Lipitler; organizmanın en önemli besin kaynaklarından biridir ve vücut için enerji temin edilmesinde, yağda eriyen vitaminlerin bağırsaklardan emilmesinde, hücre membran stabilizasyonunda, prostaglandinler ve steroid hormonların vücuttaki homeostazisinin kontrolü gibi birçok görevde yer almaktadırlar.(89)

Başlıca lipitler; uzun zincirli serbest yağ asitleri, triaçilgliserol (trigliseritler), kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipitler ve lipoproteinler olarak sınıflandırılırlar.

2.18.1. Yağ Asitleri

Kimyasal olarak metil, karboksil ve hidrokarbon bileşiklerinin birleşmesi ile meydana gelen yağ asitleri, serbest yada lipitlere bağlı olarak karbonhidrat ve proteinler ile birlikte organizmanın temel yapıtaşlarını meydana getiriler.(90) Yağ asitleri, yapılarında bulunan karbon atomunun sayısına göre 3 gruba ayrılırlar.

- a) 6'dan az karbonlular kısa zincirli,
- b) 6-10 karbonlular orta zincirli,
- c) 12'den daha fazla karbon bulunanlar uzun zincirli

Yağ asitleri yapısında çift bağ içerip içermemesine göre 2 sınıfa ayrılmaktadır;

1. Doymuş Yağ Asitleri

Doymuş yağ asitlerindeki bütün karbonlar H ile doyurulmuştur ve genellikle 16- 18 karbondan meydana gelirler. Doymuş yağ asitlerinin yoğunlukları düştükçe molekül ağırlıkları, kırılma indeksleri ve viskoziteleri artar. Hemen hemen bütün lipitlerin içinde doymuş yağ asidi esterleri bulunmaktadır. En yaygın doymuş yağ asitleri; palmitik asit ve stearik asittir. Yapılan çalışmalara göre, doymuş yağ asitleri kandaki LDL kolesterol seviyesini yükseltmektedir. Bunun sonucunda damarlar temizlenememekte ve birikimler

oluşarak ateroskleroz meydana gelmektedir.(91) Ayrıca, doymuş yağ asitlerinin fazla alınımı kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riskini de artırmaktadır.(92)

2. Doymamış Yağ Asitleri

Doymamış yağ asitleri karbon atomları arasında bir veya daha fazla çift bağ içerip içermemelerine göre tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar.(93)

2.18.2. Trigliseritler

Trigliseritler üç yağ asidinin bir gliserol molekülü ile birleşmesiyle oluşan, yağ asitlerinin depolanma şeklidir. Trigliseritler yağ dokusunda büyük lipid damlacıkları içinde saklanırlar. Ayrıca bazı belirli lipoproteinlerin öğeleri olarak da taşınırlar. Kanda bulunan trigliseritler gastrointestinal sistem ve karaciğerden kaynaklanırlar. Dolaşımdaki trigliseritlerin ise yaklaşık olarak %90'ından fazlası gastrointestinal sistemden emilmektedirler.(94, 95)

2.18.3. Kolesterol

Kolesterol, kan plazmasında taşınan, hücre membranının yapısına katılan ve suda çözünmeyen dört halkalı sekiz karbonlu bir steroldür. Kolesterolün esas yapısını Asetil CoA'dan sentezlenen sterol çekirdeği oluşturmaktadır. Kolesterolün %93'ü hücre içinde bulunurken, %7'si ise plazmada bulunmaktadır.(96)

Serum kolesterol seviyesini en çok etkileyen etken diyetdir. Yaş, cinsiyet, kalıtım, fiziksel aktivite, vücut ağırlığı, sigara ve diyabetes mellitus gibi etkenler de serum kolesterol konsantrasyonunu etkilemektedir. Serum kolesterol seviyesinin artması koroner kalp hastalık riskinin artmasına da yol açmaktadır. Koroner kalp hastalık riski için plazma kolesterol düzeyi 200 mg/dL altındaki değerler için risksizdir fakat 240 mg/dL'nin üzerine çıktığı zaman risk artmaktadır.(97, 98)

2.18.4. Fosfolipitler

Fosfolipitler lipoproteinlerin temel elemanlarından ve hücre ile organel membranlarının önemli yapı taşlarıdır. Fosfolipitlerde gliserolde bulunan üç hidroksil grubundan ikisinde esterleştirilmiş yağ asitleri vardır ve üçüncü grup ise fosfata esterleştirilmiştir. Karaciğerden sentezlenmektedirler, ayrıca trombosit ve endotel hücreleri tarafından da sentezlenirler. Dokularda fosfat verici olarak görev yapmaktadırlar. Bir fosfolipit olan tromboplastin pıhtılaşmada önemli rol oynamaktadır. Başka bir fosfolipit olan sfingomyelin ise, sinirlerin çevresindeki myelin kılıfında bulunur ve sinyal iletiminden sorumludur (97).

2.18.5. Lipoproteinler

Herhangi bir dokuda sentez edilen lipid moleküllerini hedef bölge yada hücreye taşıyan lipid-protein karışımı moleküllere lipoprotein adı verilmektedir.(99)

Lipoproteinler, kolesterolün karaciğerden dokulara taşınmasında görev yaparlar. (97,98)

Lipoproteinler 5 gruba ayrılmaktadır:

1. Şilomikronlar (ŞM),
2. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL),
3. Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL),
4. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL),
5. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL).

2.18.5.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar yoğunluk olarak en az fakat boyut olarak en büyük olan lipoprotein molekülüdürler. Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilirler, diyet ile alınan lipidleri, kolesterol ve kolesterol esterlerini ve trigliseriti periferik dokulara taşırlar.(100)

2.18.5.2. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

Yapı olarak şilomikronlara benzeyen VLDL'ler karaciğerde oluşturulurlar ve karaciğerde sentezlenen trigliseritler ve kolesterolü kullanılabacak bölgelere taşırlar. Yani aslında dolaşımda bulunan kolesterol dışardan diyet ile alınan kolesterol değil karaciğer tarafından sentezlenen kolesteroldür. İlgili bölgede trigliseritlerini bırakan VLDL'ler artık LDL olarak dolaşıma katılırlar.(101)

2.18.5.3. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL)

VLDL metabolizmasında, VLDL'nin LDL'ye dönüşümünde oluşan ara ürün, ara dansiteli lipoprotein olarak adlandırılır. IDL'nin plazma konsantrasyonu çok düşüktür. Ya karaciğer tarafından temizlenir ya da hepatik lipazın etkisiyle LDL'ye dönüşerek katabolize olur (102,103).

2.18.5.4. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)

Çok düşük yoğunluğa sahip olan LDL, plazmada kolesterol taşınmasından esas sorumlu olan aterojenik bir moleküldür. Kandaki seviyesinin yükselmesi aterosklerozun ön habercisi olarak bilinmektedir. %65-70 oranında lipit içeren LDL, kolesterolün yaklaşık %70'ni taşımaktadır. %20-30 oranında ise proteinlerden meydana gelmiştir.(104) LDL'nin esas görevi; kolesterolü karaciğerden dokulara taşımaktır.(105)

Oksidasyona uğramış LDL sitotoksik etki göstererek vasküler endotel hasarına neden olabilir. Ayrıca monositler ve lenfositler için kemotaktik etki gösterebilir ve köpük hücre oluşumunu arttırabilir.(106)

2.18.5.5. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

Karaciğer ve ince bağırsak duvarından sentezlenen HDL, en yüksek yoğunluğa sahip lipoprotein türüdür. Ayrıca en küçük çapa da sahip'tir. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık %20-30'u ile hücrelerdeki fazla kolesterolün taşınmasında görev almaktadır.(105) Bundan dolayı aterosklerozdan korunmada da fonksiyonu bulunmaktadır.(107) LDL kolesterolü hücrelere taşıırken, HDL ise hücrelerde bulunan aşırı kolesterolü hücrelerden uzaklaştırmaktadır. Yüksek orandaki HDL ise karaciğerde safra tuzlarına dönüşmektedir.(108) Bu nedenle HDL, ters kolesterol taşınımından ve yapısındaki antioksidanlardan dolayı antiaterojenik lipoprotein olarak bilinir. HDL düzeyini arttıran faktörler; egzersiz, kilo kaybı, hipotrigliseridemik ilaçlar ve alkoldür. HDL düzeyini azaltan faktörler ise; obezite, erkeklerde puberte, sigara, androjenler, hipertrigliseridemi, tip 2 diyabet ve kalıtsal HDL eksikliği sendromlarıdır.(109,110)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na Ocak 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında, diş çekimi, implant tedavisi ve diğer tedaviler için başvuran ve geçmişte geçirmiş/ tedavi görmüş ağız kanseri hikayesi olan hastaların kandaki lipit seviyelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay tarih : 22.03.2023 ;Karar no: KAEK - 250)

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Şeması

Bu retrospektif çalışma için Ocak 2018 ve Ocak 2023 tarihleri arasında, geçmişte ağız kanseri hikayesi olan, yaşları 37-91 arasında değişen, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği'ne (ASA) göre fiziksel durumu I veya II olan ve sigara içmeyen 28 (13 kadın, 15 erkek) hasta seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kandaki lipit seviyeleri değerlendirmek amacıyla hastalardan Hemogram alınarak veriler toplanmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

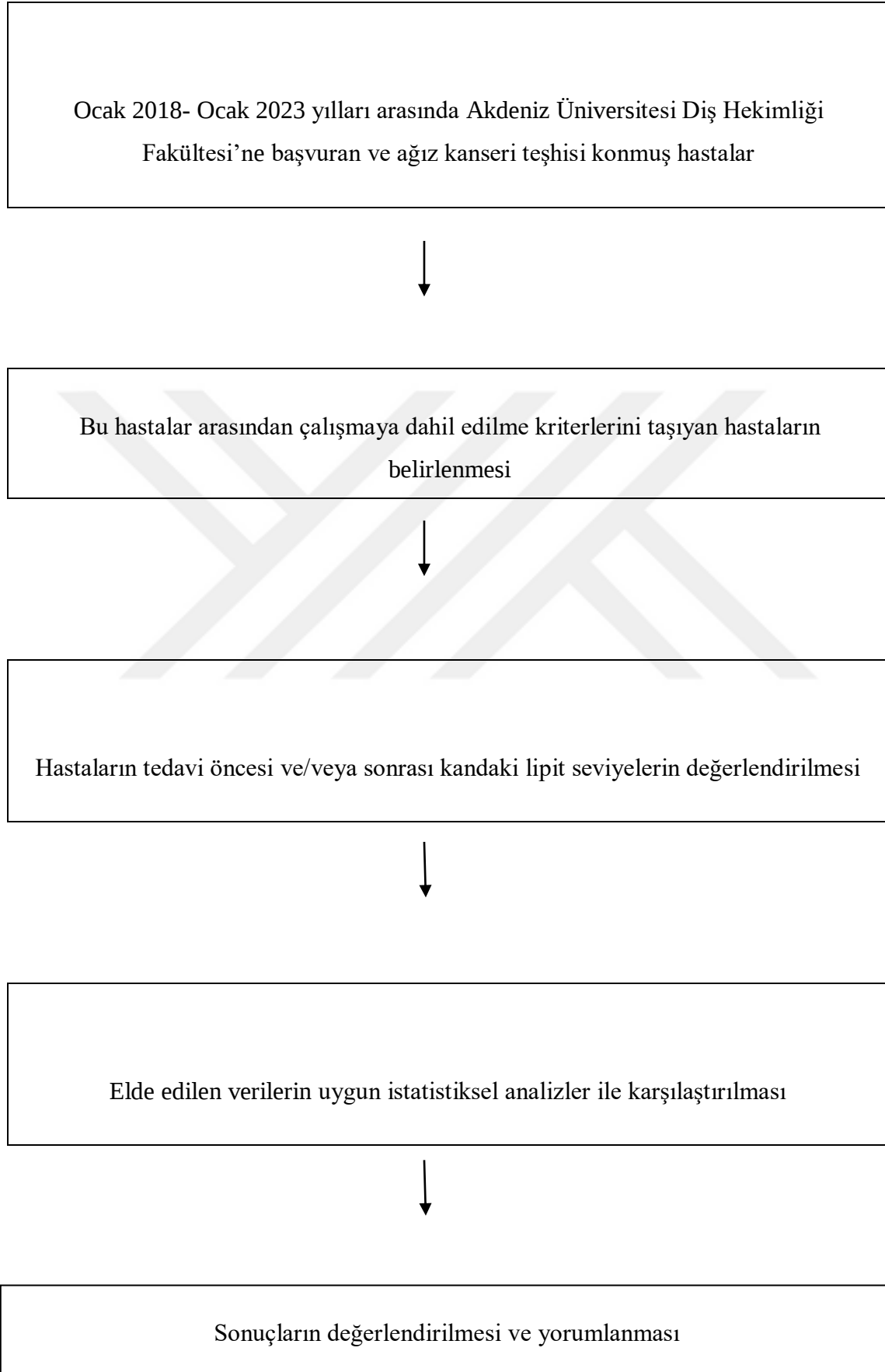
- Oral kanser nedeni ile cerrahi tedavi görmüş olmak,
- Kemoterapi – Radyoterapi almamış olmak,
- Oral kanser dışında karsinoma öyküsü bulunmamak,
- Kanser teşhisi konulduğu sırada herhangi bir metabolik veya endokrin bozukluk tanısı bulunmamak,
- Sigara tüketiminin olmaması.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Tedavi ve takip kayıtlarında eksik bilgi bulunması,
- Ağız kanseri dışında, başka organlarda kanser teşhisi bulunması,
- Radyoterapi – Kemoterapi öyküsü bulunması,
- Kanser teşhisi öncesi herhangi bir metabolik veya endokrin hastalık tanısı bulunması,
- Sigara tüketiminin olması.



3.4. Çalışma Şeması



3.5. Veri Toplama

Çalışma için hasta ve/veya hasta yakınlarına ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllü ve/veya yakınlarına bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan serum örneklerinde HDL/ LDL/ VLDL/ Kolesterol/ Trigliseridler değerleri ölçüldü.

Çalışmanın rutin analizleri (Trigliserit, LDL, HDL, VLDL, Kolesterol,) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterleri uyarınca 13'ü kadın 15'i erkek toplam 28 hastadan ve kontrol grubu oluşturmak üzere 28 sağlıklı gönüllülerden (14'ü kız, 14'ü erkek) alınan hemogram değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Patoloji olarak bütün hastalara dudak oral skuamoz hücreli karsinoma tanısı konulmuştur. Kadın hastaların yaşları 37-91 arasında olup ortalaması 62.8 ± 17.3 iken, erkeklerin yaşları 37-90 arasında olup ortalamasının 63.9 ± 15.2 olduğu görülmüştür. (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının demografik verileri

Değişkenler	Hasta	Kontrol	Toplam
Örnek sayısı	28	28	56
Cinsiyet (E/K)	15/13	14/14	29/27
Ortalama Yaş (Yıl $\pm$ SS)	63.4 ± 15.9	25.2 ± 3.97	44.3 ± 27

SS: Standart Sapma

4.2. Hemogram Bulguları

Çalışmada yer alan hastaların ve kontrol grubunun, Trigliserit, Kolesterol, LDL, HDL ve VLDL sonuçları Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

TRİGLİSERİT

	N	Ortalama	S.S.	% Oranları		
				25	50	75
TRİGLİSERİT H.G	28	119,5000	283,00	71,2500	119,5000	165,5000
TRİGLİSERİT K.G	28	121,0000	355,00	81,0000	121,0000	160,5000

Mann-Whitney Test

	Gruplar	N	Ortalama değer	Değerlerin toplamı
Trigliserit	Hasta grubu	28	27,66	774,50
	Kontrol grubu	28	29,34	821,50
	Toplam	56		

Test İstatistiği

	Trigliserit
Mann-Whitney U	368,500
Wilcoxon W	774,500
Z	-,385
Asymp. Sig. (2-yönlü)	,700

KOLESTEROL

	N	Ortalama	SS	% Oranları		
		a		25	50	75
KOLESTEROL H.G	28	192,500 0	219,00	167,25 00	192,500 0	206,000 0
KOLESTEROL K.G	28	178,500 0	195,00	153,25 00	178,500 0	201,750 0

	Gruplar	N	Ortalama değer	Değerlerin toplamı
Kolesterol	Hasta grubu	28	30,91	865,50
	Kontrol grubu	28	26,09	730,50
	Toplam	56		

Test İstatistiği

	Kolesterol
Mann-Whitney U	324,500
Wilcoxon W	730,500
Z	-1,106
Asymp. Sig. (2-yönlü)	,269

LDL

	N	Ortalama	SS	% Oranları		
				25	50	75
LDL H.G	28	110,5000	99,00	99,0000	110,5000	129,7500
LDL K.G	28	178,5000	195,00	153,2500	178,5000	201,7500

	Gruplar	N	Ortalama değer	Değerlerin toplamı
LDL	Hasta grubu	28	33,45	936,50
	Kontrol grubu	28	23,55	659,50
	Toplam	56		

	LDL
<u>Mann-Whitney U</u>	253,500
<u>Wilcoxon W</u>	659,500
Z	-2,270
<u>Asymp. Sig. (2-yönlü)</u>	,023

HDL

	N	Ortalama	SS	% Oranları		
				25	50	75
HDL H.G	28	48,0000	27,00	44,2500	48,0000	54,0000
HDL K.G	28	54,0000	47,00	46,2500	54,0000	58,7500

	Gruplar	N	Ortalama değer	Değerlerin toplamı
HDL	Hasta grubu	28	25,63	717,50
	Kontrol grubu	28	31,38	878,50
	Toplam	56		

	HDL
<u>Mann-Whitney U</u>	311,500
<u>Wilcoxon W</u>	717,500
Z	-1,322
<u>Asymp. Sig. (2-yönlü)</u>	,186

VLDL

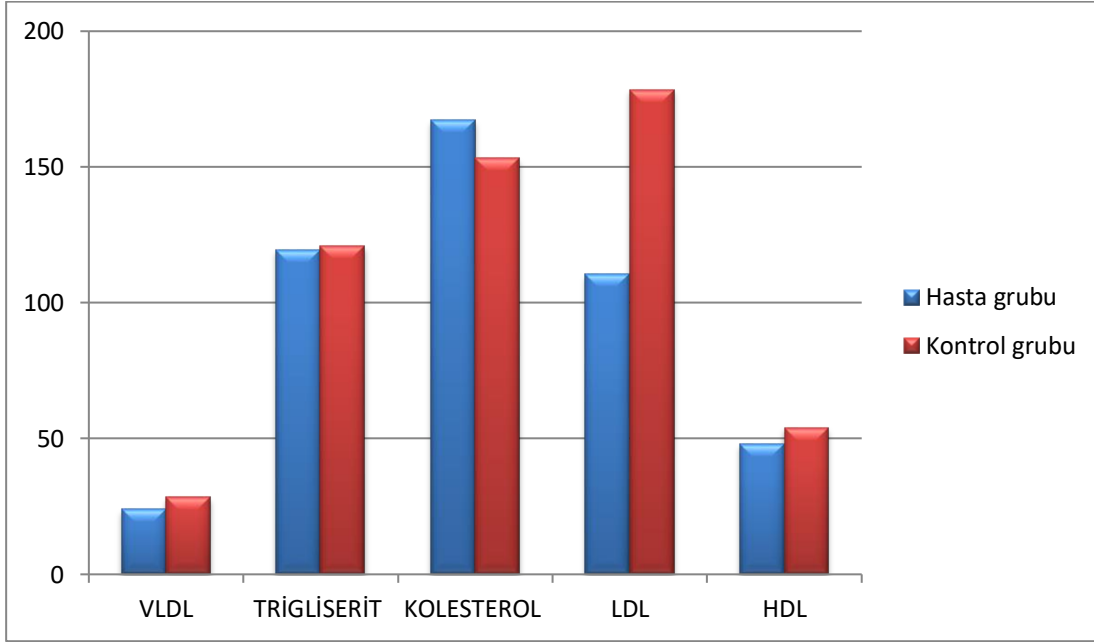
	N	Ortalama	SS	% Oranları		
				25	50	75
VLDL H.G	28	24,0000	56,00	14,0000	24,0000	33,0000
VLDL K.G	28	28,5000	71,00	18,2500	28,5000	37,7500

	Gruplar	N	Ortalama değer	Değerlerin toplamı
VLDL	Hasta grubu	28	26,13	731,50
	Kontrol grubu	28	30,88	864,50
	Toplam	56		

Test İstatistiği

	VLDL
<u>Mann-Whitney U</u>	325,500
<u>Wilcoxon W</u>	731,500
Z	-1,090
<u>Asymp. Sig. (2-yönlü)</u>	,276

Grafik 4.1. Çalışma gruplarının istatistik değerleri



5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu tükürük, idrar, kan gibi vücut sıvılarından çeşitli markerların belirlenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Hedef olarak bu markerların çeşitli kanserlerin tanısında veya takibinde kullanılmasıdır. Malignite tanısı konmuş hastaların kan yolu ile taranması ve takibin yapılması birkaç açıdan (uygulamasının kolay olması, ekonomik, non-invaziv ve tekrarlanabilir olması) kolaylık sağlamaktadır.(111) Kandaki lipit seviyelerinin ve kalp hastalıklarının ilişkili olduğunu kanıtlanmıştır. Rose ve ark. yaptıkları çalışmada kan kolesterol seviyelerin ve kanser riskinin ters ilişkili olabileceğini göstermiştir ve bu şekilde ilerleyen epidemiyolojik çalışmalar için zemin hazırlamışlardır.(112) Bazı yazarlar hipokolesteroleminin kanser gelişimi için predispozan bir faktör olduğunu öne sürmektedir. (113)

Kanser hastalarda kandaki düşük lipit seviyeleri açıklayan birkaç hipotez bulunmaktadır.

1. Kolesterol seviyeleri kanser oluşmadan önce veya kanser oluşumuna bağlı olarak düşebilmektedir.
2. Bazı kanser türleri daha oluşmadan kolesterol seviyelerinin düşmesine sebep olabilmektedir.(114,115)
3. Malign hücrelerin büyümesi ve bölünebilmesi için normalden fazla lipitlere ihtiyaç duyarlar, buna bağlı lipit seviyelerinde azalma görülebilmektedir. (114,116,117,118)
4. Karsinojenler tarafından üretilen serbest radikaller doymamış yağ asitlerinin oksidasyon oranını arttırmaları ve buna bağlı yeni oluşan serbest radikaller hücre membranını etkilerler. Kanser hücreleri hücre membranlarını sentezlemeleri için dolaşımdaki lipoprotein yıkımı sonucu ortaya çıkan lipitleri kullanabilirler.(114,115)
5. Tümör hücresindeki artmış LDL reseptör aktivitesi hipokolesterolemiye yol açabilir. (116)
6. Antioksidan vitamin tedavisine bağlı lipit seviyelerinde düşüş görülebilmektedir.
7. Karaciğerdeki lipoprotein ve kolesterol sentezi tümör metabolitleri tarafından inhibe olabilmektedir. (119)

Kanserlerin çoğu kandaki değişen lipit seviyeleriyle özellikle de HDL ve Trigliseritlerle ilişkilidir.(120)

Kan lipit seviyelerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, oral prekanser ve kanserlerin oluşumunda ve teşhisinde önemli bir yöntem olabileceğini düşünülmektedir.(117)

Yapılan birkaç prospektif ve retrospektif çalışmada farklı kanser türlerinin ve kan lipit seviyelerinin ters ilişkili olduğunu göstermiştir.(113,121-126)

Lohe ve ark. yaptıkları çalışmada kan lipit seviyelerinin ile kanser ve prekanserler arasında ters ilişki olduğu göstermiştir.(111)

Aynı şekilde Patel ve ark. yaptıkları çalışmada da kan lipit seviyelerinin ve baş ve boyun malignitelerin ve oral prekanseröz durumların arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir.(123,124)

Mehrotra ve ark. ve Nayak ve ark. yaptıkları çalışmalarda prekanseröz olan oral submukoz fibrozis vakalarda kolesterol ve HDL seviyelerinin kontrol gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır.(127,128)

Bazı yazarlar düşük serum kolesterol seviyesinin ile artmış kanser riskinin ve mortalitesinin ilişkili olduğunu göstermiştir.(111,123,129-132)

Patel ve ark. yaptıkları çalışmada düşük kan lipit seviyesi olan hastalarda mortalite oranının %66 daha yüksek olduğunu görülmüştür.(123)

Oral kanser insidansı artan yaşı ile doğru orantılı olduğunu kanıtlanmıştır.(133) Çalışmamızda kanser hastaları grubu'nun yaş aralığı 37-91 yaş olup ortalama 63.3yaş olduğu görülmüştür. Patel ve ark. yaptıkları çalışmada kanser hastalarının çoğu 30-60 yaş arasında olduğu görülmüştür.(123) Chawda ve ark. yaptıkları çalışmada ise kanser hastaların 30-75 yaş arasında olduklarını görülmüştür.(114)

Çalışmamızda cinsiyet dağılımı olarak 15 (%53.6) erkek ve 13 (%46.4) kadın hasta dahil edilmiştir. Erkek – kadın oranı olarak 1.15:1 olarak bulunmuştur. Patel ve ark. ve Chawda ve ark. yaptıkları çalışmalarda bu oranın 1.3:1 ve 1.14:1 olduğu rapor etmişlerdir.(114,123) Bütün çalışmalar erkek prevelansının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Erkeklerde prevelansın daha yüksek olmasının sebebi olarak erkeklerin kadınlara göre daha büyük oranda sigara tüketmelerini olduğunu düşünülmektedir.

Oral prekanseröz hastalıkların ve baş-boyun kanserlerinin oluşumunda sigara/tütün kullanımı kanıtlanmış bir etiyolojik faktördür.(134,135). Çalışmamız sigara tüketimi alışkanlığı olmayan hastalar üzerinde yapılmıştır.

Çalışmamızda dahil edilen bütün hastaların (%100) dudak skuamoz hücreli karsinoma tanısı konulmuştu. Patel ve ark. yaptıkları çalışmada kanser hastaların %94.6 oranında patolojik tanı olarak skuamoz hücreli karsinoma rapor edilmektedir.

Patel ve ark., Lohe ve ark. ve Chawda ve ark. yaptıkları çalışmalarda lipit profilin ve tümör evresinin arasındaki ilişkinin istatistik olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.(114,115,123)

Çalışmamızda kanser hastaları grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında, total kolesterol, total trigliserit, HDL, LDL ve VLDL değerlerinde düşüş saptanmış olup sadece LDL değerleri istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Çıkan sonuçlar Acharya ve ark.,(136) Garg ve ark.,(137) Li ve ark.,(138) Lohe ve ark.,(111) Kumar ve ark.,(117) Ghosh ve ark.,(139) ve Patel ve ark. (123) yaptıkları çalışmalar ile uyum göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Kan lipid seviyelerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, oral prekanser ve kanserlerin oluşumunda ve teşhisinde önemli bir yöntem olabileceğini düşünülmektedir.
- Oral kanser insidansı ilerleyen yaş ile doğru orantılıdır.
- Düşük serum lipid seviyeleri oral kanserin mortalite oranını %66 oranında yükseltmektedir.
- Oral kanser prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha fazladır.
- Oral kanser gelişimindeki en önemli faktörlerden biri yoğun sigara tüketimidir.
- Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen verilerin daha önce yapılan çalışmalarla uyum ve benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte ileride benzer konuda yapılacak olan çalışmalarda, hasta sayısı artırılarak elde edilen bulguların literatüre katkısı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Wanda C. Gonsalves, M.D., Angela C. CHI, D.M.D., and Brad W. Neville, D.D.S. Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina(2007) Common Oral Lesions
2. Hazerey VK, Erlewad DM, Mundhe KA, Ughade SN. Oral submucous fibrosis: study of 1000 cases from central İndia. J Oral Pathol Med, 2007;36:12-17
3. Banu Öztürk, Uğur Coşkun, Emel Yaman, A. Osman Kaya, Ramazan Yıldız, Mustafa Benekli, Süleyman Büyükberber. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Turkey(2009). Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon.
4. Chen PC, Kuo C, Pan CC, Chou MY. Risk of oral cancer associated with human papillomavirus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan- an integrated molecular and epidemiological study of 58 cases. J Oral Pathol Med 31: 317-322, 2002.
5. Sungerman PB, Shillitoe EJ. The high risk human papillomavirus and oral cancer: Evidence for and against a causal relationship. Oral Dis 3: 130-147, 1997.
6. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. Lancet 363:1488-1489, 2004.
7. Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, et al. Human papillomavirus infection and oral cancer: A casecontrol study in Montreal, Canada. Oral Oncol 44: 242-250, 2008.
8. da Silva ID, Cerri A, Weckx LL. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 104: 497-500, 2007.
9. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 125: 1327-1336, 2005.
10. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infections in oral cavity and oropharyngeal cancers. Int J Cancer 108:766-772, 2004.
11. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma:a population-based case control study in southern Sweden. Acta Otolaryngol 125: 1337-1344, 2005.
12. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: The International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 95: 1772-1783, 2003.
13. Kutler DI, Auerbach AD, Satapogan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:106-112, 2003.

14. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 92: 2102-2108, 2001.
15. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, et al. Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B:319-322, 1994.
16. Kumar M, Nanavati R, Modi TG, Dobariya C. Oral Cancer: Etiology and risk factors: A review. *J Can Res Ther.* 2016;12:458-63.
17. Preprint [Internet]. Basel: Perera M, Al-hebshi NN, Perera I, Ipe D, Ulett G, Speicher DJ, Chen T, Johnson N. A dysbiotic mycobiome dominated by *Candida albicans* is identified within oral squamous cell carcinomas. [cited 2017 Sept 11]. Available from: www.preprints.org
18. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, Ravichandran K, Ramdas K, Sankaranarayanan R, Gajalakshmi V, Muñoz N, Franceschi S. Oral cancer in southern India: The influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer.* 2002;98:440-5.
19. Radoï L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41:97-109.
20. Johnson NW, Gupta B, Ariyawardana A, Amarasinghe H. Epidemiology and site-specific risk factors for oral cancer. In: Kuriakose M. (eds) *Contemporary Oral Oncology*. Springer, Cham. 2017. p. 103-53.
21. oralcancerfoundation.org [Internet]. Kaliforniya: The Oral Cancer Foundation; [cited 2017 July]. Available from: <http://oralcancerfoundation.org/understanding>.
22. Petersen PE. Oral cancer prevention and control—The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 2009; 45: 454–60.
23. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45: 309–16.
24. Harris CM, Ghali GE. Oral Cancer: Etiology, Diagnosis, Classification and Staging. In: Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Miloro MM, Ghali GE, Larsen PE, Waite PD (eds). 3rd ed. Connecticut: People's Medical Publishing House; 2011; 677-692.
25. American Cancer Society. Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/what-is-oral-cavity-cancer.html/2017>
26. Wood ER. Malignant diseases of the jaws. In: *Oral Radiology: Principles and interpretation*. White SC, Pharoah MJ (eds). 6th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2009: 405-6.
27. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG et al. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017; 82: 115–27.
28. Barnard NA, Schully C, Eveson JW, et al. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 22: 421-424, 1993.
29. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus; A follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 33: 263-269, 1997. 124 UHOD Say / Number: 2 Cilt / Volume: 19 Yıl / Year: 2009

30. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 33: 383-389, 2007.
31. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 46: 207-214, 2002.
32. van der Waal I. The diagnosis and treatment of precancerous lesions. *FDI World* 4: 6-9, 1995.
33. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 36: 1386-1392, 1975.
34. Feller I, Altini M, Slabbert H. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample: A clinicopathologic study. *J Dent Assoc South Africa* 46: 261-265, 1991.
35. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia (review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 4: 1-24.
36. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 42: 461-474, 2006.
37. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45: 328-351, 1995.
38. Laphanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int* 38: e448-455, 2007.
39. Lee CH, Ko YC, Huang HL, et al. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer* 88: 366-372, 2003.
40. Celik N, Wei FC, Chang YM, et al. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa after release of submucous fibrosis and bilateral small radial forearm flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 110: 34-38, 2002.
41. Jafari A, Najafi SH, Moradi F, Kharazifard MJ, Khami MR. Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Dent* 2013; 14: 146.
42. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 27-43.
43. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 365: 1927-33.
44. Esmaelbeigi F, Harirchi I, Omranipour R, vand Rajabpour M. Factors affecting professional delay in diagnosis and treatment of oral cancer in Iran. *Arch Iran Med* 2014; 17: 253.
45. Yellowitz J, Horowitz AM, Goodman HS, Canto MT, Farooq NS. Knowledge, opinions and practices of general dentists regarding oral cancer: a pilot survey. *JADA* 1998; 129: 579-83.
46. Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 415-20.

47. Hertrampf K, Wenz H-J, Koller M, Wiltfang J. Comparing dentists' and the public's awareness about oral cancer in a communitybased study in Northern Germany. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 28-32.
48. Haggerty J.C, Laughlin M.R, Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Atlası, Kongre Kitabevi 2020; 46: 417-18.
49. Neville BD, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology* 3. ed. 2009 p 418
50. Özbayrak S, Pekiner N.F, Ağız Kanseri Erken tanı Bakımından Dişhekimliği, Quintessence Yayıncılık 2016; 5: 97-108
51. Healy GB, Upton J, Black MP, Ferrano N. The role of surgery in rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 117:1185-8.
52. Myers E, Suen YJ. *Cancer of the Head and Neck* 3. Edition, Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1996;605-6.
53. Bhurgri Y, Mazhar A, Bhurgri H et al. Orbital embryonal rhabdomyosarcoma in Karachi (1998-2002). *J Pak Med Ass* 2004; 54(11): 561-5.
54. Günhan Ö. *Oral ve Maksillofasiyal Patoloji*, Quintessence Yayıncılık 2015 ; 9: 270
55. Pontes HA, Pontes FS, de AbreuMC, et al. Clinicopathologic analysis of head and neck chondrosarcoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 203 -10
56. Angouridakis N, Constantinidis J, Karkavelas G, et al. Classic (Mediterranean) Kaposi's sarcoma of the true vocal cord: a case report and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:537-540.
57. Jindal JR, Campbell BH, Ward TO, et al. Kaposi's sarcoma of the oral cavity in a non-AIDS patient: case report and review of the literature. *Head Neck* 1995;17:64-68.
58. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008;8:190.
59. Crosetti E, Succo G. Non-human immunodeficiency virusrelated Kaposi's sarcoma of the oropharynx: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2013;7:293.
60. Yücetaş Ş. *Ağız ve Çevre Doku Hastalıkları Atlas* Kitapçılık Ankara 2005;220-30
61. Rapini RP. Oral melanoma: Diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 320-2
62. DSilva NJ, Kurago Z, Polverini PJ, Hanks CT, Paulino AF. Malignant melanoma of the oral mucous in 17-years old adolescent girl. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(9): 1110-3
63. Gu GM, Epstein JB, Morton TH. Intraoral melanoma: Longterm follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96 (4): 404-1
64. Gu GM, Epstein JB, Morton TH. Intraoral melanoma: Longterm follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96 (4): 404-1

65. Keshani F, Jahanshahi G, Attar BM, Kalantari M, Razavi SM, Hashemzade Z, et al. Ewing's sarcoma in mandibular similar to dental abscess. *Adv Biomed Res.* 2014;3:62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
66. Margaix-Mu-oz M, Bagán J, Poveda-Roda R. Ewing sarcoma of the oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e294-e301. [PubMed] [PMC]
67. Lopes SL, Almeida SM, Costa AL, Zanardi VA, Cendes F. Imaging findings of Ewing's sarcoma in the mandible. *J Oral Sci.* 2007;49(2):167-71. [Crossref] [PubMed]
68. Brazão-Silva MT, Fernandes AV, Faria PR, Cardoso SV, Loyola AM. Ewing's sarcoma of the mandible in a young child. *Braz Dent J.* 2010;21(1):74-9. [Crossref] [PubMed]
69. Khoury JD. Ewing sarcoma family of tumors. *Adv Anat Pathol.* 2005;12(4):212-20. [Crossref] [PubMed]
70. Ord RA. Types of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention.* 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;65-77.
71. Deliliers GL, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1988; 65: 533-7.
72. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: A retrospective study of 77 patients. *J Oral Maxillofac Surg,* 1997; 55: 450-3.
73. Goode RK, Auclair PL, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998; 82: 1217-1224.
74. Simşek G, Akın I, Köybaşıoğlu F. ve ark. Diagnostic value of fine needle aspiration cytology in salivary gland masses. *Kulak Burun Boğaz İhtis Dergisi* 2009; 19: 71-76.
75. Takahama Junior A, Almeida OP, Kowalski LP. Parotid neoplasms: analysis of 600 patients attended at a single institution. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75: 497-501.
76. Chen F, Tatsumi A, Miyamoto Y. Successful treatment of mucoepidermoid carcinoma of the carina. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 366-368.
77. Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe S, Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: high-resolution CT and histopathologic findings in five cases. *Lung Cancer* 2008; 60: 125-131.
78. Kim TS, Lee KS, Han J. ve ark. Mucoepidermoid carcinoma of the tracheobronchial tree: radiographic and CT findings in 12 patients. *Radiology* 1999; 212: 643-648.
79. Goldfarb D, Mikaelian D, Keane WM. Mucoepidermoid carcinoma of the mandible. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 54-57.

80. Cohen-Kerem R, Campisi P, Ngan BY. ve ark. Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68: 1203-1207.
81. Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50: 229-236
82. Harish K, Mangala Gouri SR. Adenoid cystic carcinoma of the parotid metastazing to liver: case report. *BMC Cancer*. 2004;4:41-5.
83. Ouyang DQ, Liang LZ, Zheng GS, et al. Risk factors and prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma in southern china: A 25-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5964.
84. İnceoğlu B, Yakar EN, Şentürk MF, et al. Mandibulada Adenoid Kistik Karsinoma: Olgu Sunumu. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015;6:84-6.
85. Özdoğan F, Özcan M, Selçuk A, et al. Dil kökü adenoid kistik karsinomu: Olgu sunumu. *Med J Bakırkoy*. 2012;8:187-90
86. Bereket C, Şenyurt Ö, Koyuncu M et al. Sert damak yerleşimli, solid tip adenoid kistik karsinoma: Olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci*. 2012;18:347-51.
87. Godge P, Sharma S, Yadav M. Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. *Contemp Clin Dent*. 2012;3:223-6.
88. Organik Bileşikler-3 Lipitler (Yağlar). <http://www.biyolojiportali.com/belgeler/3%20lipitler.pdf>. Erişim tarihi: 27.06.2018.
89. Güner, S. Biyokimya, Biyomoleküllerin Yapı ve Görevi. KTÜ Fen Ed. Yayınları, 2007, No.52, 189-206.
90. Lipidler. <http://80.251.40.59/veterinary.ankara.edu.tr/fidanci/DersNotlari/TablolarlaBiyokimya/TB-Lipidler.pdf>. Erişim tarihi: 27.06.2018.
91. Çakmakçı S, Tahmas Kahyaoğlu D. "Yağ Asitlerinin Sağlık ve Beslenme Üzerine Etkileri", *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2012, 5 (2): 133-137
92. Bilgi ZZ. Gebelik döneminde beslenme durumunun, kordon kanı yağ asitleri düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi (Tez). İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi; İstanbul, 2016.
93. Lipitler. <http://www.megep.meb.gov.tr/mteiprogramimodul/modulleripdf/Lipitler.pdf>. Erişim tarihi: 27.06.2018.
94. Çetinkalp ğ. Trigliserit nedir? Normal fizyolojideki yeri nedir? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(1):1-63.
95. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969–89.
96. Akhan M. Yeni Tanı İzole Dislipidemik Bireylerde Arteriyel Sertlik parametreleri ile Endotelial Disfonksiyon ve Enflamasyon Arasındaki İlişkinin araştırılması (Tez). Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi; Ankara, 2014.

97. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medikal&Nobel. 2. Baskı. Ankara, 2005:p.755-773.
98. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Illustrated Biochemistry. 26th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2003:205-230.
99. Yılmaz G. Ateroskleroz Hastalığında Apolipoprotein E Polimorfizmi ile Mikro RNA 221/22 arasındaki ilişkinin incelenmesi (Tez). Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi; 2016.
100. Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Lippincott Williams&Wilkins. 6. Baskı. Philadelphia, 2014:326-432.
101. Genç A. "Lipoprotein Metabolizması".
www.ahmetgnc.com/wpcontent/uploads/2012/03/Lipidler-2.ppt. Erişim tarihi: 24.06.2018.
102. Molvalılar Ş. Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. İçinde: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Sencer E (Editör), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; p.425-442.
103. Bayşu Sözbilir N, Bayşu N. Biyokimya. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi, 2008:p131-145-147.
104. Taşkın H. Obezite ve Egzersiz Arasındaki İlişki (Tez). Gaziantep üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi; 2017.
105. Yalçın A., Çetin M. "Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi", J Fac Vet Med , 2001, 201;23-129.
106. Cader AA., Steinberg FM, Muzone T, Chait A. "Mechanisms of enhanced macrophage ApoE secretion by oxidized LDL", Journal of Lipid Research 1997, 38; 981.
107. Jellinger PS. "The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis Chairman", Endocrine Practice 2000, 6(2);34-45
108. Cholesterol. <http://fatproteincarb.blogspot.com/2017/01/cholesterol-most-misunderstood-lipid.html>. Erişim tarihi: 28.06.2018.
109. Forti N, Diamant J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. An update for clinicians. Arq Bras Cardiol. 2006;87(5):671-9.
110. Mergen H, Erdoğan-Mergen B, Tavlı T, Öngel K, Tavlı V. Lipoprotein metabolism disorders and their treatment. Türk Aile Hek Derg. 2010;14(1):38-45.
111. Lohe VK, Degwekar SS, Bhowate RR, Kadu RP, Dangore SB. Evaluation of correlation of serum lipid profile in patients with oral cancer and precancer and its association with tobacco abuse. J Oral Pathol Med 2010;39:141-8.
112. Rose G, Shipley MJ. Plasma lipids and Mortality: a source of error. Lancet 1980;1:523-6.
113. Alexopoulos CG, Blatsios B, Avgerinos A. Serum Lipids and Lipoprotein Disorders in Cancer Patients. Cancer 1987;60:3065-70

- 114.Chawda JG, Jain SS, Patel HR, Chaduvula N, Patel K. The relationship between serum lipid levels and the risk of oral cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32(1):34–7.
- 115.Lohe VK, Degwekar SS, Bhowate RR, Kadu RP, Dangore SB. Evaluation of correlation of serum lipid profile in patients with oral cancer and precancer and its association with tobacco abuse. *J Oral Pathol Med* 2010;39:141–8.
- 116.Dave A, Jhamb P, Kalra M. Idiopathic Dyslipidaemia in cancer. *Int J Oral Maxillofac Pathol* 2011;2(4):83-5.
- 117.Kumar P, Augustine J, Urs AB, Arora S, Gupta S, Mohanty VR. Serum lipid profile in oral cancer and leukoplakia: Correlation with tobacco abuse and histological grading. *J Can Res Ther* 2012;8:384-8.
- 118.Sherubin EJ, Kannan KS, Kumar DN, Joseph I. Estimation of plasma lipids and its significance on histopathological grades in oral cancer: Prognostic significance an original research. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:4-9.
- 119.Raste AS, Naik PP. Clinical significance of lipid profile in cancer patients. *Indian J Med Sci* 2000;54:435-41.
- 120.Pandeya DR, Rajbhandari A, Nepal M, Abdalhabib EK, Bhatta M, Malla SS, et al. Comparative study of serum lipid profiles in nepalese cancer patients attending a tertiary care hospital. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:491-5.
- 121.Halton JM, Nazir DJ, McQueen MJ, Barr RD. Blood lipid profiles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998;83:379-84.
- 122.Allampallam K, Dutt D, Nair C, Shetty V, Mundle S, Lisak L, et al. The clinical and biologic significance of abnormal lipid profiles in patients with myelodysplastic syndromes. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:247-55.
- 123.Patel PS, Shah MH, Jha FP, Raval GN, Rawal RM, Patel MM, et al. Alterations in plasma lipid profile patterns in head and neck cancer and oral precancerous conditions. *Indian J Cancer* 2004;41:25-31
- 124.Gupta S, Gupta S. Alterations in serum lipid profile patterns in oral cancer and oral precancerous lesions and conditions—a clinical study. *Indian Journal of Dentistry* 2011;2:1-7.
- 125.Gilbert MS, Ginsberg H, Fagerstrom R, Brown WV. Characterization of hypocholesterolemia in myeloproliferative disease: Relation to disease manifestations and activity. *Am J Med* 1981;71:595-602.
- 126.Budd D, Ginsberg H. Hypocholesterolemia in acute myelogenous leukemia. Association between disease activity and plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *Cancer* 1986;58:1361-5.
- 127.Mehrotra R, Pandya S, Chaudhary AK, Singh HP, Jaiswal RK, Singh M, et al. Lipid profile in oral submucous fibrosis. *Lipids Health Dis* 2009;8:29. 1
- 128.Nayak P, Nayak S, Darafsh MD. Alteration in plasma lipid profile in precancerous conditions. *J Nepal Dent Assoc* 2010;11:40-5.
- 129.Eichholzer M, Stahelin HB, Gutzwiller F, Ludin E, Bernasconi F. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective basel study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:569-74

130. Larking PW. Cancer and low levels of plasma cholesterol: The relevance of cholesterol precursors and products to incidence of cancer. *Prev Med* 1999;29:383-90.
131. Williams RR, Sorlie PD, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB, Dawber TR. Cancer incidence by levels of cholesterol. *J Am Med Assoc* 1981;245:247-52.
132. Cambein F, Ducimetiere P, Richard J. Total serum cholesterol and cancer mortality in a middle-aged male population. *Am J Epidemiol* 1980;112:388-94.
133. Rocha TA, Thomaz EB, da Silva NC, de Sousa Queiroz RC, de Souza MR, Barbosa AC, et al. Oral primary care: An analysis of its impact on the incidence and mortality rates of oral cancer. *BMC Cancer* 2017;17:706.
134. Gurudath S, Ganapathy K, D S, Pai A, Ballal S, Ml A. Estimation of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in oral submucous fibrosis, oral leukoplakia and oral cancer — A comparative study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4409-12.
135. Gupta PC, Ray CS. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. *Respirology* 2003;8:419-31.
136. Acharya S, Rai P, Hallikeri K, Anehosur V, Kale J. Serum lipid profile in oral squamous cell carcinoma: Alterations and association with some clinicopathological parameters and tobacco use. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:713-20.
137. Garg D, Sunil MK, Singh PP, Singla N, Rani SR, Kaur B. Serum lipid profile in oral precancer and cancer: A diagnostic or prognostic marker? *J Int Oral Health* 2014;6:33-9.
138. Li G, Da M, Zhang W, Wu H, Ye J, Chen J. Alteration of serum lipid profile and its prognostic value in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2016;45:167-72.
139. Ghosh G, Jayaram KM, Patil RV, Malik S. Alterations in serum lipid profile patterns in oral squamous cell carcinoma patients. *J Contemp Dent Pract* 2011;12:451-6.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Eldar	Uyruğu	SİRBİSTAN
Soyadı	RASLJANIN	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Gimnazija - Sjenica	2010
Lisans/Yüksek Lisans	Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2017
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diş Hekimi	Özel	2017-2018

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	81.250
İngilizce	TIPDİL	75