



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI VE KANSERLİ DOKULARDA ELEMENT
MİKTARLARININ (İCP-MS) YÖNTEMİYLE
BELİRLENEREK KIYASLANMASI

Dr. Ersin USLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer ALABAZ

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Beş yıllık cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve değerli deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki gelişimime katkıda bulunan, her zaman desteklerini hissettiğim, beni geleceğe hazırlayan başta tez danışmanı Prof. Dr. Ömer ALABAZ ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gürhan SAKMAN olmak üzere Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hoca ve abilerime,

Tez sürecim boyunca verdiği destekle bilimsel aydınlanmamı sağlayan Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden Dr. Öğr. Üyesi Sabriye AYDINOĞLU MARINELLI hocama ve Genel Cerrahi anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOPAL hocama,

Unutulmayacak anılarımızın olduğu, her zaman omuz omuza zorlukları göğüslediğimiz ikinci bir aile olarak gördüğüm araştırma görevlisi abi ve kardeşlerime,

Hayata hazırlayan, yetiştiren ve emeklerinin karşılığını hiç ödeyemeyeceğim annem Servet USLU' ya, gururlu bakışlarını kalbimde hissettiğim rahmetli babam Ahmet USLU'ya ve vizyonu ile ufkumu açan ağabeyim Eren USLU'ya

Yaşadığım tüm yorucu, zor ve stresli günlere benimle birlikte göğüs gererek fedakarlıklarıyla aşmamı sağlayan, her şartta yanımda olan ve hayatı kolaylaştıran hayat arkadaşım sevgili eşim Gülden USLU ve doğduğu günden itibaren bu yana yaşattığı mutlulukla motivasyon ve enerji kaynağım olan en iyi arkadaşım biricik oğlum Timur USLU' ya

Sonsuz teşekkür ederim...

Ersin USLU

Adana, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser Türleri	4
2.1.1. Kolorektal Kanserler	4
2.1.2. Mide Kanseri	5
2.2. Eser Elementler	6
2.2.1. Eser elementler arasındaki etkileşimler	7
2.2.2. Eser element ve kanser ilişkisi	15
2.2.3. Eser elementlerin ölçülmesi	26
2.2.4. Analitik Yöntemler ve Karşılaştırmalı Analiz	26
2.2.4.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)	26
2.2.4.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS)	29
2.2.4.3. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometrisi (ICP-OES)	31
2.2.4.4. X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF)	33
2.2.4.5. Nötron Aktivasyon Analizi (NAA)	35
2.2.5. Karşılaştırmalı Değerlendirme	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	74
KAYNAKLAR	75

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Mikrodalga yakma cihazında uygulanan 3 basamaklı program	39
Tablo 2. Demografik veriler	41
Tablo 3. Laboratuvar Verileri	42
Tablo 4. Onkolojik Veriler	43
Tablo 5. Benign ve malign doku arasındaki ağır metal konsantrasyon farkları	44
Tablo 6. Dokulardaki Ağır metal ve Eser elementler	44
Tablo 7. Cinsiyete göre kıyaslama	46
Tablo 8. Tanıya göre Ağır metal-eser element konsantrasyon farklarının incelenmesi	47
Tablo 9. Normal doku ile tümörlü doku arasındaki eser element-ağır metal konsantrasyon farkının neoadjuvan tedaviyle ilişkisi	49
Tablo 10. Malign dokulardaki lenfovasküler invazyon ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki	50
Tablo 11. Malign dokulardaki perinöral invazyon ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki.....	52
Tablo 12. Uzak metastaz saptanmış tümörlü dokular ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki ...	53
Tablo 13. Vücut kitle indeksi ile eser element-ağır metal miktarındaki değişimin ilişkisi.....	55
Tablo 14. Malign dokulardaki eser element ve ağır metallerin birbiriyle korelasyon	56
Tablo 15. Ağır metal ve eser elementlerin benign dokudaki korelasyonları	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Önemli eser elementlerin kanser gelişimi veya önlenmesindeki etkileri.....	4
Şekil 2. Eser Elementler	6
Şekil 3. Eser Elementler ve Besin Kaynakları.....	7
Şekil 4. Eser Elementlerin Emilimi	12
Şekil 5. Eser Elementlerin Barsaktan Emilimi	13
Şekil 6. Eser Elementler Ve Etkileri.....	14
Şekil 7. Kanser türleri ve eser element ilişkisi.....	15
Şekil 8. Günlük Eser Element İhtiyacı	16
Şekil 9. Garg ve arkadaşlarının çalışması.....	17
Şekil 10. Eser Elementler ve Kanser İlişkisi.....	25
Şekil 11. Kanser Türlerinde Eser Elementler	25
Şekil 12. Eser element analizinde yaygın kullanılan teknikler ve +/- kıyaslanması.....	37
Şekil 13. Analitik Yöntemlerin Kıyaslanması	37

KISALTMALAR

GİS	: Gastrointestinal sistem
Ee	: Eser element
Se	: Selenyum
Zn	: Çinko
Cu	: Bakır
Fe	: Demir
Mn	: Mangan
As	: Arsenik
Ni	: Nikel
Cr	: Krom
Pb	: Kurşun
Cd	: Kadmiyum
Co	: Kobalt
icp-ms	: İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometresi
Krk	: Kolorektal kanser
Egfr	: Epidermal büyüme faktör reseptörleri
Vegf	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Sağlıklı Ve Kanserli Dokularda Element Miktarlarının İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma-Kütle Spektrometresi(İCP-MS) Yöntemiyle Belirlenerek Kıyaslanması

Giriş ve Amaç: En ölümcül halk sağlığı problemlerinden olan kanserle mücadelede önlemek, erken tespit etmek ve morbiditesini azaltmak için yıllardır yoğun bir bilimsel savaş verilmektedir. Biz bu çalışmada tümörlü ve sağlıklı hücrelerdeki eser element ve ağır metal miktarlarını indüktif olarak eşleştirilmiş plazma-kütle spektrometresi ile belirleyip kıyaslayarak bunların kanser ve prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymaya çalıştık. Bu sayede bu elementlerin kanser davranışındaki etkilerini belirleyerek önleyici ve tedavi edici metodlar açısından literatüre katkı sağlamayı amaçladık

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2024 yılı içerisinde malign ön tanılı olup, intraoperatif makroskopik olarak tümör tespit edilen 24 hastanın demografik verileri, komorbiditeleri, preoperatif laboratuvar sonuçları, onkolojik verileri, medikal tedavi etkileri, radyolojik ve patolojik verileri değerlendirilerek detaylı analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız benign doku (Grup 1) 24 ve malign doku (Grup 2) 24 olarak iki gruptan oluşmaktadır. Toplam 24 hastadan alınan oluşan çalışmamızda yaş ortalaması 65.16 ± 10.55 'ti. Hastaların 15(%62,5) tanesi erkek, 9 (%37,5)i kadındı. Türlerine göre 12(%50) kolon, 8 (%33.3) rektum, 4(%16,7) mide kanseri olarak görüldü. Benign ve malign dokulardaki eser element konsantrasyon farkları ve cinsiyete göre konsantrasyon farkları arasında anlamlı farklılık görülmedi($p>0,05$). Tanıya göre Cd,Pb, Fe, Zn arasında anlamlı farklılık görüldü($p<0,05$). Neoadjuvan tedavi alan hastalardaki konsantrasyon farkları incelendiğinde As($p<0,05$) anlamlı derecede farklılık görüldü. Lenfovasküler invazyon yapan dokulardaki kıyaslamada Pb ve Cr($p<0,05$) görülürken, perinöral invazyon ve uzak metastaz mevcut olan hastalardaki eser element konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik görülmedi. Vücut kitle indeksinin ise eser element konsantrasyonlarında anlamlı farklılık oluşturmadığı($p>0,05$) görüldü. Eser elementlerin malign ve benign dokularda birbirleriyle etkileşimi incelendiğinde malign dokularda Cr'un Pb ve Co ile, As'nin Cd ile, Cu'nun K, Cr ve Pb ile, Co'nun Ni ve Se ile, Fe'nin Pb, Cu ve Zn ile, Ni'nin Cr anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görüldü.($p<0,05$) Benign dokulardaki etkileşim incelendiğinde ise Cr'un Pb, Co ile Mn'nin Co, Cr, Cu ile Ni'nin Cr, Co, Pb ve Cu ile anlamlı pozitif korelasyonlar($p<0,05$), Se ve Cd arasında ise negatif korelasyon görüldü($p<0,05$)

Sonuç:Literatürde en çok çalışılan serum konsantrasyonlarının değil de doğrudan tümörlü ve sağlıklı dokularda inceleme yapmamız nedeniyle bu elementlerin tümörlü hücrelerde doğrudan etkilerini öngörebileceğimizi düşünüyoruz. Elde ettiğimiz verilere göre eser elementlerin tümörlü ve benign dokularda farklı davranışlar gösterdiğini, ayrıca birbirleriyle etkileşim içerisinde bulunduğunu gördük. Beslenme ile doğrudan ilişkili olan bu elementleri GİS malignitelerinde kıyaslayarak beslenme ve ilaç sanayisinde yapılacak yeni çalışmalara ve güncellemelere, belki de ilaç kontrendikasyonlarındaki değişikliklere farklı bir bakış açısı oluşturacağımızı düşünüyoruz. Literatüre yeni katkı sağlayacağımız bu çalışma daha büyük ölçekli ve daha hassas çalışmalar içinde bir fikir hüviyetinde olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Eser Element, ICP-MS, Kütle spektrometresi

ABSTRACT

Comparison of Element Quantities in Healthy and Cancerous Tissues by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS)

Introduction and Objective: Cancer, one of the most fatal public health problems, has been the subject of an intense scientific struggle for years to prevent, detect, and reduce its morbidity. In this study, we aimed to determine and compare trace element and heavy metal amounts in tumor and healthy cells using inductively coupled plasma-mass spectrometry, and to reveal their effects on cancer and prognosis. By doing so, we aimed to contribute to the literature in terms of preventive and therapeutic methods by identifying the effects of these elements on cancer behavior.

Materials and Methods: A detailed analysis was conducted in the Department of General Surgery at Çukurova University Medical Faculty in 2024, evaluating the demographic data, comorbidities, preoperative laboratory results, oncological data, medical treatment effects, radiological and pathological data of 24 patients with malignant preliminary diagnosis and intraoperatively macroscopically detected tumors.

Results: Our study consisted of two groups: benign tissue (Group 1) 24 and malign tissue (Group 2) 24. In the study involving a total of 24 patients, the mean age was 65.16 ± 10.55 . 15 (62.5%) of the patients were male, and 9 (37.5%) were female. By type, 12 (50%) were colon, 8 (33.3%) rectal, and 4 (16.7%) gastric cancers. No significant differences were found in trace element concentration differences between benign and malignant tissues and concentration differences by gender ($p > 0.05$). Significant differences were observed in Cd, Pb, Fe, Zn among diagnoses ($p < 0.05$). When concentration differences in patients receiving neoadjuvant therapy were examined, a significant difference was observed in As ($p < 0.05$). In the comparison of tissues with lymphovascular invasion, Pb and Cr were significant ($p < 0.05$), while no significant changes were observed in trace element concentrations in patients with perineural invasion and distant metastasis. Body mass index was found not to cause significant differences in trace element concentrations ($p > 0.05$). When the interaction of trace elements in malignant and benign tissues was examined, significant positive correlations were observed in malignant tissues: Cr with Pb and Co, As with Cd, Cu with K, Cr and Pb, Co with Ni and Se, Fe with Pb, Cu and Zn, Ni with Cr ($p < 0.05$). In benign tissues, significant positive correlations were found: Cr with Pb and Co, Mn with Co, Cr, Cu, Ni with Cr, Co, Pb and Cu ($p < 0.05$), and a negative correlation between Se and Cd ($p < 0.05$).

Conclusion: Because we examined these elements directly in tumorous and healthy tissues rather than the most studied serum concentrations, we believe we can predict the direct effects of these elements in tumor cells. According to our data, we observed that trace elements exhibit different behaviors in tumorous and benign tissues and are also in interaction with each other. By comparing these elements directly related to nutrition in gastrointestinal malignancies, we believe we will create a different perspective for new studies and updates in the nutrition and pharmaceutical industries, and perhaps changes in drug contraindications. This study, which will provide a new contribution to the literature, will serve as a conceptual framework for larger-scale and more precise studies.

Keywords: Cancer, Trace Element, ICP-MS, Mass Spectrometry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyadaki en ölümcül halk sağlığı problemlerinden bir tanesi olan kanser, vücutta herhangi bir hücrede başlayabilen, hücre büyümesinin kontrolsüz ve hızlı bir şekilde olabildiği, aynı zamanda mevcut sınırlarını aşarak çevre dokulara ve uzak organlara yayılabildiği, çoğu zaman ölümcül bir hastalıktır.

Dünya sağlık örgütüne bağlı IARC' nin raporuna göre 2022 yılında yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası saptanmış, bu hastaların 9.7 milyon' u kanser sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Ayrıca dünya üzerinde her 5 kişiden 1'i hayatının herhangi bir döneminde kansere yakalanıp 9 erkekten 1'i ve 12 kadından 1'i kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Yine aynı raporda Akciğer kanseri en fazla görülen kanser türü olup, kadınlarda hemen ardından meme kanseri, erkeklerde ise kolorektal kanserler gelmektedir. Rapora göre 2050 yılında yaklaşık 35 milyon yeni kanser vakası olacağı öngörülmektedir. Türkiye'de de tüm dünyayla korele bir şekilde akciğer kanseri ardından ise meme ve kolorektal kanserler en öldürücü kanser türleridir. ¹

Kanser gelişiminde çevresel faktörler oldukça önem arz etmektedir. Kanserojen kimyasallar, hava kirliliği, kötü beslenme, alkol, tütün ve ürünlerinin kullanımı, radyasyon maruziyeti, enfeksiyonlar gibi birçok etmen kanser gelişimine sebep olmaktadır. Bu sebeple çevresel faktörlerin kontrol altına alındığı koruyucu sağlık sistemi, toplum sağlığı açısından çok büyük önem taşımaktadır.

Erken teşhis ve çevresel risk faktörlerinin kontrol altına alınması hastalıksız yaşamı ve uygulanan tedavinin başarısını artırır. Özellikle eser elementlerin (EE) kanser gelişimi üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir.² Kanser ile ilişkisi literatürde tanımlanmış eser elementlerden olan selenyum (Se), çinko (Zn), bakır (Cu), demir (Fe), mangan (Mn) ve arseniğin (As)³ benign ve tümörlü hücrelerdeki konsantrasyonlarının belirlenmesi, erken tanıda ve uygulanacak tedavide yardımcı ve yol gösterici olabilir. Bunu doğrulamak adına kanser hastalarında eser elementlerin (EE) sağlıklı dokularla farklı kanser türleri arasında karşılaştırılması ve kontrol araştırmalar yapılması önemlidir. Yapılacak çalışmalar için numune hazırlanırken eser element kaybının minimal olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. ⁴ Numune alımının doğru bir biçimde yapılamaması, uygun ve eşit miktarda doku alınmamış olması, numunenin taşınıp dondurulana kadar uygun saklanma koşullarının sağlanamaması, yakma yöntemleri uygulanırken araştırılan

materyalin kaybının çok olması hatta bazı durumlarda uçucu hale gelen elementin kaybolması veya yanması, kullanılan ölçüm yönteminin hassasiyetinin az olması elde edilen sonuçların doğruluğunu etkileyecektir.

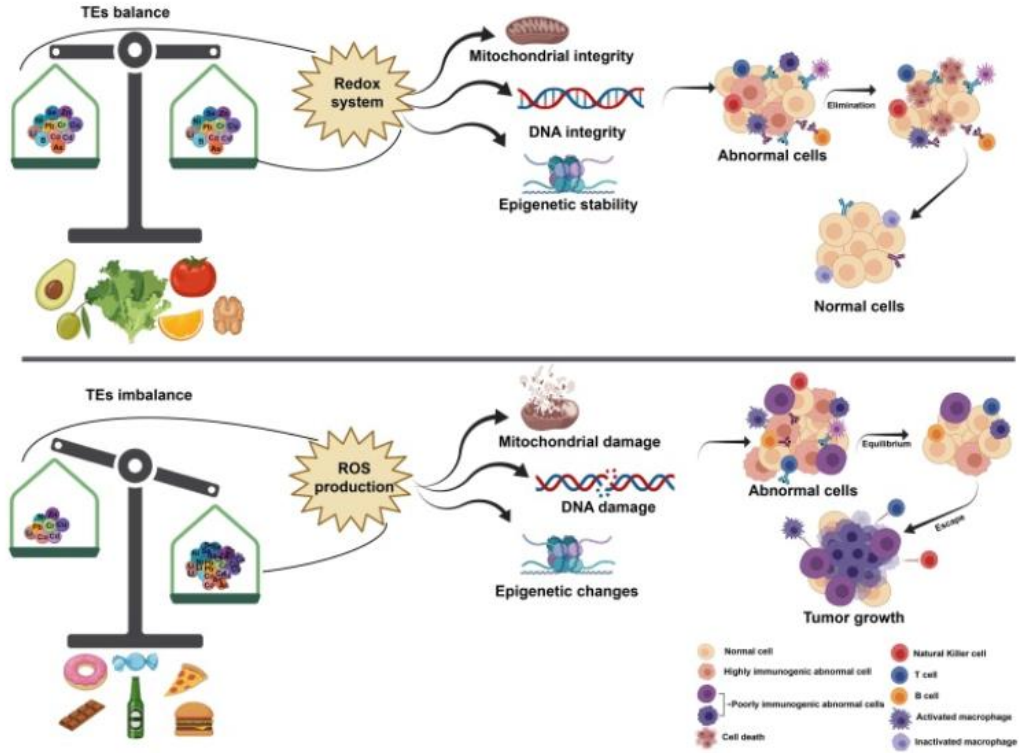
Biz bu çalışmamızda eser elementlerin, farklı kanser türleri ve sağlıklı dokular arasındaki miktar bakımından değişimlerini eser element kaybını minimum seviyede tutmak için mikro dalga yakma yöntemiyle yakıp karbon bazlı içeriklerden arındırdık. Hazırladığımız örneklerin içeriklerini indüktif olarak eşleştirilmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) yöntemiyle belirleyerek kıyasladık. Buna göre nütrisyonel sebepler, çevresel maruziyet veya ilaç kullanımı sonrası gelişimi artabilecek kanser türlerini önlemeyi veya tedavilerinde yeni yaklaşımlar sunabilmeyi, birbiriyle agonist etkileşimde olup kanser riskinin artmasına sebep olan elementlerin yönetimini veya aralarındaki antagonizmadan faydalanarak hastalık riskini azaltabilmeyi, ayrıca tedavi yönetimlerinin değiştirilebileceğini öngörerek literatüre katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya üzerinde her yıl 20 milyondan fazla yeni kanser vakası saptanmakta ve bu vakaların yaklaşık yarısı hayatını kaybetmektedir. Bununla birlikte insan ölümlerinin yaklaşık %10-15'inin sebebinin kanser olduğu görülmektedir. Böyle yüksek insidans ve mortalitesi olan bir hastalığa karşı mücadele amacıyla birçok bilimsel araştırma ve çalışma yapılmaktadır. Literatürde kanser türlerinin gelişiminde Eser elementler (EE), birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır. Bu elementler, enzimatik reaksiyonları aktive veya inhibe ederek vücut fonksiyonlarını etkiler. Örneğin Zn meme kanseri hastalarında önemli ölçüde azalırken Cu'nun bazı kanser türleriyle korelasyon gösterdiği görülmüştür⁵ Bunun yanında krom (Cr), nikel (Ni), kurşun (Pb), selenyum (Se) ve çinko (Zn)' nun gastrointestinal kanser riskiyle ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Bu durum, kanserojenezde elementlerin potansiyel rolleri olduğunu göstermekte ve daha fazla araştırma gerekliliğini doğurmaktadır. Bu elementlerin birbirleriyle olan etkileşimleri ve kanser oluşturma mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi edinmek, kanser gelişimini önlemek ve yeni aktif tedavi stratejileri geliştirmek için önemli olabilir.

Güncel literatür bilgilerine göre EE derişimindeki değışiklikler malign transformasyona neden olabilirken ayrıca DNA dejenerasyonu ve oksidatif yük dengesinde bozukluğa sebep olarak doğuştan gelen adaptif bağışıklığı etkileyebilmektedir.

Vücutta eser element olarak bulunup biyolojik öneme sahip olan bazı ağır metallerin insan biyokimyasında biyotoksik etkilerle ciddi sağıık problemlerine yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle toksisite sebebi olan koşullar (konsantrasyonlar ve oksidasyon) ve biyotoksiste mekanizmalarının doğru bir şekilde anlaşılıp önlenmesi gerekmektedir.



Şekil 1.Önemli eser elementlerin kanser gelişimi veya önlenmesindeki etkileri

2.1. Kanser Türleri

2.1.1. Kolorektal Kanserler

Kolon ve rektumda gelişen malign tümörler kolorektal kanser(KRK) olarak adlandırılır ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır.⁶ Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı GLOBOCAN 2020 verilerine bakıldığında KRK vaka sayısı günden güne artmakta olup 1.9 milyon yeni vaka ile tüm kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır.⁷ Tarama yöntemleri ve geliştirilen uygun tedavi protokolleriyle mortalitede düşüş gözlense de halen halk sağlığını ciddi derece tehdit eden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde daha yüksek insidansa sahip olan KRK, gelişmekte olan ülkelerde de batılı yaşam tarzının benimsenmesiyle önemli oranda artış göstermektedir.⁸ Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta olup hastaların %90'ı 50 yaş üzerindedir.

Aile öyküsü, lynch sendromu ve ailesel adenomatöz polipozis koli sendromu gibi genetik yatkınlıkla ilgili hastalıklar, ülseratif kolit ve crohn gibi enflamatuar barsak hastalıkları obezite ve fiziksel aktivite azlığı, sigara ve aşırı alkol kullanımı, yağ oranı

yüksek ve düşük lifli diyet ile tip 2 diyabet kolorektal kanser gelişimini artırıcı risk faktörlerindendir.

Gaitada gizli kan testi (FOBT/FIT), Kolonoskopi eşliğinde biyopsi (altın standart), Fleksible sigmoidoskopi, BT kolonografi, Multitarget stool DNA testi tanı koymada oldukça önemli tetkikler olmakla birlikte; serum biyomarkerları (CEA, CA19,9), Görüntüleme yöntemleri (BT, MRI, PET/BT) tanı ve belirlenecek tedavi yöntemi açısından değerli ve yardımcıdır.

KRK' de Hastalığın evresi ve lokalizasyonuna göre multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Lokalize hastalıklarda primer tedavi cerrahi iken tümör rezeksiyonu ve bölgesel lenf nodu diseksiyonları yapılır. Kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi (EGFR, VEGF inhibitörleri ve immünoterapi tedavide aşamasında kullanılan diğer silahlardır.

KRK, erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile prognozun iyileştirilebileceği kanser türleri arasındadır. Tarama programlarının yaygınlaştırılması, moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve yeni tedavi modalitelerinin ortaya çıkması ile gelecekte insidans ve mortalitenin düşürülmesi beklentisini yükseltmektedir.

2.1.2. Mide Kanseri

Dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser türü olan mide kanseri kanserle ilişkili ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Coğrafi bölgelere göre insidansı değişmekle birlikte Japonya ve Kore başta olmak üzere Doğu Asya ülkelerinde insidans en yüksek seviyededir. Cinsiyet, yaş, etnisite, beslenme alışkanlıkları, Helicobakter Pylori maruziyeti gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmış olup erkeklerde kadınlara göre 2 kat sık görülmektedir.⁹

Mide kanseri erken evrelerde genellikle asemptomatiktir. İleri evrelerde kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve erken doyumluk hissi, hematemez gibi semptomlar ortaya çıkabilir Tanı için altın standart yöntem üst gastrointestinal endoskopik biyopsidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve endoskopik ultrasonografi evrelemede kullanılmaktadır.

Erken evre mide kanserlerinde cerrahi rezeksiyon öncelikli düşünülecek tedavi yöntemidir. Tedavi yöntemleri hastalığın evresine göre planlanır. Lokal ileri evrede kombine neoadjuvan/adjuvan kemoradyoterapi ve rezeksiyon planlanmalıdır. İleri evre

metastatik hastalıkta ise immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi protokolü uygulanmalıdır. Doğru yönetimle sağkalımın artırılacağı, moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapinin yaygın kullanımıyla sonuçların çok daha yüz güldürücü olacağı düşünülmektedir.

2.2. Eser Elementler

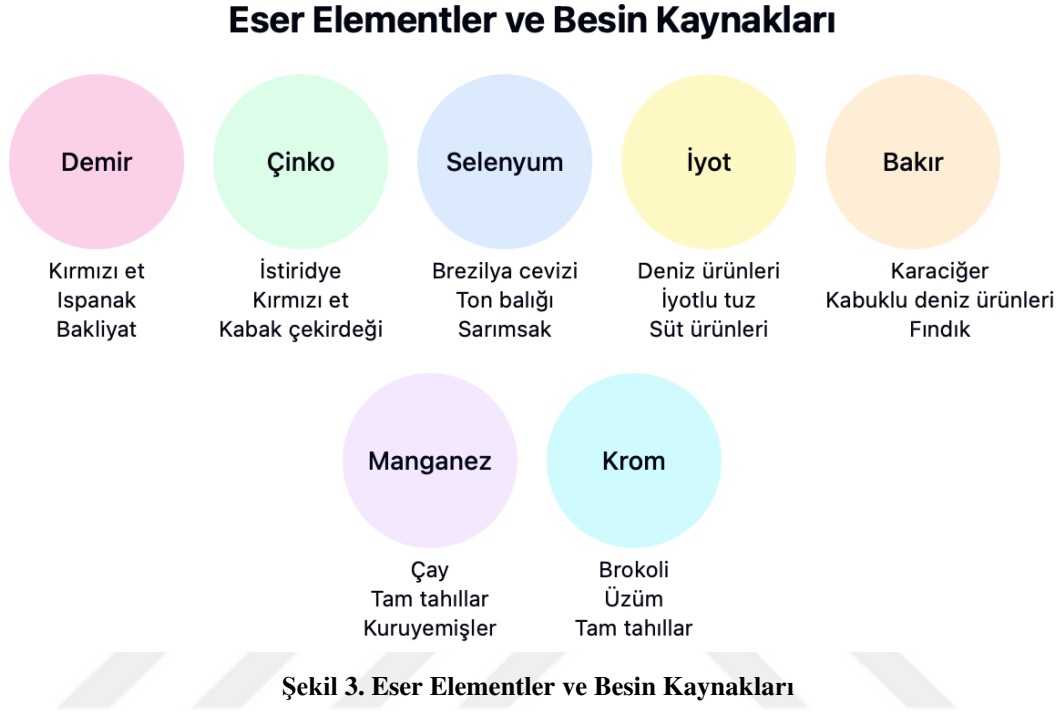
İnsan vücudunda düşük konsantrasyonlarda bulunan eser elementler yaşam için gerekli olan metabolik ve fonksiyonel bileşenler olarak tanımlanır. Bu elementler vücudun doğal fonksiyonlarını sağlama, büyüme, gelişme ve koruyuculuk özellikleri açısından çok önemlidir.

Eser elementler esansiyel, esansiyel olmayan ve potansiyel toksik etkili olmak üzere 3 ana başlıkta incelenmektedir. Esansiyel eser elementler, vücutta sentezlenemeyen, diyetle alınması gereken, normal fizyolojik fonksiyonlar için mutlak gerekli olan ve eksikliklerinde spesifik biyokimyasal veya klinik anormalliklere yol açan elementlerdir. Esansiyel olmayan eser elementler, vücutta bulunabilen ancak bilinen spesifik biyolojik işlevleri olmayan veya esansiyellikleri kesin olarak kanıtlanmamış elementlerdir. Fizyolojik süreçlerde yer almalarına rağmen eksiklikleri genellikle belirgin bir patolojiye sebep olmamaktadır. Potansiyel toksik etkili eser elementler ise düşük konsantrasyonlarda bile insan sağlığı üzerinde zararlı etkilere neden olabilecek metalik veya metaloid elementlerdir¹⁰. Bu elementler genellikle çevresel kirleticiler olarak karşımıza çıkar ve endüstriyel, tarımsal veya doğal kaynaklardan ortaya çıkabilirler.

Esansiyel	Esansiyel Olmayan	Potansiyel Toksik Etkili
Demir (Fe)	Alüminyum (Al)	Kurşun (Pb)
Çinko (Zn)	Bor (B)	Cıva (Hg)
Bakır (Cu)	Silikon (Si)	Kadmiyum (Cd)
Selenyum (Se)	Vanadyum (V)	Arsenik (As)
İyot (I)	Kalay (Sn)	Berilyum (Be)
Manganez (Mn)	Lityum (Li)	Talyum (Tl)
Molibden (Mo)	Stronsiyum (Sr)	Antimon (Sb)
Krom (Cr)		Nikel (Ni)*
Kobalt (Co)		

Şekil 2. Eser Elementler

Gıdalar eser elementlerin ana kaynağıdır. Her besinde değişik oranlarda bulunurlar. Bazıları vücuda alındıktan sonra barsak mukozasından emilirken birbirine antagonist etki yapar.



2.2.1. Eser elementler arasındaki etkileşimler

1. Demir ve Diğer Eser Elementler Arasındaki etkileşimler

Demir ve Çinko

Demir ve çinko arasında kompleks bir etkileşim vardır. Yüksek dozlarda demir takviyesi, çinkonun emilimini azaltabilirken aynı şekilde çinko takviyesi de demir emilimini azaltabilir.¹¹ Bu etkileşim özellikle DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) gibi ortak taşıyıcı proteinler üzerindeki rekabet nedeniyle olmaktadır. Ayrıca hücresel çinko düzeyleri demir emilimini önemli seviyede etkiler.¹²

Demir ve Bakır

Demir ve bakır metabolizmaları birbirinden bağımsız düşünülemez. Bakır, demirin oksidasyonu ve transferrine bağlanması için gerekli olan seruloplazmin

enziminin bir bileşenidir. Bakır eksikliği, demir metabolizmasını bozarak anemi riskini artırabilir.

2. Çinko ve Diğer Eser Elementler Arasındaki Etkileşimler

Çinko ve Bakır

Benzer kimyasal özelliklere sahip diğer birkaç metal iyonuyla karşılaştırıldığında çinko nispeten zararsızdır. Sadece yüksek dozlara maruz kalmanın toksik etkileri vardır ve bu da akut çinko zehirlenmesini nadir bir olay haline getirir. Akut zehirlenmeye ek olarak, uzun süreli, yüksek doz çinko takviyesi bakırın emilimini engeller. Bu nedenle, toksik etkilerinin çoğu aslında bakır eksikliğinden kaynaklanır.¹³ Çinko ve bakır arasında antagonistik bir ilişki vardır. Yüksek çinko alımı, bakırın emilimini ve biyoyararlanımını azaltabilir Bu nedenle, çinkonun bakıra molar oranı (Zn:Cu) yüksek olduğunda bakır eksikliği riski artar.¹⁴ Çinko, bakır emilimini engelleyen ve dışkıda atılımı artıran bağırsak metalotiyoninini indükler ve bu da Wilson hastalığında semptomlarda iyileşmeye neden olur.¹⁵

Çinko ve Selenyum

Çinko ve selenyum arasında sinerjistik bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Antioksidan savunma sisteminde önemli rol oynayan bu iki element birbirlerinin etkisini güçlendirir.

3. Bakır ve Diğer Eser Elementler Arasındaki Etkileşimler

Bakır, diğer eser elementlerle çeşitli etkileşimlere girer. Daha önce bahsedilen demir ve çinko ile olan etkileşimlerine ek olarak manganez ile de rekabet halindedir. Her iki element de benzer taşıyıcı sistemleri ve emilim mekanizmalarını kullanır. Yüksek miktarlarda alınan biri diğerinin emilimini ve taşınımını etkileyebilir.¹⁶

Eser elementlerin barsaktan emilimi genellikle iki yolla gerçekleşir. Bunlar özel taşıyıcı proteinler aracılığıyla olan transselüler yol ve Hücreler arası boşluklardan difüzyon yoluyla olan parasellüler yoldur. Bu emilim mekanizmalarını diyet, barsak pH'sı, diğer mineral ve elementlerle etkileşimler, barsak sağlığı ve geçirgenlik düzeyi, hormonal fonksiyonlar, malabsorbsiyon, enflamatuvar barsak hastalıkları ve genetik bozukluklar etkileyebilir.

4. Manganez ve Diğer Eser Elementler Arasındaki Etkileşimler

Manganez, insan vücudunda birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak görev yapan esansiyel bir eser elementtir. Günlük alım miktarı 2-5 mg arasında değişmekte olup, diğer eser elementlerle yakın etkileşim içindedir

Manganez ve Demir

Yapılan çalışmalar, ortak taşıyıcı protein ve ortak reseptör rekabeti nedeniyle yüksek manganez alımının demir emilimini azaltabileceğini göstermiştir. Mn'ye özgü taşıyıcıların, Fe taşıyıcılarıyla birlikte beyindeki ve diğer çevresel dokulardaki Mn dağılımını düzenlediği açıklanmıştır.¹⁶ Bu durum özellikle demir eksikliği anemisi riskine, hemoglobin sentezinde azalmaya, eritropoez sürecinde değişikliklere sebep olmaktadır.

Manganez ve Çinko

Manganez ve çinko, gastrointestinal sistemde birbirini tetikleyici taşıyıcı sistemler ile taşınır. Bu durum, iki mineral arasında rekabetçi bir etkileşime yol açabilir. ZIP8 ve ZIP14 gibi çinko taşıyıcı proteinler ve DMT1, manganez içinde afinite göstermektedir.¹⁷ Ayrıca Manganez ve çinko dengesinin bozulması, nörolojik fonksiyonları etkileyebilir. Bununla birlikte çinko ve manganez benzer fizikokimyasal özellikler ve paylaşılan emilim yolları nedeniyle demir emilimini engelleyebilir.¹⁵

Manganez ve Bakır

Manganez özellikle nörolojik sistem üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bununla birlikte Park ve arkadaşları özellikle kan beyin bariyerinde bakır ile etkileşimin Süperoksit dismutaz aktivitesi, nörotransmitter metabolizması ve Oksidatif stres dengesi üzerinde belirgin etkileri olduğunu göstermiştir.¹⁸

Manganez ve Selenyum

Manganeze (Mn) aşırı maruz kalma, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz indüksiyonu ile karakterize nörotoksisite ile ilişkilidir. Selenyumun (Se) insanlarda ve hayvanlarda antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Selenyumun Mn birikimini azalttığı ayrıca Mn kaynaklı antioksidan

enzimlerdeki azalmayı ve glutatyon seviyesini ile asetilkolinesteraz aktivitesindeki artışı, lipid peroksidasyonunu, proinflatuar sitokinleri (yani, interlökin (IL)-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü alfa) ve sıçanların striatum ve hipokampusündeki kaspaz-3 aktivasyonunu iyileştirdiğini göstermiştir. Nörotoksisiteye karşı nöroprotektif bir ajan olarak kullanılabilmesi için detaylı çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.¹⁹

5. Kurşun (Pb) ve Diğer Eser Elementler Arasındaki Etkileşimler

Kurşun (Pb) çevresel ve endüstriyel kaynaklı yaygın bir toksik metaldir. Vücutta birikme eğilimi gösteren kurşun, esansiyel eser elementlerin metabolizmasını ve biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemektedir.

Kurşun ve Demir

Wright ve arkadaşlarının çalışmasına göre demir eksikliğinde artmış kurşun absorpsiyonuna bağlı olarak kurşun zehirlenmesi gelişebilir. Bu yüzden ilaç kullanımı ve toksik dozlar açısından dikkatli olunmalıdır.²⁰

Kurşun ve Kalsiyum

Kurşun, kalsiyum metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Özellikle gelişmekte olan beyinde kalsiyum aracılı yollar üzerinden toksisitesini geliştirir. Aynı zamanda hücresel düzeyde de etkileşim gösterir²¹

Kurşun ve Çinko

Kurşun maruziyeti, çinko emilimini ve metabolizmasını çeşitli düzeylerde etkilemektedir. Bu etkileşim özellikle nörotoksisite ve hematolojik bozukluklar açısından önemlidir. Hücresel düzeyde, kurşun çinko-bağımlı enzimlerin aktivitesini bozabilir ve metallotionein ekspresyonunu etkileyebilir.¹³

Kurşun ve Bakır

Kurşun maruziyeti, bakır metabolizmasını birçok şekilde etkilemektedir. Alonso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre kurşun karaciğerde kobalt ve bakırla anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.²²

Kurşun ve Selenyum

Shi ve arkadaşları Selenyumun Pb ile indüklenen oksidatif stresin pro-apoptosis gen ekspresyonunu düzenleyerek Leydig hücrelerinin canlılığını inhibe edebileceğini belirtmişlerdir. NRF2 yolu, koyunlarda Leydig hücrelerinin Pb ile indüklenen apoptozu üzerindeki Se'nin antagonistik etkisinde rol oynayabilir.²³ Dolayısıyla Selenyumun kurşun toksisitesine karşı korumakta olduğunu düşünmüşlerdir.

6. Nikel ve diğer eser elementler arasındaki etkileşimler

Nikel (Ni), canlı organizmalarda düşük konsantrasyonlarda bulunan ve çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynayan bir geçiş metalidir. İnsan vücudunda ortalama 0.5 mg/kg konsantrasyonunda bulunur ve özellikle DNA, RNA ve protein metabolizmasında önemli işlevlere sahiptir.

Nikel ve Demir

Nikelin demir metabolizmasında önemli etkileri vardır. Nielsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, nikelin özellikle ferrik iyonun (Fe^{+3}) emiliminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu da hematokrit, hemoglobin, plazma alkalen fosfataz aktivitesini etkilemiştir. Bu bulgu, demir metabolizmasında nikelin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca mineral suplementasyonunda formun önemli olduğunu göstermektedir.²⁴

Nikel ve Bakır

Bakır ve nikel arasındaki ilişki, Her iki metalin de redoks reaksiyonlarındaki rolü, oksidatif stres yönetiminde sinerjistik etki gösterir.

7. Krom ve diğer eser elementler arasındaki etkileşimler

Krom ve Çinko

Krom ve çinko arasında kompetitif absorpsiyon ilişkisi bulunmaktadır. Glukoz metabolizması ve transportunda etkilidirler. Bu etkileşim özellikle İnsülin direnci olan ve diyabetik hastalarda önemlidir.

Krom ve Demir

Krom ve demir arasındaki etkileşim, apotransferrin üzerinden gerçekleşir. Apotransferrine bağlanmada rekabet yaşarlar. Ayrıca demir emiliminin krom varlığında önemli derece azaldığı gösterilmiştir. Araştırmalara göre yüksek krom alımının demir emilimini etkileyebilmesi nedeniyle demir eksikliği olan bireylerde krom takviyesi dikkatle yapılmalıdır.²⁵

Krom-Bakır

Krom ve bakır arasında sinerjistik ve antagonistik etkileşimler gözlemlenmiştir. Metallothionein ekspresyonunda ortak yollar, oksidatif stres yanıtında etkileşim ve hücrel transport sistemlerinde rekabet mevcuttur.²⁶

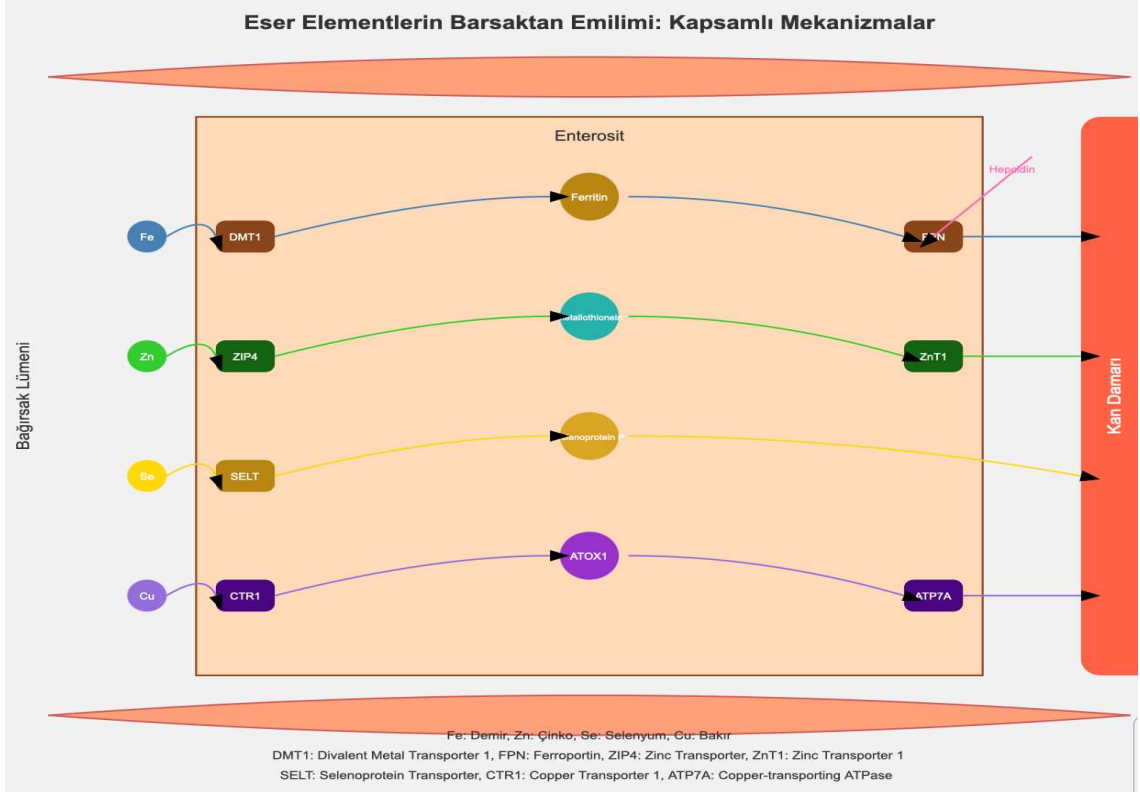
Krom ve Selenyum

Zhu ve arkadaşlarının çalışmasına göre tavuk beyin ve serumunda zamanla birikim gösteren krom selenyum uygulandığında azalma göstermiş, bu da uygun Se dozlarının Cr birikimini azalttığını göstermiştir.²⁷

Element	Emilim Yeri	Emilim Mekanizması	Taşıyıcılar
Fe	Duodenum, p.jejunum	Aktif taşıma	DMT1, Ferroportin
Zn	İnce bağırsak	Aktif taşıma	ZIP4, ZnT1
Cu	Duodenum, p.jejunum	Aktif taşıma	CTR1, DMT1
Se	Duodenum, jejunum	Amino asit taşıyıcıları	-
Mn	İnce bağırsak	Aktif taşıma, difüzyon	DMT1
Cr	İnce bağırsak	Pasif difüzyon	-
Co	İnce bağırsak	Aktif taşıma	DMT1
Ni	İnce bağırsak	Aktif taşıma	DMT1
Cd	Duodenum, p.jejunum	Aktif taşıma	DMT1, ZIP8, ZIP14
Pb	Duodenum	Aktif taşıma	DMT1, Ca kanalları

Şekil 4. Eser Elementlerin Emilimi

- DMT1: Divalent Metal Transporter 1
- ZIP4: Zinc transporter ZIP4
- ZnT1: Zinc Transporter 1
- CTR1: Copper Transporter 1
- NIS: Sodium-Iodide Symporter



Şekil 5. Eser Elementlerin Barsaktan Emilimi

Hücre içerisinde eser elementler bazı organellerde spesifik olarak görev yapabilir, çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alabilirler.

Organel	Element	Etki/işlev
Mitokondri	Fe	ATP üretimi, elektron taşıma
	Cu	Sitokrom c oksidaz, ATP üretimi
	Mn	Süperoksit dismutaz, antioksidan
	Co	B12 vitamini, metilasyon
Çekirdek	Zn	DNA/RNA polimeraz, gen ekspresyon
	Se	Selenoprotein, DNA koruma
	Cd	DNA hasar tamiri, stres yanıtı
	Pb	DNA metilasyon, gen değişimi
	Cr	DNA-protein bağlanma
Endoplazmik	Cu	Protein katlanması
Golgi	Zn	Protein modifikasyonu
Lizozom	Fe	Enzim kofaktörü
Peroksizom	Se	Glutasyon peroksidaz
Sitoplazma	Zn	Enzim kofaktörü, protein
	Cu	Süperoksit dismutaz
	Ni	Üreaz, hidrojenaz
Hücre Zarı	Se	Zar bütünlüğü
	Zn	Zar stabilitesi
Ribozom	Mg	Protein sentezi

Şekil 6. Eser Elementler Ve Etkileri

Eser elementlerin vücutta az bulunmasının yanında yüksek miktarda bulunması da olumsuz etkiler yaratabilmektedir. Demir, hemoglobin sentezi ile eritrosit üretimde görev alır ve eksikliğinde anemi, yorgunluk, bağışıklık sisteminde zayıflama görülür. Demir fazlalığında ise hemokromatozis, karaciğer ve pankreas hasarı görülebilir.

Birçok enzimin bileşeni olan çinko polimeraz transkripsiyon faktörlerinin yapısına katılarak gen ekspresyonu ve yara iyileşmesinde görev alır. Çinko eksikliğinde gelişim geriliği, bağışıklık sistemi zayıflığı görülürken fazlalığında ise mide bulantısı, baş ağrısı, bakır emiliminde azalma görülür. Seruloplazmin aracılığıyla demir metabolizmasında, süperoksit dismutaz yapısında bulunmasıyla antioksidan savunmada

görevli bakır eksikliğinde anemi, nötropeni, fazlalığında ise Wilson hastalığı ve karaciğer ile beyin hasarı görülebilmektedir.

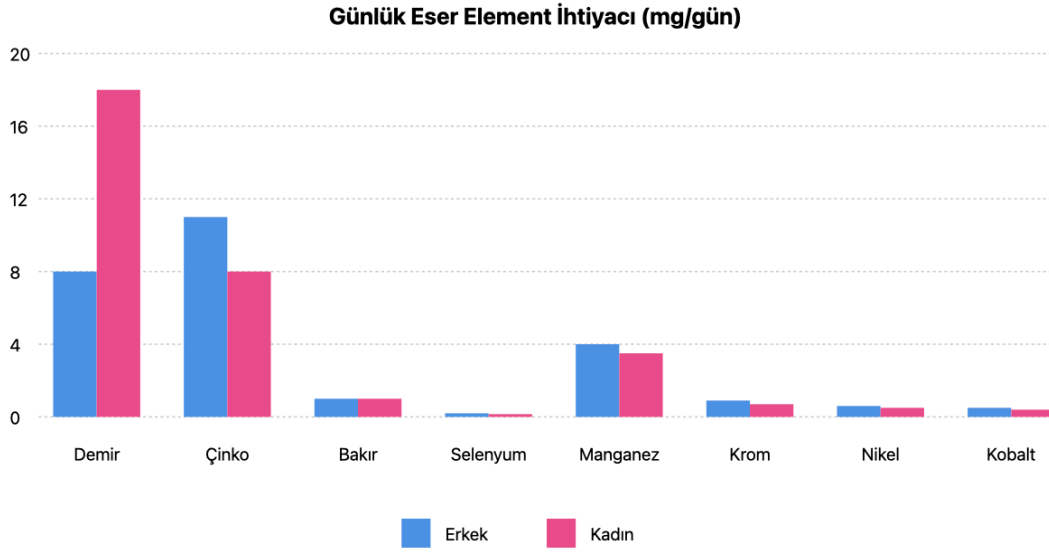
Tiroid hormon metabolizmasında önemli rolü olan selenyum eksikliğinde keshan hastalığı, tiroid disfonksiyonu gibi hastalıklar görülmektedir. Fazlalığında ise selenosis saç ve tırnak kaybı görülür.

2.2.2. Eser element ve kanser ilişkisi

Eser elementler ve kanser arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Bu elementlerin hem eksikliği hem de aşırı alımı kanser riskini etkileyebilir. Son yıllarda, bu elementlerin kanser gelişimi, ilerlemesi ve tedavisi üzerindeki potansiyel etkileri yoğun bilimsel araştırmalara konu olmuştur.

Kanser	Element	Düşük	Normal	Yüksek	Etki
Prostat	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu*	Antioksidan, DNA onarımı
	Zn	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu*	Hücre büyüme kontrolü
	Cu	-	Nötr	Risk↑	Anjiyogenez
Akciğer	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Antioksidan
	As	-	Nötr	Risk↑↑	DNA hasarı, stres
	Cr	Risk↑	Koruyucu	Risk↑	DNA hasarı
	Mn	Risk↑	Koruyucu	Risk↑	Mitokondri hasarı
Meme	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Antioksidan
	Zn	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Apoptoz
	Cd	-	Nötr	Risk↑	Östrojenik etki
	Pb	Risk↑	Nötr	Risk↑	DNA hasarı
Kolorektal	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Hücre döngüsü
	Mg	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	DNA stabilizasyonu
	Ca	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu*	Proliferasyon
Mide	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	İmmün sistem
	Zn	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Membran yapısı
	Ni	-	Nötr	Risk↑	DNA hasarı
	Fe	Risk↑	Nötr	Risk↑	Oksidatif hasar
	Co	Risk↑	Nötr	Risk↑	Hipoksi
Karaciğer	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	Antioksidan
	Cu	-	Nötr	Risk↑	Oksidatif stres
	Mn	Risk↑	Koruyucu	Risk↑	Mitokondri hasarı
Pankreas	Se	Risk↑	Koruyucu	Koruyucu	DNA onarımı
	As	-	Nötr	Risk↑	DNA hasarı
	Pb	Risk↑	Nötr	Risk↑	Metabolik etki

Şekil 7. Kanser türleri ve eser element ilişkisi



Şekil 8. Günlük Eser Element İhtiyacı

Bu grafiğe göre günlük demir ihtiyacı erkeklerde 8 mg iken, kadınlarda 18mg, çinko ihtiyacı erkeklerde 11 mg iken kadınlarda 8 mg, Bakır erkek ve kadında eşit olmak üzere 0,9 mg, manganez erkekte 4 mg, kadın 3,5 mg, Selenyum erkek 0,2 kadında 0,15, Krom erkek 0,9 kadın 0,7, nikel ihtiyacı erkeklerde 0,6mg, kadınlarda 0,5 mg, kobalt ihtiyacı erkeklerde 0.5mg, kadınlarda 0.4mg şeklindedir.

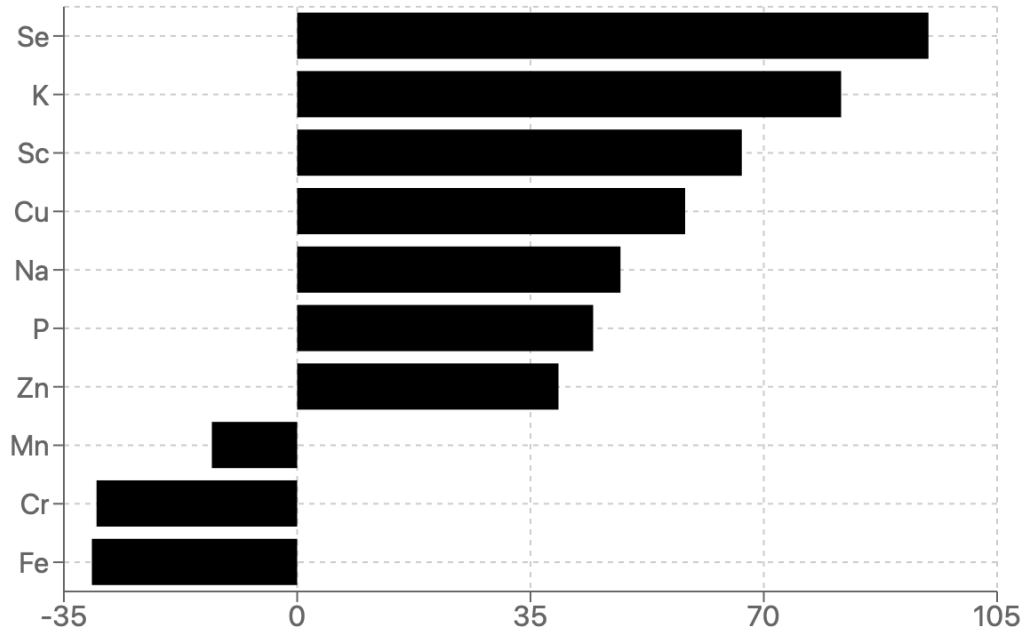
Von Czarnowski ve arkadaşları tümör numuneleri ve sağlıklı dokulardaki bazı element çalışmalarında Cl, Ca, Cu, As, Se ve Bt elementel konsantrasyonunun sabit kaldığını göstermektedir. Ayrıca, malign olduğu ifade edilen mide dokularında Cr, Ni ve Fe’de önemli bir konsantrasyon azalması rapor edilmektedir.² Magalhaes ve arkadaşları, insan sindirim sisteminde eser element dağılımı üzerine P, S, K, Se ve Rb gibi bazı elementlerin kanserli mide dokusunda daha yüksek konsantrasyonlarda olduğunu ortaya çıkarmıştır ayrıca normal dokulara kıyasla kanserli meme dokularında K, Ca, Cu ve Zn konsantrasyonları önemli ölçüde yüksektir.³

Bazı elementlerin meme kanseri gelişimine katkısı enzimatik süreçlerde (özellikle Cu ve Zn’de) kofaktörler şeklinde bağlantılı olarak görülmüştür. Örneğin Fe, angiogenez için düzenleyici kofaktör işlevleri nedeniyle dahil olabilir.

Geraki ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanserli dokularda K, Fe, Zn elementlerinin konsantrasyon artışları olduğu²⁸, ayrıca bir başka çalışmalarında da Fe ve K seviyelerinin yüksek olduğu ve özellikle tümör dokularında Cu ve Zn yüksekliğinin belirgin seviyede yüksek olduğu görülmüştür.²⁹

Diğer yandan, bazı doku örneklerinde P, S, K, Ca, Fe, Ni, Se ve Pb'nin elementel konsantrasyonlarının kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklı olduğu anlaşılmış olup, belirtilen elementlerin kanserli dokularda konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Garg ve arkadaşları ⁴ tarafından yapılan çalışmada kanserli hücrelerde normal hücrelere kıyasla daha yüksek Se, K, Sc, Na, P, Cu, Zn ve Cu/Zn konsantrasyonları görülmüştür. Fe, Cr, Mn ise azalmıştır.

Kanserli Dokuda Element Konsantrasyonlarındaki Değişimler (%)



Şekil 9. Garg ve arkadaşlarının çalışması

Bu çalışma, meme kanserinde element dengesizliklerinin önemli bir rol oynadığını ve bu değişimlerin hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olduğunu gösteriyor. Özellikle selenyum ve potasyumdaki belirgin artışlar, bu elementlerin hastalık sürecindeki önemli rolüne işaret ediyor. Papiller karsinomlu hastalarda Cu konsantrasyonu anlamlı derecede yüksek, kontrol grubu ve Hashimoto hastalarına göre daha yüksek Cu seviyeleri görülmüştür.³⁰

1. Demir ve kanser ilişkisi

Oksijen taşınması ve DNA sentezi için esas element olan demirin birikimi hücrel büyüme ve homeostaz için gereklidir ancak aynı zamanda hücreler ve dokular için toksisite potansiyeli de mevcuttur. Aşırı demir, tümör oluşumuna ve tümör büyümesine katkıda bulunabilir, kanser riskini artırabilir. Aşırı demir birikimi Fenton reaksiyonu yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu teşvik eder, bu da DNA hasarına ve potansiyel olarak karsinogeneze yol açabilir. Ferroportin, hepsidin, TFR1, hemokromatoz (HFE) ve demir metabolizmasında yer alan diğer genlerin ekspresyonu, meme kanseri hastalarının prognozu ile ilişkilidir.³¹ Demir, tümör hücre metabolizmasında kritik öneme sahiptir. Son araştırmalar, demir bağımlı bir hücre ölüm mekanizması olan ferroptoz'un kanser tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermiştir.³²

Yapılan çalışmalarda bazı kanser türlerinde bazı eser elementlerin yüksek olduğu görülmüştür. Bu düzeyler kansere sebep olabileceği gibi gelişen kanserden ötürü de yüksek görülmüş olabilir.

Bir biyobelirteç seçmek, eser element araştırmalarında önemli bir görev haline gelmiştir; Bununla birlikte yaş, etnik köken ve cinsiyet, yanlılığı ve yanlış tahminleri önlemek için analizde önemli değişkenlerdir. Bu nedenle doğruluğu artırmak için cinsiyete özgü biyobelirteçler elde etmek gereklidir. Günlük ihtiyaç cinsiyete göre değişmekte olup bu ayrıntılar dikkate alınmalıdır.

2. Bakır(Cu) ve kanser ilişkisi

Bakır (Cu), yaşam için esansiyel bir metaldir. İnsan vücudunda yaklaşık 50-120 mg bulunan bakır, çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik roller oynar.³³

Bakırın yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, korozyon direnci ve alaşım oluşturma gibi önemli özellikleri vardır. Biyolojik sistemlerde, bakır genellikle Cu^+ ve Cu^{2+} iyonları olarak bulunur ve bu özelliğiyle redoks reaksiyonlarında önemli bir katalizör olarak görev yapar.³⁴

Bakır, ince bağırsaktan emiliminin ardından albümin ve transkuprein gibi taşıyıcı proteinlere bağlanarak kana geçer. Depolanması, dağıtımı, atılımı kısacası metabolizmasında karaciğer merkezi organdır.³⁵

Bakır, çeşitli enzimlerin kofaktörü olarak işlev görerek birçok metabolik sürece katılır. Örneğin, sitokrom c oksidaz enziminin bir bileşeni olarak mitokondriyal elektron taşıma zincirinde enerji üretiminde rol alır.³⁶ Ayrıca, seruloplazmin aracılığıyla demir metabolizmasını destekler, lizil oksidaz enzimi aracılığıyla bağ dokusu oluşumunda görev alır ve dopamin β -hidroksilaz enziminin kofaktörü olarak nörotransmitter sentezinde yer alır. Bakır aynı zamanda, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin bir bileşeni olarak antioksidan savunmada önemli bir rol oynar.³⁷

Bakırın kanser ile ilişkisi karmaşık ve çok yönlüdür. Kanser gelişimini destekleyici etkileri olmasının yanında önleyici etkileri olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Prokanserojenik etkiler açısından bakır, tümör proliferasyonu için gerekli olan yeni kan damarlarının oluşumunu (anjiyogenez) teşvik edebilir. Bakırın aşırı birikimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak DNA hasarına neden olabilir ve bazı metastatik süreçleri destekleyen enzimlerin aktivitesini artırabilir.³³⁻³⁴

Öte yandan, bakırın antikanser etkileri de bulunmaktadır. Bakır, DNA onarım mekanizmalarında rol oynayan enzimlerin işlevini destekler ve bağışıklık sistemi hücrelerinin aktivitesini ve fonksiyonunu düzenler. Bazı bakır kompleksleri, kanser hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) tetikleyebilir.³⁵⁻³⁷

Spesifik kanser türleri ile bakırın ilişkisi de incelenmiştir. Yüksek serum bakır seviyelerinin meme kanseri risk ve progresyonunu yönünde etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.³⁶⁻³⁹ Prostat kanseri tedavisinde, bakır şelatörlerinin kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir.³⁸ Yine Kolorektal kanser gelişiminde bakır homeostazındaki bozuklukların etkili olabileceği düşünülürken akciğer kanserinde ise, kanser hücrelerinin metastaz potansiyelini etkileyebileceği öne sürülmüştür.³⁹

3. Çinko ve kanser ilişkisi

Çinko (Zn), insan sağlığı için esansiyel bir metaldir. İnsan vücudunda yaklaşık 2-3 gram çinko bulunur ve bu miktar, çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde hayati roller oynar

Çinkonun reaktivitesi orta düzeyde olup, atmosferik koşullarda yüzeyinde ince bir oksit tabakası oluşturarak kendini korur. Biyolojik sistemlerde çinko genellikle +2

oksidasyon durumunda bulunur ve birçok enzimin katalitik aktivitesi ve protein yapısının stabilizasyonu için önemlidir.⁴⁰

Çinko ince bağırsaktan emiliminin ardından plazmada albümin ve α -2 makroglobulin gibi proteinlere bağlı olarak taşınır. Karaciğer çinko depolanmasını ve dağılımını metalotiyonein proteinleri aracılığıyla kontrol ederek metabolizmasında merkezi bir rol oynar.⁴¹ Çinko, yüzlerce enzimin yapısında veya fonksiyonunda yer alarak geniş bir yelpazede metabolik süreçlere katılır. Karbonhidrat metabolizmasında insülin sinyalizasyonunu ve depolanmasını etkilerken protein metabolizmasında, protein sentezi ve yıkımı için gereklidir.

Çinkonun hem kanser önleyici hem de bazı durumlarda tümör proliferasyonunu destekleyici etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.⁴² Çinkonun, DNA hasarının önlenmesi ve onarımı, apoptoz indüksiyonu ve antioksidan savunmanın güçlendirilmesi antikanser özellikleri arasındadır. Ayrıca Çinko eksikliği, oksidatif stres, DNA kırılmaları ve DNA hasarı riskini artırarak karsinogeneze yatkınlık oluşturabilir.⁴³

Literatürde spesifik kanser türleri ile çinkonun ilişkisi de incelenmiştir. Kolenko ve arkadaşlarının⁴⁰ yaptığı çalışmada çinko seviyelerinin prostat kanseri dokusunda azaldığı gözlemlenmiştir ve bu durum, çinkonun prostat kanseri gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Pisano ve arkadaşları⁴⁴ ise meme kanserinde, çinkonun erken evrede tümör baskılayıcı etkileri olduğunu, ancak ileri evre tümörlerde çinko metabolizmasının değişebileceği ve tümörü progrese edebileceği yönünde görüş bildirmişlerdir. Iyer ve arkadaşlarına⁴⁵ göre çinko takviyesinin kolorektal kanserden koruyucu etkileri olabileceği, ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Çinko, insan sağlığı için vazgeçilmez bir eser element olup, metabolizmada çok sayıda anahtar rol oynar. Kronik eksiklik sırasında proinflatuar sitokinlerin üretimi artar ve romatoid artrit de dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar hastalığın sonucunu etkiler.⁴⁶ Kanser ile olan ilişkisi ise karmaşık ve çok yönlüdür. Çinkonun hem kanser önleyici hem de bazı durumlarda tümör büyümesini destekleyici etkileri olduğu görülmektedir. Bu nedenle, çinko homeostazının korunması ve çinko bazlı terapötik yaklaşımların geliştirilmesi, kanser araştırmalarında önemli bir odak noktası olmaya devam etmektedir.

4. Krom (Cr) kanser ilişkisi

Krom, hem esansiyel bir element olarak metabolik süreçlerde rol oynadığı gibi özellikle heksavalent formunda kanserojen etki gösterebilmektedir. Endüstride kullanılan Cr (VI) çevresel kirletici olarak önem taşır. Hücre içinde, Cr(VI) hızla Cr(III)'e indirgenir, bu süreçte reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur ve oluşan reaktif oksijen türleri DNA hasarına yol açabilir ⁴⁷. Ayrıca, Cr(VI) ile kontamine olan içme suyuna maruz kalan popülasyonlarda mide kanseri insidansında artış gözlemlenmiştir. Mesleki maruziyet sonrası akciğer kanseri, kontamine içme suyu nedeniyle mide kanseri ilişkisi belirginken, Kolorektal kanserler ve nazal/sinonazal kanserler ile ilişkisi yapılan çalışmalar henüz net ve kesin bir sonuç vermemektedir.⁴⁸

5. Selenyum (Se) ve kanser ilişkisi

Vücutta selenoproteinler olarak adlandırılan proteinlerin yapısında yer alan selenyum bu proteinlerin antioksidan savunma, tiroid hormon metabolizması ve bağışıklık sistemi fonksiyonları gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik rolü vardır. Viral, bakteriyel enfeksiyonlar, kanser ilişkisinde selenyumun antioksidan özellikleri önem taşımaktadır. Bu hastalıklar makro ve mikrobese eksiklikleriyle ilişkilidir. Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz enzimi, hücreleri oksidatif strese karşı koruyarak DNA hasarını ve dolayısıyla kanser riskini azaltabilir.⁴⁹

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük selenyum düzeylerinin çeşitli kanser türleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, Cai ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında, yüksek selenyum seviyelerinin meme, akciğer, mide ve prostat kanseri riskini azaltabileceği ortaya konulurken kolorektal, mesane ve cilt kanseri ile ilişkisi saptanmamıştır ⁵⁰. Ancak, bu ilişkinin nedenselliğini belirlemek ve optimal selenyum alım düzeylerini tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Selenyumun kanser önleyici etkilerinin altında birçok mekanizma mevcuttur. Antioksidan etkisi, selenyumun DNA onarım mekanizmalarını güçlendirmesi, apoptozu indüklemesi ve anjiogenezi inhibe etmesi bunlardan birkaçıdır.⁵¹. Kolorektal kanserlerde, selenyumun koruyucu etkisi açısından bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kolon mikrobiyota modülasyonu ve inflamasyon süreçlerini düzenleyen mekanizmalar incelenmiştir. Bazı çalışmalar, özellikle yüksek selenyum seviyelerinin kolorektal kanser

riskini azaltabileceğini gösterirken, Nelson ve arkadaşları selenyum seviyelerinin kolon benign ve malign tümörlerine karşı koruyucu etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.⁵²

Akciğer ve larenks kanseri ile selenyum ilişkisi de araştırmalara konu olmuştur. Bazı çalışmalar, düşük selenyum düzeylerinin akciğer ve larenks kanseri riskini artırabileceğini göstermiştir.⁵³ Ancak, sigara içenlerde selenyum takviyesinin etkisi tartışmalıdır. Serum selenyum konsantrasyonunun akciğer ve prostat kanseri için risk faktörü olmadığı bulguları bazı çalışmalarda mevcuttur.⁵⁴

Selenyumun meme kanserindeki rolü açısından Babaknejad ve arkadaşlarının⁵⁵ yaptığı çalışmaya göre Selenyum konsantrasyonlarının serumda ölçüldüğü çalışmalarda, selenyum konsantrasyonu ile meme kanseri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmiştir. Buna karşılık, selenyum konsantrasyonunun ayak tırnaklarında ölçüldüğü çalışmalarda, korelasyon anlamlı bulunamamıştır. Bu nedenle, selenyum konsantrasyonu meme kanseri için bir öngörücü olarak kullanılabilir. Ancak var olan farklılıklar, meme kanseri alt tiplerinin heterojenliği, hormonal faktörler ve genetik varyasyonlarla ilişkili olabilir.

Selenyumun kanser tedavisindeki potansiyel rolü de araştırılmaktadır. Bazı çalışmalar, selenyumun kanserli hastalarda radyasyondan korunma açısından umut verici etkilerinin olduğu görülmüştür.⁵⁶ Örneğin Hu ve arkadaşlarına göre, selenyumun cisplatin kaynaklı nefrotoksisiteyi azalttığı, kemik iliği baskılanmasını azaltmada önemli rol oynadığı, kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir.⁵⁷ Ancak, kanser tedavisi sırasında selenyum takviyesinin güvenliği ve etkinliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

Selenyumun kanser üzerindeki etkilerinin genetik polimorfizmlerle ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür. Selenoprotein genlerindeki varyasyonların, bireylerin selenyuma yanıtını etkileyebileceği ve dolayısıyla kanser riskini modüle edebileceği düşünülmektedir.⁵⁸ Bu bulgu, selenyum takviyesinin kişiselleştirilmiş yaklaşımlarla uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Selenyum takviyelerinin kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Selenyumun terapötik aralığı dardır ve aşırı alımı toksik etkilere neden olabilir.⁵⁹ Selenozis olarak bilinen selenyum zehirlenmesi, saç dökülmesi, tırnak değişiklikleri, gastrointestinal rahatsızlıklar ve nörolojik semptomlarla karakterizedir.

Sonuç olarak, selenyum ve kanser arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Mevcut bilimsel kanıtlar, selenyumun bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterebileceğini, ancak bu etkinin selenyum düzeyleri, genetik faktörler ve diğer çevresel etmenlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Gelecekteki araştırmalar, selenyumun kanser biyolojisindeki rolünü daha iyi anlamaya, optimal alım düzeylerini belirlemeye ve selenyum bazlı terapötik stratejiler geliştirmeye odaklanmalıdır. Tıbbi yaklaşımlar kişiselleştirilerek, bireylerin genetik profiline ve risk faktörlerine göre selenyum alımını optimize etmek gerekmektedir.

6. Magnezyum ve kanser ilişkisi

Yapılan çalışmalar magnezyum alımı ve çeşitli kanser türleri arasında potansiyel bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışması, yüksek magnezyum alımının kolorektal kanser riskini azaltabileceğini ve bu ilişkinin özellikle kolon kanserinde belirgin olduğunu göstermiştir.⁶⁰ Ayrıca Dibaba ve arkadaşlarına göre pankreas kanserinin önlenmesinde de rolü olduğu görülmüştür. Magnezyumun, insülin duyarlılığını artırıp glikoz metabolizmasını düzenleyerek pankreas kanserine karşı koruyucu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu ilişkiyi kesinleştirebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu bildirmişlerdir.⁶¹

Ko HJ ve arkadaşları diyetle yüksek magnezyum alımının kanser için koruyucu etkiye sahip olduğunu, özellikle kadınlarda olmak üzere kolorektal kanser için koruyucu olduğunu görmüşlerdir.⁶²

Magnezyumun kanser üzerindeki potansiyel etkilerinin altında yatan birçok mekanizma vardır. İlk olarak, magnezyum, DNA replikasyonu ve onarımında kritik rolleri olan enzimlerin kofaktörüdür. Magnezyumun yeterli seviyelerde tutulması, genomik stabilitenin sağlanmasına ve mutasyonların önlenmesine yardımcı olabilir.⁶¹ İkinci olarak, Nielsen ve arkadaşlarına göre magnezyum, oksidatif strese karşı koruma sağlayan antioksidan savunma sistemlerinin bir parçasıdır.⁶³ Oksidatif stres, DNA hasarı ve karsinogeneze yol açabilen önemli bir faktördür.

Castiglioni ve arkadaşlarına göre magnezyumun hücre proliferasyonu ve apoptoz üzerindeki etkileri de karsinogenezde önem taşımaktadır. Fareler üzerinde yapılan çalışmada magnezyum düşüklüğünün tümörigenezi hem sınırladığı hemde desteklediği

görülmüştür. Çünkü primer bölgede tümör büyümesinin inhibisyonu görülürken metastatik kolonizasyonda artış görülür ⁶⁴

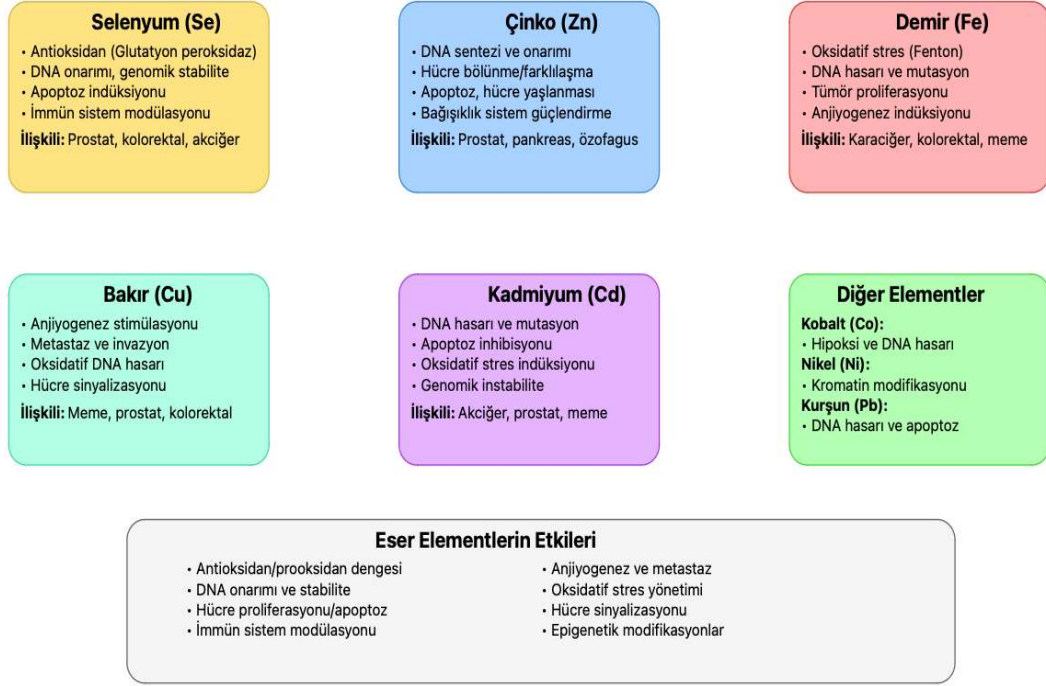
Magnezyum ve kanser ilişkisinde bir diğer önemli husus da bağışıklık sistemi üzerindeki etkisidir. Magnezyum, T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonunda rol oynayarak immün sistem fonksiyonlarını destekler ⁶⁵. Güçlü bir bağışıklık sistemi sağlayıp tümör sürveyansını artırarak kanser gelişimine karşı koruma sağlayabilir.

Magnezyum seviyelerinin kanser prognozu üzerindeki etkisi açısından Bazı çalışmalar, düşük serum magnezyum seviyelerinin bazı kanser türlerinde prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.⁶⁶Bu bulgu, kanser hastalarında magnezyum seviyelerinin izlenmesinin ve gerektiğinde düzeltilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Magnezyum takviyelerinin kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır, çünkü aşırı magnezyum alımı diyare, bulantı ve diğer gastrointestinal rahatsızlıklara neden olabilir. Ayrıca, böbrek fonksiyonu bozuk olan bireylerde hipermagnezemi riski vardır.

Sonuç olarak, magnezyum ve kanser arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür. Mevcut literatüre göre magnezyum bazı kanser türlerine karşı koruyucu etki gösterebilmektedir. Ancak bu etki, magnezyum düzeyleri, genetik faktörler ve diğer çevresel etmenlerle ilişkilidir. Bireylerin genetik özellikleri ve risk faktörlerine göre magnezyum alımını optimize etmek önemlidir. Ayrıca, magnezyumun diğer besin öğeleri ve ilaçlarla etkileşimlerinin göz önüne alınması gerekmektedir. Bunlar dikkate alındığında kanser önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli olacaktır.

Eser Elementler ve Kansere İlişkisi: Detaylı İnceleme



Şekil 10. Eser Elementler ve Kansere İlişkisi

Kanser Türü	Yüksek Olabilecek Eser Element(ler)
Akciğer Kanseri	Arsenik, Kadmiyum, Nikel, Krom
Mesane Kanseri	Arsenik
Cilt Kanseri	Arsenik, Selenyum
Karaciğer Kanseri	Demir, Bakır
Prostat Kanseri	Kadmiyum, Selenyum
Meme Kanseri	Kadmiyum, Nikel
Kolorektal Kanseri	Demir
Tiroid Kanseri	İyot (aşırı yüksek veya düşük)
Lösemi	Kurşun
Pankreas Kanseri	Kadmiyum, Arsenik
Böbrek Kanseri	Kadmiyum, Kurşun
Beyin Tümörleri	Kurşun

Şekil 11. Kanser Türlerinde Eser Elementler

2.2.3. Eser elementlerin ölçülmesi

Eser elementlerin ölçümü, beslenme durumunun değerlendirilmesi, toksik maruziyetlerin tespiti ve çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Eser element analizinde kullanılan başlıca yöntemler arasında Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS), İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometrisi (ICP-OES), X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF) ve Nötron Aktivasyon Analizi (NAA) bulunmaktadır.

2.2.4. Analitik Yöntemler ve Karşılaştırmalı Analiz

2.2.4.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)

Atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), eser elementlerin ve metallerin kalitatif ve kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılan güçlü bir analitik tekniktir. 1955 yılında Avustralyalı fizikçi Alan Walsh tarafından geliştirilen bu teknik, o zamandan beri analitik kimyanın vazgeçilmez bir aracı haline gelmiştir AAS'nin temelinde, elementlerde serbest halde bulunan atomların, kendilerine özgü dalga boylarındaki ışığı absorbe etmesi prensibi yatar.

AAS'nin çalışma prensibi, kuantum mekaniğinin temel ilkelerine dayanır. Bir atomun elektronları, belirli enerji seviyelerinde bulunurken bu seviyeler arasında geçiş yapabilir. Temel haldeki bir atomun bir elektronu, kendine özgü dalga boyundaki ışığı absorpladığında, daha yüksek enerji seviyesine geçer. Bu absorpsiyon miktarı, örnekteki element konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve bu durum Beer-Lambert yasası ile açıklanır: $A = \epsilon bc$, burada A absorpsiyon, ϵ molar absorbtivite, b ışın yolu uzunluğu ve c konsantrasyondur ⁶⁷. Bu ilişki, AAS'nin kantitatif analizlerde kullanılmasının temelini oluşturur.

Bir AAS sisteminin temel bileşenleri ışık kaynağı, atomizasyon sistemi, monokromatör, dedektör ve sinyal işleme ünitesidir. Işık kaynağı olarak genellikle oyuk katot lambası kullanılır. Bu lamba, analiz edilecek elementin saf metalinden veya alaşımından yapılmış bir katot içerir ve element-spesifik bir emisyon spektrumu üretir ⁶⁸. Atomizasyon sistemi, örneği atomik buhar haline getirmek için kullanılır ve alev atomizörü ile elektrotermal atomizör (grafit fırın) olmak üzere iki türü vardır. Alev atomizörü, FAAS (Flame Atomic Absorption Spectrometry) sistemlerinde kullanılırken,

elektrotermal atomizör GFAAS (Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry) sistemlerinde kullanılır ⁶⁹.

FAAS'de, bir nebulizör yardımıyla sıvı örnek ince bir aerosole dönüştürülür ve alev içine püskürtülür. Alev, genellikle hava-asetilen veya nitröz oksit-asetilen karışımından oluşur ve sıcaklığı 2100-2800°C arasında değişir. Bu sıcaklık örnekteki bileşiklerin atomlarına ayrışmasını sağlar. GFAAS'de ise, örnek grafitten yapılmış küçük bir tüp içine yerleştirilir ve elektrik akımı ile ısıtılır. Sıcaklık kademeli olarak artırılır kurutma (100-120°C), sonra kül etme (400-800°C) ve son olarak atomlaştırma (2000-2800°C) aşamaları gerçekleştirilir. GFAAS bu aşamalarıyla FAAS'ye göre daha yüksek hassasiyet sağlayarak daha küçük örnek hacimlerinde (genellikle 10-20 µL) çalışmaya olanak tanır ⁷⁰.

Monokromatör, ışık kaynağından gelen ışını ayırarak sadece ilgilenilen dalga boyunun dedektöre ulaşmasını sağlar. Dedektör genellikle bir foto çoğaltıcı tüptür ve gelen ışığı elektrik sinyaline dönüştürür. Son olarak, sinyal işleme ünitesi bu elektrik sinyalini konsantrasyon bilgisine çevirir ⁷¹

AAS'nin tıbbi ve biyomedikal araştırmalardaki uygulama alanı oldukça geniştir. Toksikoloji alanında, AAS ağır metal zehirlenmelerinin tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, kurşun zehirlenmesi şüphesi olan hastalarda kan kurşun seviyelerinin belirlenmesinde AAS altın standart olarak kabul edilir.⁶⁹ Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 5 µg/dL üzerindeki kan kurşun seviyelerinin sağlık riski oluşturduğunu belirtmektedir ve bu seviyelerin tespitinde GFAAS özellikle etkilidir ⁷². Bunun dışında cıva, kadmiyum ve arsenik gibi diğer toksik metallerin analizi için de AAS kullanılmaktadır. Örneğin, diyetlerinde yüksek balık olan popülasyonlarda ve diş amalgamı olan kişilerde metil cıva maruziyetinin değerlendirilmesi için saç örneklerinde cıva analizi yapılmaktadır.⁷³

Beslenme ve metabolizma çalışmalarında, eser elementlerin rolünün anlaşılmasında AAS kritik bir öneme sahiptir. Çinko, bakır, selenyum ve magnezyum gibi esansiyel elementlerin serum veya doku düzeylerinin belirlenmesinde AAS yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, çinko eksikliği büyüme geriliği, bağışıklık sistemi zayıflığı ve yara iyileşmesinde gecikme gibi sorunlara yol açabilir. AAS ile serum çinko düzeylerinin ölçülmesi sayesinde, bu tür eksiklikler erken teşhis edilip ve tedavisine başlanabilir. Bir başka esansiyel element Selenyum, antioksidan özellikleri nedeniyle son

yıllarda büyük ilgi görmektedir ve AAS ile yapılan analizler, selenyumun kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisini araştırma niteliğindedir.

Bazı hastalıkların tanı ve takibinde belirli elementlerin düzeyleri önem taşır. Hemokromatozis gibi demir birikimi ile karakterize bir hastalığın tanısında serum ferritin düzeyi ile birlikte transferrin saturasyonu ölçümü kullanılır. AAS, bu ölçümlerde serum demir düzeyinin belirlenmesinde kullanılabilir ⁷⁴

İlaç monitorizasyonu alanında, AAS özellikle metal içeren ilaçların terapötik düzeylerinin izlenmesinde kullanılır. Yaygın olarak kullanılan antikanser ilaçlar olan Platin bazlı kemoterapötik ajanlar (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin) ve bu ilaçların kan veya doku düzeylerinin belirlenmesinde AAS etkili bir yöntemdir. Bu ölçümler, ilaç dozunun optimizasyonu ve toksisitenin önlenmesine yardımcı olur ⁷⁵. Benzer şekilde, bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan lityum karbonatın terapötik aralığı dar olduğundan, kan lityum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerekir. AAS, bu izlemede kullanılan güvenilir bir yöntemdir. ⁷⁶

Halk sağlığı çalışmalarında, AAS çevresel kirleticilerin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemli bir rol oynar. Endüstriyel bölgelerde yaşayan veya çalışan insanların kan, idrar veya saç örneklerinde ağır metal düzeylerinin belirlenmesinde AAS kullanılabilir. Örneğin, arsenikle kontamine bölgelerde yaşayan insanların idrar arsenik düzeylerinin ölçülmesi, maruziyetin değerlendirilmesinde kullanılır ⁷⁷. Ayrıca, AAS çevresel örneklerde (su, toprak, hava) metal kirliliğinin izlenmesinde de yaygın olarak kullanılır.

AAS teknolojisindeki gelişmeler devam etmektedir. Yüksek çözünürlüklü sürekli kaynak AAS (HR-CS AAS) gibi yeni teknikler, çoklu element analizi ve spektral girişimlerin azaltılması konusunda umut vadetmektedir. HR-CS AAS, geleneksel AAS'ye göre daha yüksek ışık yoğunluğu, daha iyi sinyal-gürültü oranı ve daha geniş bir dinamik aralık sunar. Bu özellikler, özellikle kompleks biyolojik örneklerin analizinde avantaj sağlar ⁷⁸. Ayrıca, minyatürleştirilmiş ve portabl AAS cihazlarının geliştirilmesi, sahada ve hasta başı testlerde kullanım potansiyeli sunmaktadır. Bu tür cihazlar, özellikle kaynağın kısıtlı olduğu ortamlarda veya acil durumlarda hızlı metal analizi yapılmasına olanak tanıyabilir

AAS'nin diğer analitik tekniklerle entegrasyonu ve otomasyonu önemlidir. Örneğin, sıvı veya gaz kromatografi sistemleri ile AAS'nin birleştirilmesi, metal türlerinin ayrıştırılması ve analizi için güçlü bir seçenektir. Bu tür bağlaşıklık teknikler, özellikle metallerin biyolojik sistemlerdeki farklı formlarının anlaşılmasını sağlama olanağı sunacaktır. Ayrıca, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının AAS veri analizine entegrasyonu ile daha hızlı ve daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

2.2.4.2. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS)

İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), eser elementlerin ve metallerin hassas ve hızlı analizinde kullanılan önemli bir diğer tekniktir. 1980'lerin başında geliştirilen bu teknik, özellikle son yıllarda tıbbi ve biyolojik araştırmalarda giderek artan bir öneme sahip olmuştur. ICP-MS, yüksek hassasiyeti, geniş dinamik aralığı ve çoklu element analizi yapabilme yeteneği sayesinde, toksikoloji, beslenme bilimi, klinik kimya ve çevresel tıp gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır⁷⁹

ICP-MS'in çalışma prensibi, örnekteki elementlerin yüksek sıcaklıktaki bir plazmada iyonlaştırılması ve ardından bu iyonların kütle spektrometresi ile ayrılıp tespit edilmesine dayanır. Sistemin temel bileşenleri; örnek girişi, ICP torch, arayüz ve kütle spektrometresidir.⁸⁰ Örnek girişi genellikle bir nebülizör ve sprey odası kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Sıvı örnek, nebülizör yardımıyla ince bir aerosole dönüştürülür ve bu aerosol, argon gazı tarafından plazma torchuna taşınır.⁸¹ ICP torch, yaklaşık 6000-10000 K sıcaklığa sahip bir argon plazması üretir. Bu yüksek sıcaklıkta, örnekteki moleküller atomlarına ayrılır ve bu atomlar iyonlaşır⁸². Arayüz bölümü, atmosferik basınçtaki plazmayı kütle spektrometresinin yüksek vakum ortamına bağlar. Bu bölüm, genellikle iki veya üç aşamalı bir vakum sistemi ile bir dizi örneklemeler ve skimmer konisi içerir.⁸³ Kütle spektrometresi bölümünde, iyonlar kütlelerine ve yüklerine göre ayrıştırılır. En yaygın kullanılan kütle analizörleri quadrupole tipi olmakla birlikte, daha yüksek çözünürlük gerektiren uygulamalarda sektör alan veya time-of-flight analizörleri de kullanılmaktadır.⁸⁴

ICP-MS'in başlıca avantajları arasında yüksek hassasiyet, geniş dinamik aralık, çoklu element analizi yapabilme, izotop analizi yapabilme ve düşük örnek tüketimi sayılabilir. ICP-MS, pek çok element için parts per trillion (ppt) seviyesinde tespit limitlerine sahiptir. Bu özellik, özellikle toksik metallerin ultra-eser düzeyde analizinin

yapılmasında kritik öneme sahiptir.⁸⁵ Genellikle 8-9 büyüklük mertebesi dinamik aralığa sahip olan ICP-MS, aynı örnekte hem yüksek hem de düşük konsantrasyonlu elementlerin eş zamanlı olarak ölçülebilmesine olanak verir.⁸⁶ Periyodik tablodaki elementlerin yaklaşık %75'ini hızlı bir şekilde analiz edebilme yeteneği ile özellikle sınırlı miktarda örneğin mevcut olduğu klinik uygulamalarda büyük avantaj sağlar.⁸⁷ Ayrıca elementlerin farklı izotoplarını ayırt edebilen ICP-MS, bu özelliğiyle metabolizma çalışmalarında, çevresel izlemede ve nükleer tıp uygulamalarında önemlidir.⁸⁸ Analizler genellikle çok küçük örnek hacimleri (tipik olarak 1-2 mL) ile gerçekleştirilebilir, bu da özellikle pediatrik örnekler gibi sınırlı hacimde biyolojik materyalin mevcut olduğu durumlarda avantaj sağlar.⁸⁹

Bununla birlikte, ICP-MS'in bazı dezavantajları da mevcuttur. Özellikle kompleks biyolojik matrislerde, bazı elementlerin veya moleküler iyonların kütle/yük oranları çıkışabilir, bu durum spektral girişimlere ve dolayısıyla yanlış pozitif sonuçlara veya ölçüm hatalarına yol açabilir.⁹⁰ Örnekteki yüksek konsantrasyonlu elementler veya organik bileşikler, iyonlaşma verimliliğini etkileyebilir ve sinyal baskılanmasına neden olabilir, bu da matris etkisi olarak bilinir.⁹¹ Sistemin düzgün çalışması için yüksek saflıkta argon gazı ve diğer sarf malzemeleri gereklidir. ICP-MS cihazları ve işletme maliyetleri genellikle yüksektir.⁹² ICP-MS sistemlerinin optimizasyonu ve bakımı, önemli düzeyde teknik bilgi ve deneyim gerektirir. Son olarak, ICP-MS elementlerin toplam konsantrasyonunu ölçer ancak elementlerin hangi kimyasal formda olduğu hakkında bilgi vermez. Buda elementlerin biyoyararlanımı veya toksisitesi söz konusu olduğunda bir dezavantaj olabilir.⁹³

ICP-MS'in tıbbi uygulamaları oldukça geniştir. Toksikoloji alanında kurşun, cıva, arsenik gibi toksik metallerin biyolojik örneklerde (kan, idrar, saç) analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁹⁴ Örneğin, mesleki maruziyetin değerlendirilmesinde veya çevresel kirliliğe bağlı zehirlenmelerin tespitinde ICP-MS önemli bir araçtır. Beslenme biliminde, ICP-MS eser elementlerle minerallerin biyoyararlanımının ve metabolizmasının incelenmesinde kullanılır. Örneğin, demir eksikliği anemisi veya çinko eksikliği gibi durumların değerlendirilmesinde ICP-MS hassas ölçümler sağlanır. Klinik kimya alanında, ICP-MS serum veya plazma örneklerinde eser element analizleri için kullanılır. Wilson hastalığı gibi bakır metabolizması bozukluklarının tanısında, selenyum,

Çinko gibi elementlerin eksiklik durumlarının değerlendirilmesinde ICP-MS yine hassas ölçümleri nedeniyle sık kullanılmaktadır.⁹⁵

İlaç geliştirme ve farmakokinetik çalışmalarda, ICP-MS metal içeren ilaçların (rneğin, platin bazlı kemoterapötikler) doku dağılımının ve metabolizmasının incelenmesinde kullanılır.⁹⁶ Ayrıca, nanopartiküllerin biyo dağılımının ve toksisitesinin değerlendirilmesinde de ICP-MS önemli bir aratır⁹⁷.

ICP-MS teknolojisi geliştirilmeye devam etmektedir. l quadrupol (ICP-QQQ veya ICP-MS/MS) sistemleri, spektral girişimlerin azaltılmasında önemli ilerlemeler sağlamıştır.⁹⁸ Single particle ICP-MS (spICP-MS) tekniği, nanopartiküllerin karakterizasyonu ve kantitasyonu için yeni olanaklar sunmaktadır.⁹⁹ Lazer ablasyon ICP-MS (LA-ICP-MS) ise, doku kesitlerinde metal dağılımının görüntülenmesi gibi uygulamalarda kullanılmaktadır.¹⁰⁰

Sonuç olarak, ICP-MS yüksek hassasiyeti, çoklu element analizi yapabilme yeteneği ve geniş dinamik aralığı sayesinde tıbbi araştırmalarda ve klinik uygulamalarda vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Bununla birlikte, tekniğin dezavantajlarının farkında olmak ve uygun kalite kontrol önlemleri almak, güvenilir sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir.

2.2.4.3. İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometrisi (ICP-OES)

İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektrometrisi (ICP-OES), eser element ve metallerin hassas ve hızlı analizinde kullanılan gl bir analitik tekniktir. 1960'ların sonlarında geliştirilen bu teknik tıbbi ve biyolojik araştırmalarda çalışılmaya ve kullanılmaya başlanmıştır. Yüksek hassasiyeti, geniş doğrusal çalışma aralığı ve çoklu element analizi yapabilme yeteneği ile toksikoloji, klinik biyokimya, farmakoloji ve çevresel tıp gibi alanlarda sıkça kullanılmaktadır.¹⁰¹

ICP-OES örnekteki elementlerin yüksek sıcaklıktaki bir plazmada uyarılması ve ardından bu uyarılmış atomların ve iyonların karakteristik dalga boylarında ışık yayması esasıyla çalışır. Bu ışık emisyonları, elementlerin nitel ve nicel analizinde kullanılır.¹⁰² Sistem: rnek girişi, ICP torch, optik sistem ve dedektör olmak üzere 4 ana bileşenle çalışır. rnek girişi genellikle bir nebülizör ve spre y odası kombinasyonu ile gerçekleştirilir. Neblizr yardımıyla ince bir aerosole dönüştürülen sıvı örnek, argon gazı tarafından plazma torchuna taşınır.⁸¹ ICP torch, yaklaşık 6000-10000 K sıcaklığa

sahip bir argon plazması üretir. Bu yüksek sıcaklıkta, örnekteki moleküller atomlarına ayrılır, atomlar iyonlaşır ve uyarılır.¹⁰³

Uyarılmış atom ve iyonlar temel enerji seviyelerine dönerken karakteristik dalga boylarında ışık yayarlar. Bu ışık, ızgara, prizma tabanlı monokromatörler veya polikromatörler içerebilen optik sistem tarafından ayrıştırılarak dedektöre gönderilir. Dedektör olarak genellikle charge-coupled device (CCD) veya charge-injection device (CID) kullanılır.¹⁰⁴ ICP-OES cihazları, analiz edilecek elementlerin emisyon çizgilerine bağlı olarak, radyal veya aksiyal plazma görüntüleme konfigürasyonlarında olabilir. Aksiyal görüntüleme genellikle daha yüksek hassasiyet sağlarken, radyal görüntüleme daha geniş doğrusal çalışma aralığı sunar.¹⁰⁵

ICP-OES, pek çok element için parts per billion (ppb) seviyesinde tespit limitlerine sahiptir. Bu özellik, özellikle eser elementlerin ve toksik metallerin biyolojik örneklerin analiz hassasiyetinde önemli role sahiptir.⁸⁰ Periyodik tablodaki elementlerin çoğunu hızlı bir şekilde analiz edebilir. Tipik bir ICP-OES analizi, örnek hazırlama hariç, birkaç dakika içinde tamamlanabilir, bu da yüksek örnek hacimli laboratuvarlarda zaman açısından önemli bir avantajdır.¹⁰⁶

ICP-OES'in bir diğer önemli avantajı, ICP-MS'e kıyasla daha az matris etkisine (bir analizde ana bileşenlerin analizi hedeflenene bileşenlerin ölçümünü etkilemesi) maruz kalmasıdır. Yüksek sıcaklıktaki plazma, çoğu matris bileşenini etkili bir şekilde atomize eder ve iyonlaştırır, bu da matris kaynaklı etkileşimleri azaltır. Ayrıca, ICP-OES'in işletme maliyetleri genellikle ICP-MS'e göre daha düşüktür ve cihazın kullanımı ve bakımı nispeten daha kolaydır.⁷⁹

Bununla birlikte, ICP-OES'in bazı dezavantajları da vardır. En önemli dezavantajlarından biri, ICP-MS'e kıyasla daha yüksek tespit limitleridir. Bu, özellikle ultra-eser düzeyde analiz gerektiren uygulamalarda dezavantaj yaratmaktadır. Spektral girişimlerde ICP-OES için önemli bir sorundur. Farklı elementlerin emisyon çizgileri çakışabilir veya background emisyonu ölçümleri etkileyebilir. Bu sorunun üstesinden gelmek için yüksek çözünürlüklü spektrometreler veya gelişmiş background düzeltme teknikleri kullanılabilir, ancak bu da cihaz maliyetini artıracaktır.¹⁰⁷ ICP-OES, izotop analizi yapamaz, bu da bazı uygulamalarda engel oluşturabilir. Ayrıca, ICP-OES sistemleri önemli miktarda argon gazı tüketir, bu da maliyeti artırabilir.¹⁰⁸

ICP-OES'in tıbbi uygulamaları oldukça geniştir. Klinik biyokimya laboratuvarlarında, ICP-OES serum, plazma, idrar ve diğer biyolojik sıvılarda eser element ve elektrolit analizinde kullanılır. Örneğin, kalsiyum, magnezyum, sodyum, potasyum gibi elektrolitlerin ve çinko, bakır, selenyum gibi eser elementlerin ölçümünde ICP-OES yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁰⁹. Bu ölçümler, çeşitli metabolik bozuklukların tanı ve takibinde kritik öneme sahiptir.

Toksikoloji alanında, ICP-OES kurşun, cıva, arsenik, kadmiyum gibi toksik metallerin biyolojik örnek analizinde kullanılan ICP-OES mesleki maruziyet değerlendirmelerinde veya çevresel kirlilik kaynaklı zehirlenmelerin tespitinde önemli bir araçtır.⁹⁴ Farmakoloji ve ilaç geliştirme çalışmalarında metal içeren ilaçların (örneğin, platin bazlı kemoterapötikler, lityum preparatları) farmakokinetik analizlerinde ve biyoyararlanım çalışmalarında kullanılmaktadır.

Beslenme araştırmalarında, ICP-OES gıda örneklerinde mineral ve eser element analizleri için kullanılır. Bu analizler, gıdaların besin değerinin belirlenmesinde ve diyet kaynaklı mineral alımının değerlendirilmesinde önemlidir. Çevresel tıp alanında, ICP-OES su, toprak ve hava örneklerinde metal kirliliğinin izlenmesinde kullanılır. Bu analizler, çevresel maruziyetin insan sağlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde kritik rol oynamaktadır.

Yeni nesil cihazlarda, daha yüksek çözünürlüklü ve daha hassas dedektörler kullanılmaktadır. Ayrıca, gelişmiş yazılımlar ve otomatik optimizasyon sistemleri, cihazın kullanımını kolaylaştırmakta ve analiz güvenilirliğini artırmaktadır. Mikro plazma sistemleri ve taşınabilir ICP-OES cihazları gibi yenilikler, sahada analiz yapabilme imkanı sunmaktadır.

Sonuç olarak, ICP-OES çoklu element analizi yapabilme yeteneği ve geniş doğrusal çalışma aralığı sayesinde tıbbi araştırmalarda ve klinik uygulamalarda önemli bir araç haline gelmiştir. Teknik sınırlamalarının farkında olmak ve uygun kalite kontrol önlemleri almak, güvenilir sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir.

2.2.4.4. X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF)

X ışını floresan (XRF) spektroskopisi, maddelerin elementel kompozisyonunu belirlemek için kullanılan analitik bir tekniktir. Bu yöntem, X ışınlarının madde ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan karakteristik floresan ışınlarının ölçülmesine dayanır. XRF

spektroskopisi, çeşitli alanlarda uygulama alanına sahip olup, özellikle metalurji, çevre bilimleri ve tıbbi araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.¹¹⁰ Tekniğin temel prensibi, yüksek enerjili X ışınlarının bir maddeye çarptığında, maddenin atomlarındaki iç kabuk elektronlarını uyararak koparması esasına dayanır. Uyarılmış veya iyonize olmuş atomlar, daha yüksek enerji seviyelerindeki elektronların boşalan iç kabuk seviyelerine geçmesiyle kararlı hale gelir. Bu geçiş sırasında, atomlar karakteristik X ışını floresan fotonları yayar. Yayılan bu fotonların enerjileri veya dalga boyları, elementin atom numarasına bağlıdır ve her element için özgüdür.¹¹¹

XRF spektroskopisinin başlıca özellikleri arasında geniş bir elementel kapsam (berilyumdan uranyuma kadar), ve çok elementli analiz yeteneği sayılabilir. Bu teknik, numunedeki elementlerin hem nitel hem de nicel analizini sağlar.¹¹² XRF spektroskopisinin en önemli avantajlarından biri, tahribatı olmayan bir analiz yöntemi olmasıdır. Numune hazırlama genellikle minimum düzeydedir ve analiz sırasında numune zarar görmez. Ayrıca, ölçümler oldukça hızlıdır; genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında tamamlanabilir. XRF, % 100'den ppm seviyelerine kadar geniş bir konsantrasyon aralığında ölçüm yapabilme yeteneğine sahiptir. Tekniğin bir diğer önemli avantajı, katı, sıvı ve toz halindeki numunelerin analizinde kullanılabilmesidir.¹¹³

XRF spektroskopisinin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Örneğin, hafif elementlerin (genellikle sodyumdan daha hafif) tespiti zordur ve özel ekipman gerektirebilir. Ayrıca, numunenin yüzey kompozisyonu, bulk kompozisyonundan farklı olması yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Matris etkileri, özellikle karmaşık numunelerde, ölçüm doğruluğunu etkileyebilir. Bu nedenle, doğru sonuçlar için uygun kalibrasyon standartları ve matris düzeltme yöntemleri kullanılmalıdır.¹¹⁴ XRF spektroskopisi, kimyasal bağlanma bilgisi sağlamaz; sadece elementel kompozisyon hakkında bilgi verir.

XRF spektroskopisi, endüstriyel kalite kontrol, arkeolojik ve sanat eserlerinin analizi, çevresel kirlilik izleme, madencilik ve maden arama, ilaç ve gıda endüstrisi gibi çeşitli alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Tıbbi uygulamalarda, özellikle in vitro analizlerde ve biyomedikal araştırmalarda kullanım alanı bulmaktadır.¹¹⁵ Gelecekte, taşınabilir ve minyatürize XRF cihazlarının geliştirilmesi, sahada analiz imkanlarını artırmakla birlikte yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının entegrasyonu, veri analizi ve yorumlamasını iyileştirebilir.

2.2.4.5. Nötron Aktivasyon Analizi (NAA)

Nötron aktivasyon analizi (NAA), elementel ve izotopik kompozisyonu belirlemek için kullanılan nükleer bir tekniktir. Bu yöntem, nötronlarla bombardıman edilen numunelerdeki elementlerin radyoaktif izotoplarının üretilmesine ve sonrasında bu izotopların yaydığı karakteristik gama ışınlarının ölçülmesine dayanır. NAA, çevre bilimleri, arkeoloji, adli tıp ve malzeme bilimlerinde çeşitli uygulamalara sahiptir.¹¹⁶ Tekniğin temel çalışma prensibi, numunenin genellikle bir nükleer reaktörde veya nötron jeneratöründe nötron bombardımanına tabi tutulmasıyla başlar. Nötronlar, numunedeki atomların çekirdekleri tarafından yakalanır, bu da kararsız radyoizotopların oluşmasına neden olur. Bu radyoizotoplar, karakteristik yarı ömürlerle bozunur ve spesifik enerjilerde gama ışınları yayarlar. Yayılan gama ışınları, yüksek saflıkta germanyum dedektörleri gibi özel dedektörlerle ölçülür ve elde edilen gama spektrumu, numunenin elementel kompozisyonunu belirlemek için analiz edilir.¹¹⁷

NAA'nın en önemli özelliklerinden biri, birçok element için ppb (milyarda bir) veya daha düşük seviyelerde tespit limitlerine sahip olmasıdır. Bu yüksek hassasiyet, tekniği özellikle eser element analizlerinde çok değerli kılar. Ayrıca, NAA ile tek bir ölçümle 30-40 kadar elementin eşzamanlı analizini yapılabilir. Bu çok elementli analiz kapasitesi, kompleks numunelerin hızlı ve kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesini sağlar. NAA'nın bir diğer önemli özelliği, matris bağımsızlığıdır; analiz sonuçları, numunenin kimyasal formundan genellikle etkilenmez. Bu, farklı matrislerden oluşan numunelerin karşılaştırılabilir sonuçlarla analiz edilebilmesini sağlar. Ayrıca, NAA belirli izotopların konsantrasyonlarını belirleyebilme yeteneğine sahiptir, bu da izotopik analiz gerektiren çalışmalar için onu ideal kılar.¹¹⁸

NAA'nın avantajları arasında yüksek hassasiyet ve doğruluk, minimal numune hazırlığı gerektirmesi, tahribatsız analiz yapabilmesi ve geniş bir dinamik aralığa sahip olması sayılabilir. Yüksek hassasiyet ve doğruluk sayesinde birçok element için çok düşük konsantrasyonlarda bile hassas ve doğru ölçümler yapılabilir. Minimal numune hazırlığı, kontaminasyon riskini azaltırken, tahribatsız analiz yeteneği, numunenin analiz sonrasında da korunmasını sağlar. Bu özellik, özellikle arkeolojik ve sanatsal eserlerin analizinde çok değerlidir. NAA'nın geniş dinamik aralığı, aynı numunede hem ana bileşenlerin hem de eser elementlerin analiz edilebilmesine olanak tanır.¹¹⁹ Bununla birlikte, NAA'nın bazı dezavantajları da vardır. Tekniğin en önemli dezavantajlarından

biri, yüksek maliyetidir. Bir nükleer reaktör veya nötron jeneratörü gerektirmesi nedeniyle kurulum ve işletme maliyetleri oldukça yüksektir. Ayrıca, analiz sonrası numuneler radyoaktif olabilir, bu da özel atık yönetimi gerektirir. Bazı elementler için analiz süresi günler veya haftalar alabilir, bu da hızlı sonuç gerektiren durumlar için uygun olmayabilir. NAA, bazı hafif elementler (H, He, Li, Be) ve bazı ağır elementler için uygun değildir, bu da tekniğin elementel kapsamını sınırlar. Son olarak, NAA'nın uygulanması ve sonuçların yorumlanması için yüksek düzeyde uzmanlık gerekir.¹²⁰

NAA, çeşitli bilimsel ve endüstriyel alanlarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Çevre bilimlerinde, hava, su ve toprak kirliliği analizlerinde kullanılır. Arkeoloji ve sanat tarihinde, antik eserlerin kökenini ve yapısını incelemeye önemli bir rol oynar. Adli tıpta, kriminal delillerin analizinde kullanılır. Biyomedikal araştırmalarda, eser elementlerin biyolojik sistemlerdeki rolünü incelemek için kullanılır. Malzeme bilimlerinde ise yüksek saflıkta malzemelerin karakterizasyonunda önemli bir araç olarak kullanılır.¹²¹ NAA teknolojisinde bazı gelişmeler beklenmektedir. Örneğin, daha küçük ve taşınabilir nötron kaynakları ve dedektör sistemleri geliştirilebilir, bu da tekniğin saha çalışmalarında kullanımını artıracaktır. Numune hazırlama ve analiz süreçlerinin otomatikleştirilmesi, tekniğin verimliliğini artıracaktır. Ayrıca, yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının kullanımı, veri analizini hızlandırabilir ve iyileştirebilir.

Sonuç olarak, nötron aktivasyon analizi, elementel ve izotopik analiz için güçlü ve çok yönlü bir tekniktir. Yüksek hassasiyeti, çok elementli analiz yeteneği ve matris bağımsızlığı gibi avantajları, onu birçok bilimsel ve endüstriyel uygulamada değerli kılmaktadır. Bununla birlikte, yüksek maliyeti, özel ekipman gereksinimleri ve radyoaktivite ile ilgili endişeler, tekniğin yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gelecekteki teknolojik gelişmeler, bu sınırlamaların bazılarını aşmaya ve NAA'nın uygulama alanlarını genişletmeye yardımcı olabilir.

2.2.5. Karşılaştırmalı Değerlendirme

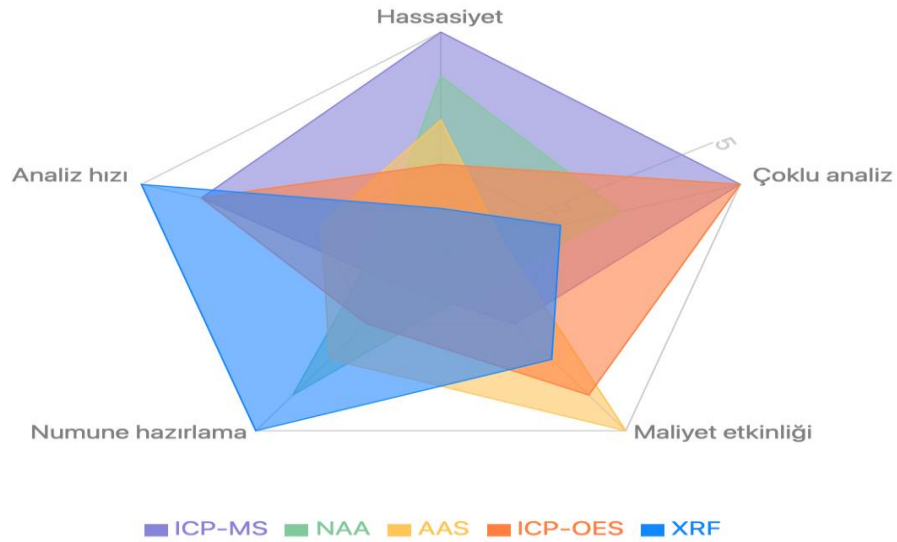
Analitik yöntemlerin seçimi, ölçülecek elementin türü, gerekli hassasiyet, numune matrisi, maliyet ve laboratuvar altyapısı gibi faktörlere bağlıdır. AAS, klinik laboratuvarlarda yaygın kullanımı ve maliyet etkinliği ile öne çıkarken, ICP-MS ultra-eser element analizlerinde tercih edilmektedir. ICP-OES, çoklu element analizi gerektiren uygulamalarda orta düzey bir seçenek sunar. XRF, hızlı ve tahribatsız analiz gerektiren

durumlarda kullanışlıdır. NAA ise çok yüksek hassasiyet gerektiren özel araştırma projelerinde tercih edilir.

Yöntemlerin karşılaştırmalı performansı şu şekildedir:

Özellik	1 (En iyi)	2	3	4	5 (En kötü)
Hassasiyet	ICP-MS	NAA	AAS	ICP-OES	XRF
Çoklu analiz	ICP-MS/OES	-	NAA	XRF	AAS
Maliyet	AAS	ICP-OES	XRF	ICP-MS	NAA
Numune hazırlama	XRF	NAA	AAS	ICP-OES	ICP-MS
Analiz hızı	XRF	ICP-MS/OES	-	AAS	NAA

Şekil 12. Eser element analizinde yaygın kullanılan teknikler ve +/- kıyaslanması



Şekil 13. Analitik Yöntemlerin Kıyaslanması

Elimizdeki tüm bilimsel verilere bakarak eser elementlerin ölçülmesinde kullanılan analitik yöntemler, her biri kendine özgü avantajlar ve dezavantajlar sunan geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Yöntem seçimi, analiz hedeflerine, laboratuvar kapasitesine ve maliyet faktörlerine bağlı olarak yapılmalıdır. Bu yöntemler arasından kar/zarar oranına en uygun yöntem seçilerek araştırmalar yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'nun 26.07.2024 tarihli 29 sayılı kararı sonucunda başlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2024 yılı içerisinde malign ön tanıli olup, intraoperatif makroskopik olarak tümör tespit edilen 18 yaş üzeri hastalar belirlendi. Hasta verilerine hastane dijital veri tabanından ulaşılarak prospektif çalışma sağlanmıştır.

18 yaş altı olanlar, makroskopik olarak tümör tespit edilemeyen hastalar, biyopsi alınmasının nihai patolojiyi etkileyeceği hastalar çalışma dışı bırakıldı. 48 malign hastanın spesmenleri makroskopik olarak değerlendirildi. 1 Hasta 18 yaşından küçüktü, 7 hastanın tümörü makroskopik olarak tespit edilemedi, 16 hasta ise biyopsi alınması durumunda nihai patolojisinin etkilenebilme riski nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Uygun şartları sağlayan 24 hastanın tümörlü dokuları uygun bulunarak aynı hastaların aynı organlarından sağlıklı doku örnekleri 0.5 ile 1 g olacak şekilde alınmıştır. Çalışmamızda Grup1 benign doku (n=24) ve Grup 2 malign (n=24) olarak 2 grup oluşturulmuştur.

Çalışma esnasında malignite nedeniyle opere edilen hastaların laboratuvar verileri ve radyolojik tespitler preoperatif dönemi kapsarken, histopatolojik veriler nihai patoloji sonuçlarına göre kaydedilmiştir. Tezimizin ana bileşeni olan eser element ve ağır metal miktarları ise patoloji anabilim dalı tarafından tümörden alınan biyopsilerin spektrometrik incelenmesi sonucunda kaydedilmiştir.

Tüm hastaların demografik verileri, preoperatif beyaz küre (WBC), Hematokrit (HCT), Hemoglobin (HGB), CEA, CA72.4, AFP, CA-125, CA15.3, CA19.9, TSH, T3,T4, seviyeleri incelendi. Hastaların preoperatif BMI çalışmamıza eklendi. Uzak metastaz değerlendirilmesi preoperatif radyolojik görüntülemelere göre yapıldı.

Tüm hastalar kayıt altına alınarak çıkan spesmenin doku bütünlüğü ve niteliği bozulmaması adına patoloji laboratuvarına götürüldü. Patoloji laboratuvarında uygun koşullarda kesim yapılarak makroskopik olarak belirgin olan tümöral dokulardan ve aynı organın en uzak ve makroskopik olarak sağlıklı alanından hassas tartıda 0.5-1gr olacak şekilde örnekler alındı. Bu malign ve benign Serum Fizyolojik (SF) ile dolu kapta +4 derecede muhafaza edilerek ivedilikle eczacılık fakültesine taşındı. Doku numunelerinin elementel analize hazırlanması için uygulanan yakma işlemlerinde kullanılan; Nitrik Asit (HNO₃) ve Hidrojen Peroksit (H₂O₂), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)

firmalarından temin edilmiştir. Analiz yapılan elementlerin standart çözeltileri Perkin Elmer Multi ICP-MS stoklarından hazırlanmıştır. Kullanılan tüm kimyasallar analitik saflık derecesinde olduğu için kullanım öncesinde herhangi bir ön saflaştırma işlemi uygulanmamıştır.

Numunelerin analize hazırlanması için öncelikle alınan doku numuneleri doğrudan sıvı azot ile dondurulduktan sonra, yakma işlemi öncesinde -80 °C de saklanmıştır. Çalışmada doku numunesinin elementel analize hazırlanmasında ve doku numunelerindeki organik bileşiklerin yakılması ve numunedeki elementlerin çözünür hale getirilmeleri için mikrodalga yakma tekniği kullanılmıştır. Mikrodalga yakma işlemi Speedwave Xpert, DAK-100 (Berghof-Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Alınan doku büyüklüğüne göre 0.5-1 gramlık doku örnekleri, mikro dalga yakma cihazının teflon yakma kaplarına konulmuş ve sırasıyla üzerine 8,0 ml HNO 3 ve 2,0 ml, H 2 O 2 çözeltileri eklenerek karıştırılmıştır. Karıştırma işlemi bittikten sonra 10 dakika beklenilip yakma kaplarının ağzı kapatılarak Tablo 1.'de verilen sıcaklık programı uygulanmıştır. Uygulanan prosesle hızlı bir şekilde doku numunelerinde bulunan organik bileşenler tamamen parçalanarak su ve karbondioksit dönüştürülürken numunede bulunan elementlerin miktar kaybı yasamadan çözünür forma geçmeleri sağlanmıştır. Yakma işleminin uygulanması sırasında zamana bağlı uygulanan programın parametreleri Tablo 1 de verilmektedir.

Tablo 1. Mikrodalga yakma cihazında uygulanan 3 basamaklı program

Basamak	T(°C)	P(bar)	Zaman(dk)	Güç(Watt)
1	170	80	5	800
2	210	80	45	900
3	50	60	10	Havalandırma

Analiz edilen elementler için standart çözeltiler, 1000 µg/ml lik Perkin Elmer Multi ICP-MS stok standartlarından %2' lik HNO 3 çözeltisi içerisinde uygun seyreltmeler yapılmasıyla hazırlanmıştır. Tüm çözeltiler ultra saf su kullanarak hazırlanmış olup bu amaçla Elga Ultra saf su cihazı kullanılmıştır.

Uygun seyreltme işlemleri yapıldıktan sonra, kanserli ve sağlıklı doku numunelerinde elementlerin analizi için numunelere öncelikle İndüktif Eşleştirilmiş

Plazma- Optik Emisyon Spektrometresi uygulanmıştır. Ancak özellikle ağır metallerin analizi sırasında tayin limiti yeterli olmayınca kullanılan yöntem İndüktif eşleşmiş kütle spektrometresi olarak değiştirilmiştir. ICP-MS analizleri Perkin-Elmer marka Nexion 2000 P cihazında yapılmıştır. Burada As, Cd, Cr, Pb, Se, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn, K ölçülerek değerlendirmeye alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power yazılımı kullanılarak power analizi yapılmıştır. Etki büyüklüğü 0.8, anlamlılık düzeyi 0.05 ve güç 0.95 olarak belirlenmiş ve örneklem sayısının yeterli olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizler SPSS 30.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, verilerin özetlenmesinde kullanılmış; kategorik veriler yüzde ve sayı %(n) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilirken, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler medyan (minimum–maksimum) şeklinde özetlenmiştir. Grup karşılaştırmalarında, normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için iki grup arasındaki farkları değerlendirmek üzere Mann-Whitney U testi, birden fazla grup arasında karşılaştırmalar için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Normal ve malign doku örnekleri arasında ağır metal konsantrasyonlarını karşılaştırmak için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır. Ayrıca, normal doku ve malign doku içerisindeki farklı ağır metaller arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Kolon, Rektum ve Mide kanseri nedeniyle cerrahi uygulanmış, tümör şartları uygun 24 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Çalışmamıza göre yaş ortalaması $65,16 \pm 10.55$ yaş iken BKİ 26.26 ± 6.42 olarak görüldü. Erkek hasta sayısı 15 (%62.5) ve kadın hasta sayısı 9(%37.5) idi. Bu hastaların 19 tanesinde (%79) ek hastalık mevcutken bunların içinde en fazla görülenleri 7 hasta (%29.2) Diabetes Mellitus ve 6 hastayla hipertansiyon (%29.2)du. Koroner arter hastalığı 3 hastada (%12.5) görülürken daha nadir görülen amfizem, epilepsi ve NHL her biri 1 er hastada (%4.2) görüldü. Bu veriler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik veriler

Yaş		65.16 ± 10.55
BKİ		26.26 ± 6.42
Cinsiyet	Erkek	%62.5(n=15)
	Kadın	%37.5(n=9)
Ek Hastalıklar	Koroner Arter Hastalığı	%12.5(n=3)
	Diabetes Mellitus	%29.2(n=7)
	Hipertansiyon	%25(n=6)
	Amfizem	%4.2(n=1)
	Epilepsi	%4.2(n=1)
	NHL	%4.2(n=1)

Hastaların preoperatif son 3 gün içerisinde laboratuvar tetkikleri çalışmaya dahil edilmiş tabloda belirtilmiştir. Özellikle hemogram değerleri ve tümör markerlarıyla, hormon değerleri çalışma alanı içine alındı. Preoperatif bu veriler Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. Laboratuvar Verileri

WBC	9,14±4,24
HCT	35,45±4,89
HGB	11.93±1.79
CEA	2.88(0.35-53.26)
CA72.4	1.26(0.62-189)
AFP	2.19(1.38-5.88)
CA-125	9.20(5.2-197.4)
CA19.9	13.5(0.4-606.8)
TSH	1.04(0.2-2.6)
T3	2.95(1.84-3.76)
T4	0.9(0.42-1.25)

Hastaların onkolojik verilerine bakıldığında kolon kanseri 12(%50) ile en yüksek hasta popülasyonuna sahipti. Kolon kanserli hastaları 8 (%33.3) adet rektum hasta takip etti. Tüm hastaların 8 tanesine (%33.3) öncelikle neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup kemoterapi tedavisinin ardından cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastaların 20 (%83.3) tanesinin nihai patoloji sonucu adenokarsinomdur ve ek olarak müsinöz alt tipi 2 (%8.3) hastada görülmüştür. Diğer tanılar metaplastik karsinom, non Hodgkin lenfoma ve zayıf koheziv karsinom 1 er hasta (%4.2) şeklindedir.

Hastaların yarısında(n=12) perinöral invazyon görülmüş ve tüm hastaların 7 (%29.2) tanesinde uzak metastaz mevcuttur. En sık metastaz 2 hasta (%8.3) ile karaciğere olup bunun dışında akciğer, dalak, kemik omentum ve peritonda yayılım görülmüştür. Nihai patoloji sonuçlarına göre tümör boyutu 5.75(1.40-20) iken 15 hastada (%62.5)metastatik lenf nodu saptanmış ve 1(0-42) adet olduğu görülmüştür. Bu verilere ait onkolojik veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Onkolojik Veriler

Kanser Tipi	Kolon	%50(n=12)
	Mide	%16.7(n=4)
	Rektum	%33.3(n=8)
Neoadjuvan	%33.3(n=8)	
Tümör Histolojisi	Adenokarsinom	%83.3(n=20)
	Müsinöz Adenokarsinom	%8.3(n=2)
	Non Hodgkin Lenfoma	%4.2(n=1)
	Zayıf Koheziv Karsinom	%4.2(n=1)
Perinöral İnvazyon	%50(n=50)	
Uzak Metastaz Varlığı	%29.2(n=7)	
Uzak Metastaz	Akciğer	%4.2(n=1)
	Dalak	%4.2(n=1)
	Karaciğer	%8.3(n=2)
	Kemik	%4.2(n=1)
	Omentum	%4.2(n=1)
	Periton	%4.2(n=1)
Tümör Boyutu	5.75(1.40-20)	
Toplam Lenf Nodu	31(8-126)	
Metastatik Lenf Nodu	1(0-42)	

Hastaların tümörlü ve benign dokularındaki eser element ve ağır metaller (As, Cd, Cr, Pb, Se, Co, Cu, Fe, Mn, Ni, Zn, K) dokulardan ayrıştırıldıktan sonra İCP-MS yöntemiyle incelendi. Ortaya çıkan sonuçlara göre yapılan istatistiki analizde; Elementlerin bazı hastalarda malign dokuda, bazılarında ise benign dokuda yüksek olduğu görüldü Özellikle Fe ve Zn’de olmak üzere bazı hastalarda benign ve malign dokular arasında ciddi konsantrasyon farkları görüldü. Bununla birlikte Cu ve Ni’de de benign doku ve tümör dokuları arasında kantitatif düşüşler mevcuttu. En geniş dağılım aralıkları sırasıyla Fe, Zn, Cu, Ni iken en dar dağılım aralıkları Co, Cd ve Se’de görüldü.

As, Cr ve Pb'nin medyan düzeylerinin sıfır olması düşük konsantrasyonlarda olduklarının göstergesiydi. Hiçbir eser element ve ağır metalde istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu($p>0.05$) Dokulardaki ağır metal ve eser elementlerin incelenmesi Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Benign ve malign doku arasındaki ağır metal konsantrasyon farkları

Ağır Metal	Medyan Değer
AS75	0.00 (-2.71–1.93)
CD111	0.00 (-0.01–0.52)
CR52	0.00 (-5.17–4.24)
PB208	0.00 (-4.35–20.00)
SE82	0.00 (-0.51–0.57)
Co59	0.00 (-0.05–0.01)
Cu63	0.42 (-56.26–90.70)
FE57	-3.95 (-2564.23–354.43)
MN55	0.00 (-7.01–12.13)
NI60	-0.11 (-72.44–55.68)
ZN66	-2.55 (-978.88–207.07)
K	-23.63(-1163.31-2240.0)

Tablo 6. Dokulardaki Ağır metal ve Eser elementler

Ağır Metal	Benign	Malign	P değeri
As75	0.01(0-2.71)	0.01(0-1.94)	.897
Cd111	0(0-0.1)	0(0-0.53)	.099
Cr52	1.04(0-5.52)	0.56(0-4.25)	.754
Pb208	0.34(0.4.36)	0.25(0-20.01)	.754
Se82	0.01(0-0-59)	0.04(0-0.57)	.616
Co59	0(0-0.2)	0(0-0.2)	.527
Cu63	4.22(0.05-62.27)	4.97(0.05-91.47)	.689
Fe57	83.02(18.15-2716.60)	53.54(8.79-603.7)	.627
Mn55	1.17(0.05-9.37)	0.95(0.01-14.82)	.590
Ni60	2.59(0-72.45)	0.44(0-55.68)	.322
Zn66	38.04(0.01-1037.81)	36.08(0.01-256.82)	.951
K	1300.36(57.41-5103.29)	1196.94(251.6-7343.29)	.797

Bir başka kıyaslama da eser element ve ağır metallerdeki değişimlerde cinsiyetin rolü üzerineydi. Çalışmamızda ağır metal ve eser element düzeylerinin cinsiyete göre dağılımı incelendi. Demir (Fe) konsantrasyonu erkeklerde 0.99 (-187.65-320.70), kadınlarda-18.67 (-2564.23-354.43) µg/g olarak saptandı (p=0.446). Çinko (Zn) düzeyleri erkeklerde-3.84 (-734.32-198.55), kadınlarda 5.24 (-978.88-207.07) µg/g olarak ölçüldü (p=0.558).

Bakır (Cu) konsantrasyonu erkeklerde 0.29 (-26.89-90.70), kadınlarda 0.54 (-56.26-52.66) µg/g olarak belirlendi (p=0.815). Potasyum (K) düzeyleri erkeklerde -127 (-1163.31-2061.37), kadınlarda 192.46 (-576.15-2240) µg/g olarak saptandı (p=0.263).

Arsenik (As), kadmiyum (Cd) medyan değerleri her iki cinsiyette 0 olarak saptandı (sırasıyla p=0.519, p=0.770). Krom (Cr52) erkeklerde 0 (-5.17-2.07), kadınlarda-0.4 (-1.39-4.24) µg/g düzeyinde ölçüldü (p=0.640). Mangan (Mn) erkeklerde-0.64 (-7.01-1.3), kadınlarda 0.21 (-0.74-12.13) µg/g olarak belirlendi ve cinsiyetler arasında en belirgin farkı gösterdi (p=0.073). Nikel (Ni) konsantrasyonu erkeklerde-0.20 (-72.44-3.28), kadınlarda-0.02 (-13.05-55.68) µg/g olarak saptandı (p=0.770). İstatistiksel olarak hiçbir elementte anlamlı fark saptanmadı(p>0.05). Bu durum Tablo-7'de açıklanmaktadır.

Tablo 7. Cinsiyete göre kıyaslama

Cinsiyet			
	Erkek	Kadın	P değeri
As75	0(-2.71-0.52)	0(-0.38-1.93)	.519
Cd111	0(-0.01-0.44)	0(-0.01-0.52)	.770
Cr52	0(-5.17-2.07)	-0.4(-1.39-4.24)	.640
Pb208	0.05(-4.35-20)	-0.2(-2.34-4.88)	.318
Se82	0(-0.15-0.23)	0(-0.51-0.57)	.726
Co59	0(-0.05-0.01)	0(-0.01-0.01)	.411
Cu63	0.29(-26.89-90.70)	0.54(-56.26-52.66)	.815
Fe57	0.99(-187.65-320.70)	-18.67(-2564.23-354.43)	.446
Mn55	-0.64(-7.01-1.3)	0.21(-0.74-12.13)	.073
Ni60	-0.20(-72.44-3.28)	-0.02(-13.05-55.68)	.770
Zn66	-3.84(-734.32-198.55)	5.24(-978.88-207.07)	.558
K	-127(-1163.31-2061.37)	192.46(-576.15-2240)	.263

Sağlıklı doku ile malign doku arasındaki ağır metal konsantrasyon farkının tanı ile ilişkisi Tablo 8’de verilmiştir. Çalışmamızda üç farklı tümör tipinde (mide, rektum ve kolon) ağır metal ve eser element düzeyleri karşılaştırmalı olarak incelendi. Demir (Fe) mide kanseri dokularında [82.48 (25.33-354.43) µg/g] demir düzeyi, kolon kanserine [-63.01 (-2564.23-38.61) µg/g] kıyasla belirgin şekilde yüksek bulundu. (**p=0.016**) Rektum kanserinde [-3.95(-104.96-320.70) µg/g] gibi orta düzeyde değerler gözlemlendi. Çinko (Zn) mide kanseri dokularında [60.05 (5.24-207.07) µg/g] çinko konsantrasyonu, kolon kanserine [-8.45 (-978.88-30.86) µg/g] göre anlamlı derecede yüksek bulundu(**p=0.036**). Kurşun (Pb) hem mide [0.23 (0.05-4.88) µg/g] hem de rektum [0.33 (-2.34-20) µg/g] kanserlerinde kurşun düzeyleri, kolon kanserine [-0.2 (-4.35-0.59) µg/g] kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.(p=0.016). Bunun dışında Cd’de düşük konsantrasyonlarda da olsa anlamlı fark mevcuttu(**p=0.036**). İstatistiksel anlamın hangi gruplar nedeni ile olduğunu görmek için yapılan ikili karşılaştırmada, kurşun (Pb) düzeyleri arasındaki

farkın kolon-rektum ve kolon-mide grupları arasında farklı olduğu izlenmiştir ($p<0.05$). Kolon grubunda konsantrasyon farkı, mide ve rektum gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Demir değerleri arasındaki konsantrasyon farkı kolon grubunda mide grubuna daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Çinko değerleri arasındaki konsantrasyon farkı kolon grubunda mide grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$)

Bakır (Cu) rektum kanserinde en yüksek medyan değeri [5.22 (-5.15-90.70) $\mu\text{g/g}$] gösteriyordu($p=0.345$).

Arsenik (As), selenyum (Se), kobalt (Co), mangan (Mn), nikel (Ni) ve potasyum (K) düzeylerinde tümör tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 8. Taniya göre Ağır metal-eser element konsantrasyon farklarının incelenmesi

	Tani			
	Mide	Rektum	Kolon	P değeri
As75	0.02(-0.38-1.93)	0.01(0-0.52)	-0.01(-2.71-0.45)	.059
Cd111	0.03(0-0.52) ^a	0.01(0-0.44) ^a	0(-0.01-0.03)	.036*
Cr52	0.41(-0.40-4.24)	0.09(-1.27-2.07)	-0.84(-5.17-1.69)	.153
Pb208	0.23(0.05-4.88) ^a	0.33(-2.34-20) ^a	-0.2(-4.35-0.59)	.016*
Se82	-0.05(-0.51-0.2)	0(-0.15-0.57)	-0.01(-0.08-0.23)	.753
Co59	0.01(0-0.01)	0(-0.01-0)	0(-0.05-0.01)	.101
Cu63	0.63(-1.43-53.66)	5.22(-5.15-90.70)	0.41(-56.26-4.88)	.345
Fe57	82.48(25.33-354.43) ^a	-3.95(-104.96-320.70)	-63.01(-2564.23-38.61)	.016*
Mn55	1.20(0-12.13)	0(-1.24-1.30)	-0.36(-7.01-0.95)	.072
Ni60	1.67(-0.48-40.98)	-0.1(-5.01-55.68)	-2.44(-72.44-3.28)	.162
Zn66	60.05(5.24-207.07) ^a	-1.19(-88.03-198.55)	-8.45(-978.88-30.86)	.036*
K	-165.35(-576.15-118.94)	50.31(-1163.31-1335.68)	-23.63(-490.06-2240)	.572
* $p<0.05$				
^a Kolon ile karşılaştırıldığında $p<0.05$				

Normal doku ile malign doku arasındaki ağır metal konsantrasyon farkının neoadjuvan tedavi ile ilişkisi Tablo 9’da verilmiştir. Neoadjuvan tedavi alan grupta arsenik konsantrasyonu [0.02 (-0.38-1.93) µg/g], tedavi almayan gruba [0 (-2.71-0.45) µg/g] kıyasla yükseklik gösterdi (**p=0.032**). Potasyum (K) düzeyleri tedavi almayan grupta [60.54 (-490.06-2240) µg/g] alan gruba [-253.22 (-1163.31-305.38) µg/g] göre daha yüksek seyretmiş olup, bu fark istatistiksel anlamlılığa yakın bulundu (p=0.081).

Demir (Fe) konsantrasyonları neoadjuvan tedavi alan grupta [11.97 (-40.25-354.43) µg/g] almayan gruba [-33.60 (-2564.23-320.70) µg/g] göre daha yüksek bulundu (p=0.136). Çinko (Zn) düzeyleri tedavi alan grupta [12.76 (-88.03-207.07) µg/g] almayan gruba [-4.76 (-978.88-198.55) µg/g] kıyasla pozitif yönde seyretmekteydi. (p=0.291). Bakır (Cu) konsantrasyonları tedavi alan [0.63 (-5.15-52.66) µg/g] ve almayan [0.42 (-56.26-90.70) µg/g] gruplarda benzer medyan değerler gösterdi (p=0.490). Kadmiyum (Cd111) düzeyleri tedavi alan grupta [0.01 (0-0.52) µg/g] almayan gruba [0 (-0.01-0.44) µg/g] göre minimal yükseklik gösterdi (p=0.120). Krom (Cr52) konsantrasyonları tedavi alan grupta [0.41 (-1.27-4.24) µg/g] almayan gruba [-0.28 (-5.17-1.69) µg/g] kıyasla daha yüksek bulundu (p=0.106). Kurşun (Pb208) düzeyleri tedavi alan grupta [0.23 (-2.34-20) µg/g] almayan gruba [-0.14 (-4.35-17.86) µg/g] göre yüksek seyretti (p=0.106). Selenyum (Se82) düzeyleri her iki grupta benzer dağılım gösterdi (p=0.881). Mangan (Mn55) konsantrasyonları tedavi alan grupta [0.11 (-1.18-12.13) µg/g] almayan gruba [-0.06 (-7.01-1.30) µg/g] göre daha yüksek bulundu (p=0.214). Nikel (Ni) düzeyleri tedavi alan grupta [-0.10 (-5.01-55.68) µg/g] almayan gruba [-0.85 (-72.44-3.28) µg/g] kıyasla daha az negatif değerler gösterdi (p=0.350).

Kobalt (Co59) konsantrasyonları her iki grupta minimal düzeyde ve benzer dağılımda saptandı (p=0.417). Neoadjuvan tedavi alan hiçbir hasta dokusunda konsantrasyon farkında anlamlı fark izlenmedi. (p>0.05)

Tablo 9. Normal doku ile tümörlü doku arasındaki eser element-ağır metal konsantrasyon farkının neoadjuvan tedaviyle ilişkisi

	Neoadjuvan		P değeri
	Yok	Var	
As75	0(-2.71-0.45)	0.02(-0.38-1.93)	.032
Cd111	0(-0.01-0.44)	0.01(0-0.52)	.120
Cr52	-0.28(5.17-1.69)	0.41(-1.27-4.24)	.106
Pb208	-0.14(-4.35-17.86)	0.23(-2.34-20)	.106
Se82	-0.01(-0.15-0.23)	0(-0.51-0.57)	.881
Co59	0(-0.05-0.01)	0(-0.01-0.01)	.417
Cu63	0.42(-56.26-90.70)	0.63(-5.15-52.66)	.490
Fe57	-33.60(-2564.23-320.70)	11.97(-40.25-354.43)	.136
Mn55	-0.06(-7.01-1.30)	0.11(-1.18-12.13)	.214
Ni60	-0.85(-72.44-3.28)	-0.10(-5.01-55.68)	.350
Zn66	-4.76(978.88-198.55)	12.76(-88.03-207.07)	.291
K	60.54(-490.06-2240)	-253.22(-1163.31-305.38)	.081

Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun varlığına göre doku örneklerindeki ağır metal ve eser element düzeyleri incelendi. Hastaların nihai patoloji sonucuna göre tespit edilen lenfovasküler invazyon ile bu dokulardaki element miktarları Tablo 10'da değerlendirilmiştir. Buna göre n=15 (%62.5) hastada lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun (LVİ) varlığına göre doku örneklerindeki ağır metal ve eser element düzeyleri incelendi. İstatistiksel analizlerde **krom** ve **kurşun** düzeylerinde anlamlı farklılıklar saptandı. Krom (Cr) konsantrasyonları LVİ olmayan grupta [1.06 (-0.75-4.24) µg/g], LVİ olan gruba [-0.40 (-5.17-0.93) µg/g] kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0.012**). Benzer şekilde, kurşun (Pb) düzeyleri de LVİ olmayan grupta [0.59 (-4.35-20) µg/g], LVİ olan gruba [-0.19 (-2.34-0.53) µg/g] göre anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0.030**).

Arsenik (As) ve demir (Fe) konsantrasyonları istatistiksel anlamlılığa yakın farklılık gösterdi (her ikisi için $p=0.096$). LVİ olmayan grupta arsenik [0.01 (-0.38-1.93) $\mu\text{g/g}$] ve demir [35.46 (-187.65-354.43) $\mu\text{g/g}$] düzeyleri, LVİ olan gruba göre [As75: 0 (-2.71-0.16) $\mu\text{g/g}$; Fe57: -34.73 (-2564.23-101.77) $\mu\text{g/g}$] daha yüksek seyretti. Özellikle demir düzeylerindeki geniş dağılım aralığı, metal homeostazisinin kompleks doğasını yansıtmaktadır. Bakır (Cu) konsantrasyonları LVİ olan [0.54 (-56.26-17.91) $\mu\text{g/g}$] ve olmayan [0.29 (-26.89-90.70) $\mu\text{g/g}$] gruplarda benzer dağılım gösterdi ($p=0.907$). Çinko (Zn) düzeyleri de LVİ olan [-2.73 (-978.88-95.19) $\mu\text{g/g}$] ve olmayan [0 (-734.32-207.07) $\mu\text{g/g}$] gruplarda anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.953$). Potasyum (K) konsantrasyonları LVİ olan grupta [118.94 (-1163.31-2240) $\mu\text{g/g}$] olmayan gruba [-127 (-577.10-1335.68) $\mu\text{g/g}$] göre daha yüksek bulunuyordu. Diğer eser elementler olan kadmiyum (Cd111), selenyum (Se82), kobalt (Co59), mangan (Mn55) ve nikel (Ni60) düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p değerleri >0.05).

Tablo 10. Malign dokulardaki lenfovasküler invazyon ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki

Lenfovasküler İnvazyon			
	Yok	Var	P Değeri
As75	0.01(-0.38-1.93)	0(-2.71-0.16)	.096
Cd111	0.01(-0.01-0.52)	0(-0.01-0.06)	.347
Cr52	1.06(-0.75-4.24)	-0.40(-5.17-0.93)	.012
Pb208	0.59(-4.35-20)	-0.19(-2.34-0.53)	.030
Se82	0(-0.15-0.23)	0(-0.51-0.57)	.482
Co59	0(-0.01-0.01)	0(-0.05-0.01)	.411
Cu63	0.29(-26.89-90.70)	0.54(-56.26-17.91)	.907
Fe57	35.46(-187.65-354.43)	-34.73(-2564.23-101.77)	.096
Mn55	-0.64(-5.50-0.54)	0(-7.01-12.13)	.318
Ni60	0.08(-72.44-40.98)	-1.67(-13.05-55.68)	.215
Zn66	0(-734.32-207.07)	-2.73(-978.88-95.19)	.953
K	-127(-577.10-1335.68)	118.94(-1163.31-2240)	.318

Çalışmamızda, perinöral invazyon (PNİ) varlığına göre doku örneklerindeki ağır metal ve eser element düzeyleri incelenmiştir. Ana spesmenin nihai patoloji sonucuna göre saptanan perinöral invazyon mevcudiyeti ve malign dokulardaki element miktarlarının kıyaslanması Tablo 11’de değerlendirilmiştir. Buna göre n=12(%50) hastada perinöral invazyon mevcudiyeti olan tümörlü dokularda eser element ve ağır metaller arasında istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir. Krom (Cr52) konsantrasyonları PNİ olmayan grupta [0.27 (-1.46-4.24) µg/g], PNİ olan gruba [-0.47 (-5.17-0.93) µg/g] kıyasla daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde saptanmıştır (p=0.078). Demir (Fe57) düzeylerinde geniş bir dağılım aralığı gözlenmiştir. PNİ olmayan grupta [-3.95 (-2564.23-354.43) µg/g], PNİ olan grupta [-16.87 (-221.82-320.70) µg/g] olarak görülmüştür Her iki grupta da negatif medyan değerler dikkat çekicidir. Potasyum (K) konsantrasyonlarında belirgin bir karşıtlık gözlenmiştir. PNİ olmayan grupta pozitif medyan değer [134.12 (-577.10-2240) µg/g], PNİ olan grupta ise negatif medyan değer [-146.25 (-1163.31-1335.68) µg/g] saptanmıştır(p=0.291). Selenyum (Se82) düzeyleri PNİ olmayan grupta [0 (-0.08-0.23) µg/g], PNİ olan grupta [-0.04 (-0.51-0.57) µg/g] olarak ölçülmüştür (p=0.143). Nikel (Ni60) konsantrasyonları ise PNİ olmayan grupta [0 (-13.05-55.68) µg/g], PNİ olan grupta [-2.15 (-72.44-3.33) µg/g] olarak saptanmıştır (p=0.128). Çinko (Zn66) düzeylerinde her iki grupta da negatif medyan değerler gözlenmiştir PNİ olmayan: -1.36 (-978.88-207.07) µg/g; PNİ olan: -3.11 (-734.32-198.55) µg/g] (p=1.000). Bakır (Cu63) konsantrasyonları ise benzer düzeylerde seyretmiştir PNİ olmayan: 0.42 (-56.26-52.66) µg/g; PNİ olan: 0.38 (-16.05-90.70) µg/g] (p=0.843). Arsenik (As75), kadmiyum (Cd111), kurşun (Pb208), kobalt (Co59) ve mangan (Mn55) düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm p değerleri >0.05).

Tablo 11. Malign dokulardaki perinöral invazyon ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki

Perinöral İnvazyon			
	Yok	Var	P Değeri
As75	0(-2.71-1.93)	0(-0.74-0.16)	.319
Cd111	0(-0.01-0.52)	0(-0.01-0.44)	.378
Cr52	0.27(-1.46-4.24)	-0.47(5.17-0.93)	.078
Pb208	0(-1.05-20)	0.03(-4.35-17.86)	.590
Se82	0(-0.08-0.23)	-0.04(0.51-0.57)	.143
Co59	0(-0.01-0.01)	0(-0.05-0.01)	.378
Cu63	0.42(-56.26-52.66)	0.38(-16.05-90.70)	.843
Fe57	-3.95(-2564.23-354.43)	-16.87(-221.82-320.70)	.799
Mn55	-0.04(-5.50-0.95)	0(-7.01-12.13)	.551
Ni60	0(-13.05-55.68)	-2.15(-72.44-3.33)	.128
Zn66	-1.36(-978.88-207.07)	-3.11(-734.32-198.55)	1
K	134.12(-577.10-2240)	-146.25(-1163.31-1335.68)	.291

Preoperatif tetkik aşamasında, neoadjuvan kemoterapi takiplerinde yapılan radyolojik görüntülemelerinde veya intraoperatif biyopsi ile saptanan uzak metastaz mevcudiyeti ve bu dokulardaki element miktarlarının kıyaslanması Tablo 12’ de değerlendirilmiştir. Buna göre n=7(%29.1) hastada mevcut olan uzak metastaz yapmış tümörlü dokular kıyaslanmıştır. Kurşun (Pb) konsantrasyonları metastaz olmayan grupta [0.09 (-1.05-20) µg/g], metastaz olan gruba [-0.19 (-4.35-0.36) µg/g] kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde saptanmıştır (p=0.055). Krom (Cr52) düzeyleri metastaz olmayan grupta [0.19 (-1.46-4.24) µg/g], metastaz olan gruba [-0.75 (-5.17-0.81) µg/g] göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.099). Demir (Fe57) düzeylerinde karakteristik bir dağılım gözlenmiştir. Metastaz olmayan grupta pozitif medyan değer [17.41 (-2564.23-354.43) µg/g], metastaz olan grupta ise negatif medyan değer [-34.73 (-77.49-70.07) µg/g] saptanmıştır (p=0.664). Çinko (Zn) konsantrasyonları her iki grupta da negatif medyan değerler göstermiştir [metastaz olmayan: -2.38 (-978.88-207.07) µg/g; metastaz olan: -5.68 (-734.32-74.06) µg/g] (p=0.664). Bakır (Cu) düzeyleri metastaz olmayan grupta [0.54 (-56.26-90.70)

$\mu\text{g/g}$], metastaz olan gruba $[0 (-16.05-4.27) \mu\text{g/g}]$ göre daha yüksek seyretmiştir ($p=0.494$). Potasyum (K) konsantrasyonları belirgin bir farklılık göstermiştir. Metastaz olmayan grupta pozitif medyan değer $[118.94 (-577.10-2240) \mu\text{g/g}]$, metastaz olan grupta negatif medyan değer $[-165.49 (-1163.31-305.38) \mu\text{g/g}]$ saptanmıştır ($p=0.130$). Arsenik (As) düzeyleri metastaz olmayan grupta $[0 (-2.71-1.93) \mu\text{g/g}]$, metastaz olan grupta $[-0.01 (-0.74-0.16) \mu\text{g/g}]$ olarak saptanmıştır ($p=0.114$). Selenyum (Se) konsantrasyonları da benzer bir dağılım göstermiştir [metastaz olmayan: $0 (-0.15-0.23) \mu\text{g/g}$; metastaz olan: $-0.01 (-0.51-0.57) \mu\text{g/g}$] ($p=0.455$).

Diğer Elementler içinde kadmiyum (Cd111), kobalt (Co59), mangan (Mn55) ve nikel (Ni60) düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm p değerleri >0.05). Bu elementlerin medyan değerleri dar bir aralıkta dağılım göstermiştir. Dolayısıyla K ve Fe için miktarsal olarak önemli düşüş görülse de bunun istatistiki olarak anlamlı bir karşılığı olmamıştır.

Tablo 12. Uzak metastaz saptanmış tümörlü dokular ile eser element-ağır metaller arasındaki ilişki

Uzak Metastaz			
	Yok	Var	P Değeri
As75	$0(-2.71-1.93)$	$-0.01(-0.74-0.16)$	.114
Cd111	$0(-0.01-0.52)$	$0(0-0.06)$	.576
Cr52	$0.19(-1.46-4.24)$	$-0.75(-5.17-0.81)$	.099
Pb208	$0.09(-1.05-20)$	$-0.19(-4.35-0.36)$	.055
Se82	$0(-0.15-0.23)$	$-0.01(-0.51-0.57)$	.455
Co59	$0(-0.01-0.01)$	$0(-0.05-0.01)$	.260
Cu63	$0.54(-56.26-90.70)$	$0(-16.05-4.27)$	.494
Fe57	$17.41(-2564.23-354.43)$	$-34.73(-77.49-70.07)$	.664
Mn55	$0(-5.50-12.13.)$	$0(-7.01-2.17)$	.619
Ni60	$0(-13.05-40.98)$	$-2.66(-72.44-55.68)$	.318
Zn66	$-2.38(-978.88-207.07)$	$-5.68(-734.32-74.06)$	.664
K	$118.94(-577.10-2240)$	$-165.49(-1163.31-305.38)$	.130

Hastaların hastane bilgi sistemindeki preoperatif kilo ve boy kaydına göre hesaplanan vücut kitle endeksleri zayıf, normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırılarak eser element miktarlarının benign doku ile malign doku arasındaki değişimi Tablo 13’de kıyaslandı. Buna göre Bakır (Cu) düzeylerinde VKİ kategorileri arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Kilolu grupta en yüksek medyan değer [18.31 (-16.05-52.66) µg/g] saptanırken, zayıf grupta en düşük değer [-28.13 (-56.26-0) µg/g] bulunmuştur (p=0.202).

Demir (Fe57) konsantrasyonları geniş bir dağılım aralığı göstermiştir. Zayıf grupta en düşük medyan değer [-1234.68 (-2564.23-94.88) µg/g], kilolu grupta ise en yüksek medyan değer [138.47 (-77.49-354.43) µg/g] saptanmıştır (p=0.814). Potasyum (K) düzeyleri VKİ kategorilerine göre karakteristik bir dağılım sergilemiştir. Zayıf grupta en yüksek medyan değer [1179.47 (118.94-2240) µg/g] gözlenirken, kilolu grupta en düşük değer [-351.58 (-576.15- -127) µg/g] bulunmuştur (p=0.321). Çinko (Zn) konsantrasyonları tüm VKİ kategorilerinde negatif medyan değerler göstermiştir. En düşük değer zayıf grupta [-441.85 (-978.88-95.19) µg/g], en yüksek değer ise obez grupta [-10.80 (-65.24-74.06) µg/g] saptanmıştır (p=0.904).

Krom (Cr) düzeyleri kilolu grupta en yüksek medyan değeri [1.75 (-0.75-4.24) µg/g] gösterirken, zayıf grupta [-0.70 (-1.39-0) µg/g] en düşük değer saptanmıştır (p=0.441).

Arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), selenyum (Se), kobalt (Co), mangan (Mn) ve nikel (Ni) düzeylerinde VKİ kategorileri arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (tüm p değerleri >0.05)

Tablo 13. Vücut kitle indeksi ile eser element-ağır metal miktarındaki değişimin ilişkisi

	VKİ Kategorizasyonu				P Değeri
	Zayıf	Normal	Kilolu	Obez	
As75	0(0-0)	0(-0.74-0.52)	0.77(-0.38-1.93)	0(-2.71-0.45)	.987
Cd111	0.03(0-0.05)	0(-0.01-0.44)	0.26(0-0.52)	0(-0.01-0.06)	.469
Cr52	-0.70(-1.39-0)	0.25(-5.17-2.07)	1.75(-0.75-4.24)	-0.4(-1.46-1.20)	.441
Pb208	-0.27(-0.59-0.05)	0.09(-1.69-20)	0.26(-4.35-4.88)	-0.1(-2.34-0.59)	.534
Se82	-0.01(-0.01-0)	-0.01(-0.51-0.23)	0.1(-0.01-0.2)	0(-0.1-0.57)	.688
Co59	0(0-0)	0(-0.05-0.01)	0(-0.01-0.01)	0(-0.01-0)	.626
Cu63	-28.13(-56.26-0)	1.26(-26.89-90.70)	18.31(-16.05-52.66)	-1.43(-17.36-4.88)	.202.
Fe57	-1234.68(-2564.23-94.88)	-6.52(-187.65-320.70)	138.47(-77.49-354.43)	-1.38(-221.82-35.46)	.814
Mn55	0.48(0-0.95)	0(-7.01-2.17)	-4.12(-0.23-0.06)	-0.06(-0.74-12.13)	.791
Ni60	-0.01(-0.02-0)	-2(-13.05-3.33)	-15.73(-72.44-40.98)	-0.48(-6.49-55.68)	.965
Zn66	-441.85(-978.88-95.19)	-2.38(-88.03-198.55)	-263.63(-734.32-207.07)	-10.80(-65.24-74.06)	.904
K	1179.47(118.94-2240)	-49.39(-1163.31-1795.95)	-351.58(-576.15-127)	2.13(-340.95-2061.37)	.321

Ağır metal ve eser elementlerin malign dokulardaki korelasyonu Tablo 14’te verilmiştir. Yapılan incelemede En güçlü pozitif korelasyon krom (CR) ile kurşun (PB208) düzeyleri arasında gözlemlendi ($r=0.688$, $p<0.001$). Bunu krom ile kobalt (Co) arasındaki pozitif korelasyon izledi ($r=0.636$, $p<0.001$). Arsenik (AS) ile kadmiyum (CD) arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.609$, $p=0.002$). Bakır (Cu63) konsantrasyonları ile potasyum (K) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi ($r=0.578$, $p=0.003$). Ayrıca bakır, krom ($r=0.451$, $p=0.027$) ve kurşun ($r=0.497$, $p=0.014$) ile de pozitif korelasyon gösterdi.

Kobalt (Co59) düzeyleri nikel (Ni60) ile pozitif korelasyon sergiledi ($r=0.548$, $p=0.006$) ve selenyum (Se82) ile de anlamlı ilişki gösterdi ($r=0.472$, $p=0.020$). Demir (Fe57) düzeyleri kurşun ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0.518$, $p=0.009$), bakır ($r=0.471$, $p=0.020$) ve çinko ($r=0.425$, $p=0.038$) ile de anlamlı ilişki sergiledi.

Nikel konsantrasyonları krom ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0.478$, $p=0.018$). Selenyum düzeyleri ile potasyum arasında negatif korelasyon eğilimi gözlemlendi, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($r=-0.379$, $p=0.068$). Mangan (Mn55) düzeyleri kobalt ile pozitif korelasyon eğilimi gösterdi, ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($r=0.395$, $p=0.056$).

Tablo 14. Malign dokulardaki eser element ve ağır metallerin birbiriyle korelasyon

Correlations

		AS75MAL	CD111MAL	CR52MAL	PB208MAL	SE82MAL	Co59Mal	Cu63MAL	FE57MAL	MN55MAL	NI60MAL	ZN66MAL	KMAL
Spearman's rho	AS75MAL	Correlation Sig. (2- N 24	--										
	CD111MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.609** .002	--									
	CR52MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.238 .264	.080 .712	-- .								
	PB208MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.179 .403	.347 .096	.688** <.001	-- .							
	SE82MAL	Correlation Sig. (2- N 24	-.165 .442	-.205 .337	.114 .595	-.090 .676	-- .						
	Co59Mal	Correlation Sig. (2- N 24	-.081 .705	-.321 .126	.636** <.001	.301 .153	.472* .020	-- .					
	Cu63MAL	Correlation Sig. (2- N 24	-.217 .309	.165 .442	.451* .027	.497* .014	-.125 .561	.175 .412	-- .				
	FE57MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.088 .683	.311 .139	.238 .263	.518** .009	-.061 .776	.139 .518	.471* .020	-- .			
	MN55MAL	Correlation Sig. (2- N 24	-.276 .191	-.049 .821	.266 .208	.194 .363	.297 .159	.395 .056	.230 .279	.223 .295	-- .		
	NI60MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.057 .790	-.167 .435	.478* .018	.253 .232	.346 .097	.548** .006	.150 .483	.185 .387	.373 .073	-- .	
	ZN66MAL	Correlation Sig. (2- N 24	.206 .335	.301 .153	-.309 .141	.071 .740	-.066 .760	-.173 .420	.196 .359	.425* .038	-.084 .698	.143 .505	-- .
	KMAL	Correlation Sig. (2- N 24	-.008 .970	.309 .141	.046 .830	.257 .225	-.379 .068	-.249 .240	.578** .003	.119 .579	.074 .733	-.175 .414	.031 .885

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Ağır metal ve eser elementlerin benign dokulardaki korelasyonu Tablo 15'te gösterilmiştir. Benign dokulardaki yapılan analizde en dikkat çekici bulgu, krom (CR) düzeylerinin diğer elementlerle gösterdiği güçlü pozitif korelasyonlardı. Krom ile kurşun (PB) arasında saptanan güçlü pozitif korelasyon ($r=0.703$, $p<0.001$) en yüksek değeri gösterirken, bunu krom ile kobalt (Co59) arasındaki ilişki izledi ($r=0.661$, $p<0.001$). Bu bulgular, krom metabolizmasının diğer metallerle yakın etkileşimini göstermektedir. Mangan (Mn) düzeyleri ile kobalt arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0.648$, $p<0.001$) saptandı. Mangan ayrıca krom ($r=0.536$, $p=0.007$) ve bakır ($r=0.490$, $p=0.015$) ile de anlamlı pozitif korelasyonlar sergiledi. Nikel (Ni) konsantrasyonları dört farklı element ile anlamlı pozitif korelasyonlar gösterdi: krom ($r=0.557$, $p=0.005$), kobalt ($r=0.494$, $p=0.014$), kurşun ($r=0.443$, $p=0.030$) ve bakır ($r=0.448$, $p=0.028$). Bu yaygın korelasyon paterni, nikelin metal metabolizmasındaki geniş etkileşim ağını yansıtmaktadır.

Çalışmamızda saptanan önemli bulgulardan biri de selenyum (SE) ve kadmiyum (CD) arasındaki belirgin negatif korelasyondur ($r=-0.530$, $p=0.008$). Bu ters ilişki, iki element arasındaki olası antagonistik etkileşime işaret etmektedir. Demir (FE) düzeyleri kurşun ile pozitif korelasyon eğilimi gösterdi ($r=0.400$, $p=0.053$), ancak bu ilişki istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı. Arsenik (As), çinko (Zn) ve potasyum (K) düzeyleri ise diğer elementlerle anlamlı korelasyon göstermedi.

Tablo 15. Ağır metal ve eser elementlerin benign dokudaki korelasyonları

Correlations

			AS75BEN	CD11BEN	CR52BEN	PB208BEN	SE82BEN	Co59BEN	Cu63BEN	FE57BEN	MN55BEN	NI60BEN	ZN66HEL	KBEN
Spearman's rho	AS75BEN	Correlation Coefficient	--											
		Sig. (2-tailed)	.											
		N	24											
	CD11BEN	Correlation Coefficient	.085	--										
		Sig. (2-tailed)	.694	.										
		N	24	24										
	CR52BEN	Correlation Coefficient	.155	.025	--									
		Sig. (2-tailed)	.469	.908	.									
		N	24	24	24									
	PB208BEN	Correlation Coefficient	.163	.237	.703**	--								
		Sig. (2-tailed)	.448	.265	<.001	.								
		N	24	24	24	24								

Tablo 15. Ağır metal ve eser elementlerin benign dokudaki korelasyonları(devamı)

Spearman's rho	SE82BEN	Correlation Coefficient	.077	-.530**	.065	-.066	--							
		Sig. (2-tailed)	.722	.008	.762	.760	.							
		N	24	24	24	24	24							
	Co59BEN	Correlation Coefficient	.366	-.256	.661**	.500*	.068	--						
		Sig. (2-tailed)	.079	.226	<.001	.013	.751	.						
		N	24	24	24	24	24	24						
	Cu63BEN	Correlation Coefficient	-.167	.193	.360	.463*	-.301	.384	--					
		Sig. (2-tailed)	.435	.366	.084	.023	.153	.064	.					
		N	24	24	24	24	24	24	24					
	FE57BEN	Correlation Coefficient	-.136	.168	.375	.400	-.103	.191	.181	--				
		Sig. (2-tailed)	.526	.433	.071	.053	.633	.372	.397	.				
		N	24	24	24	24	24	24	24	24				

Tablo 15. Ağır metal ve eser elementlerin benign dokudaki korelasyonları(devamı)

[illegible]

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza göre kanserli hücreler ve aynı organdan alınan benign hücrelerin arasında eser element miktarları açısından önemli değişiklikler mevcuttu. Benign ve malign dokular arasındaki konsantrasyon farkları bazı elementler için artma bazıları için ise azalma yönündeydi. Yine cinsiyete göre eser elementlerin miktar olarak karakterleri değişiklik göstermekteydi. Örneğin potasyum erkeklerde azalma eğilimindeyken kadınlarda artış yönünde hareket ediyordu. Kanser türlerine göre de değişiklikler mevcut olup Zn, Fe, Pb ve Cd'de anlamlı farklılıklar mevcuttu. Neodajuvan alımının asbest, Lenfovasküler invazyonun ise Pb ve Cr konsantrasyonları için önemli olduğu görüldü. Perinöral invazyon, vücut kitle indeksi ve uzak metastazın ise hiçbir element konsantrasyonu ile ilişkili olmadığı görüldü. Kanser günümüzde toplum sağlığını tehdit eden çok tehlikeli bir hastalık özelliğini korumaktadır. Son yıllarda element homeostazı ve kanser etyolojisindeki değişiklikler bilim dünyasında ilgi uyandırmaya başlamıştır. Elementlerin kanser türleri ile ilişkisi, bu dokulardaki miktarları, kanser türlerindeki etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle onkogenez ile ilgili araştırmalarda eser element ve ağır metal etkisi ile ilgili çokça çalışma mevcuttur. Element konsantrasyonları ve kanser arasındaki ilişkinin fizyopatolojik gerekçeleri, elementlerin pozitif veya negatif etkileri hem önleyici hem tamamlayıcı hem de tedavi edici yöntemler için çalışmalarca konu edinilmiştir. Kanser gibi ciddi bir sağlık probleminde eser element ve ağır metallerin konsantrasyon düzeyindeki farklılıkların anlaşılıp değerlendirilmesinin tedavi yöntemlerinde önemli bir belirteç olacağı öngörülmektedir.

Son zamanlarda normal ve kanserli dokular üzerinde yapılan birçok orta ve büyük ölçekli çalışma mevcuttur. Özellikle kanser fizyopatolojisi üzerinde etkili olduğu düşünülen Cu, Fe, Ni, Se ve Zn gibi bazı elementlerin değerlendirmesinde farklı yorum ve sonuçlar görülmüştür. Bazı yazarlar malign dokularda yüksek konsantrasyon ve farklılıklar bulurken, bazıları ise konsantrasyonlarda düşüşler bildirmiştir. Bu farklılıklarda beslenme, coğrafya, cinsiyet, yaş, örneklem büyüklüğü, örnek toplama ve değerlendirme yöntemlerinin hassasiyeti, çevresel maruziyet, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar vb birçok ek etmen olabilir. Bu gibi durumlar kanser ve eser element ilişkisi üzerinde yapılan çalışmalarda biyolojik materyallerin incelenmelerinde özellikle

dokuların analize hazır hale getirilmesinde kullanılan ön hazırlık süreçleri ve analizde kullanılan metodları ön plana çıkarmaktadır. Çünkü yapılan kimyasal analizler numune alınmasından değerlendirilmesine kadar tüm aşamalarda ortaya çıkacak sonuçlarda doğrudan etkilidir. Numunelerin seçilecek yönteme uygun hazırlanması, seçilecek materyal, element kaybının minime indirilmesi ve numunelerde bulunan yüksek karbon içerikli bileşenlerin tam olarak parçalanması analiz güvelliği açısından önemlidir.

Bu amaçla kullanılan yöntemler incelendiğinde birçok yöntem olmakla birlikte mikrodalga yakma yöntemi sonrası ICP-MS ile çalışarak hem element kaybını minime indirmeyi bu sayede veri hassasiyetini sağlayabilmeyi amaçladık.

Elementlerin fazlalığı veya eksikliği hücresel boyutta birçok patolojinin gelişmesinde önemli bir faktör olabilir. Bu elementlerin bozuklukları hücre hasarını, DNA yaralanmalarını ve hücresel redoks dengesizliğini artırarak tümöral gelişme sebebiyet verebilir. Bununla birlikte bu elementler tümörögenез sırasında da gelişebilir. Gelişen element farklılığı ve homeostazındaki değişikliklerin tümör gelişimine neden olan faktörlerden dolayı mı yoksa malign transformasyon sonrası mı geliştiğini tayin etmek çok zordur. Bununla birlikte eser element homeostazındaki değişimlerin çok etkenli olması, Kanser ve element spesifik çalışmaların yapılmasına, gri alanda kalan bilgilerin aydınlatılarak daha büyük boyutlu ve tutarlı çalışmaların yapılmasına öncü olacaktır.

Çalışmamızda kolon kanserli hastalarda eser element ve ağır metal düzeylerini ICP-MS yöntemiyle değerlendirdik. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması 65.16 ± 10.55 yıl olup, bu değer literatürdeki benzer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Siegel ve ark.¹²² tarafından yapılan geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmada, kolon kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşının 67 olduğu bildirilmiştir.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, çalışma popülasyonumuzun %62.5'ini erkek hastalar oluşturmaktadır. Bu oran, GLOBOCAN 2020 verilerinde bildirilen erkek predominansı ile paralellik göstermektedir. Ayrıca kolon kanserinin erkeklerde kadınlara göre 1,3 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Buda bizim çalışmamızla korele bir sonuçtur.¹

Çalışma grubumuzun ortalama Beden Kitle İndeksi (BKİ) 26.26 ± 6.42 kg/m² olarak saptanmıştır. Murphy ve ark.¹²³ tarafından yapılan prospektif kohort çalışmasında, insülin sinyalizasyonunda, yağ dokusu kaynaklı inflamasyonda ve seks hormonu

yollarındaki değişikliklerin yağlanma ve gastrointestinal kanser arasındaki ilişkiye aracılık etmede önemli rolleri olduğunu bildirmiştir. Bağırsak mikrobiyomu, bağırsak hormonları ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) da olası rollere sahiptir. Bu tam olarak kanıtlanmamış bilgi olsa da bizim hastalarımızın da BKİ değerlerinin hafif kilolu-obez aralığında olması, literatürdeki risk faktörleriyle uyumludur.

Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde, en sık görülen ek hastalıklar sırasıyla Diabetes Mellitus (%29.2), Hipertansiyon (%25) ve Koroner Arter Hastalığı (%12.5) olarak saptanmıştır. Yang ve ark.¹²⁴ tarafından yapılan sistematik derlemede, Tip 2 Diabetes Mellitus'un hem kolon hem rektum kanserinde kanser riskini erkek ve kadınlarda yaklaşık %30 artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki diyabet prevalansı, bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Bu demografik ve klinik özellikler, eser element ve ağır metal düzeylerini etkileyebilecek önemli faktörlerdir. Özellikle diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların varlığı, metal homeostazını etkileyebilmektedir. Zhang ve ark.¹²⁵ diyabetik hastalarda eser element metabolizmasında değişiklikler olduğunu bunlarında diyabetik kardiyomiyopatiye sebep olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, element düzeylerinin değerlendirilmesinde komorbid durumların dikkate alınması önemlidir.

Çalışmamızın hasta popülasyonu büyüklüğü (n=24), benzer metodoloji kullanan diğer çalışmalarla kıyaslandığında orta ölçekli olarak değerlendirilebilir. Az sayıda geniş çaplı küresel çalışma dışında çalışmalar bizim çalıştığımız popülasyonla korele ve orta ölçeklidir.

Çalışmamızda en yüksek hasta popülasyonu (%79.2) ile kolon kanserine aittir. Serimizdeki adenokarsinom oranının dominant olması GLOBOCAN 2020 verileriyle örtüşmektedir.¹ Bununla birlikte perinöral invazyon oranı, uzak metastaz varlığı ESMO (European Society of Medical Oncology) guidlineleri incelendiğinde oransal benzerlik göstermektedir. Uzak metastaz varlığı ASCO (American society of Clinical Oncology) guidlineleri ile örtüşmektedir.

Son zamanlarda sanayileşmenin hızlanmasıyla birlikte, metal kirliliği insanlarda bir dizi kanser türü geliştirme riskini artırabilecek önemli bir çevresel faktördür. Yan ve arkadaşları¹²⁶ kanserli karaciğer ve mide dokularında alüminyum (Al), arsenik (As), kadmiyum (Cd), kobalt (Co), krom (Cr), bakır (Cu), demir (Fe), mangan (Mn), nikel (Ni), kurşun (Pb), selenyum (Se) ve çinko (Zn) düzeylerinin komşu sağlıklı dokularla

karşılaştırmalı analizini yapmış ve bu elementlerin kanser progresyonu ile ilişkisini incelenmiş cerrahi rezeksiyon sırasında karaciğer ve mide kanseri hastalarından alınan tümöral doku örnekleri ile aynı hastaların sağlıklı doku örneklerinde eser element düzeyleri indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometrisi (ICP-MS) yöntemi ile analiz edilerek karaciğer kanseri dokularında As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Se ve Zn konsantrasyonları sağlıklı kontrol dokularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.($p<0.05$). Mide kanseri dokularında ise Cd, Co, Cr, Mn, Ni ve Zn seviyeleri düşük, Cu ve Se seviyeleri ise yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Her iki kanser tipinde de kötü diferansiye tümörlerde ve lenf nodu metastazı pozitif olan vakalarda eser element düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile eser element konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan analizlerde, hem tekli hem de kombine eser element düzeylerinin karaciğer ve mide kanserinde kötü diferansiyasyon ve lenf nodu metastazı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Her iki kanser tipinde de kadmiyumun kötü diferansiyasyon ve lenf nodu metastazı ile en güçlü ilişkiyi gösteren element olduğu belirlenmiştir (tüm PIP = 1.000).

Bu bulgulara göre, karaciğer ve mide kanserinde doku eser element düzeylerindeki değişikliklerin kanser progresyonu ile yakından ilişkili olabileceği gösterilmiştir

Kanser türlerinde eser element düzeyleri ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Sohrabi ve arkadaşları¹²⁷ Zn, Cr ve Sn ve Cu konsantrasyonlarının kanserli dokularda yüksek olduğunu bildirirken, bir başka çalışmada¹²⁸ kolorektal kanserli dokulardaki Zn, Cr, Cu, Al ve Pb'nin medyanının sağlıklı dokularınkinden anlamlı derecede yüksek olduğunu ($p < 0,05$), Bununla birlikte, Mn, Sn ve Fe'nin medyanı kanserli olmayan dokularınkinden anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. ($p < 0,05$). Kolorektal örnekler arasında, kanserli ve sağlıklı dokulardaki Cr ve Al seviyeleri ile Zn, Sn ve Cu seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark görememişlerdir. Kohzadi ve arkadaşları¹²⁹ mide kanserli dokularda Fe, Mg, As konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu, Cr, Cu, Ca ve Ni düzeylerinin kanserli olmayan dokularda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Zn içeriğinin genellikle kanserli dokularda düşük olduğunu, Kanserli ve normal örnekler karşılaştırıldığında, bakırın (Cu) kanserli örneklerde anlamlı derecede yüksek olan tek metal olduğunu belirtmişlerdir. ($p < 0.05$).Yaman ve

arkadaşlarının ¹³⁰ çalışmasında ise kanserli insan midesindeki nikel, bakır ve demir konsantrasyonlarının kanserli olmayan dokulardakilerden önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, kanserli mide dokusu örneklerindeki ortalama kalsiyum konsantrasyonlarının kanserli olmayan mide dokusu örneklerindekiyle önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Hem kanserli hem de kanserli olmayan kısımlardan alınan iki eşleştirilmiş mide dokusu örneğinde aşırı yüksek Zn konsantrasyonları (207-826 mg/kg) mevcuttu. Zhang ve arkadaşlarının ¹³¹ kolorektal kanserlerde ve kanserli olmayan dokularında yaptığı çalışmaya göre kanser dokuları sağlıklı dokulara kıyasla daha düşük As, Cd, Co ve Cr konsantrasyonları ve daha yüksek Se konsantrasyonları göstermiştir. (p < 0,05). Ek olarak pozitif lenf nodu metastazları olan KKK hastalarında daha düşük Cd, Zn, Cu ve Se seviyeleri vardı (P < 0,05). Bizim çalışmamızda ise özellikle Fe ve Zn'nin benign ve malign dokular arasında ciddi konsantrasyon farkı ve düşüş olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bir farkı yoktu. Yine Cu ve Ni 'de konsantrasyon farkları olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı görülmedi.

Çalışmamızda, farklı gastrointestinal sistem kanserleri arasında eser element ve ağır metal düzeylerinin karşılaştırmalı analizi yapılmıştır. Araştırmamızın sonuçları, özellikle demir, çinko ve kurşun konsantrasyonlarının tümör tipleri arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

Mide kanseri dokularında demir [82.48 (25.33-354.43) µg/g] ve çinko [60.05 (5.24-207.07) µg/g] konsantrasyonlarının kolon kanserine kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunması, bu elementlerin mide kanseri patogenezinde özel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. (p<0.05). Benzer şekilde, hem mide [0.23 (0,05-4.88) µg/g] hem de rektum [0.33 (-2,34-20) µg/g] kanserlerinde kurşun düzeylerinin kolon kanserine göre anlamlı derecede yüksek saptanması, gastrointestinal sistem kanserlerinde bile ağır metal birikiminin farklı paternler gösterebileceğine işaret etmektedir(p<0.05)

Kadmiyumun mide ve rektum kanserinde kolon kanserine göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(p<0,05) Bu sonuç bu elementin de tümör gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, arsenik, selenyum, kobalt, mangan, nikel ve potasyum düzeylerinde tümör tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmaması, her elementin kanser patogenezindeki rolünün farklı olabileceğini göstermektedir.

Bu bulgular ışığında, eser element ve ağır metallerin farklı kanser tiplerinde değişen düzeylerde biriktiği ve bu değişikliklerin tümör tipine özgü olabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle mide kanserinde demir ve çinko, kolorektal kanserlerde kurşun düzeylerindeki anlamlı farklılıklar, bu elementlerin kanser türüne özgü biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Güncel çalışmalar, eser elementlerin kanser patogeneziindeki rolünün tek yönlü olmadığını göstermektedir. Metal homeostazının bozulması, oksidatif stres, DNA hasarı ve hücre proliferasyonu üzerinde etkili olmaktadır. Özellikle redoks-aktif metallerin düzeylerindeki değişiklikler, serbest radikal oluşumunu artırarak genetik instabiliteye yol açabilmektedir. Bu süreçte, antioksidan savunma sistemlerinin etkinliği de önemli rol oynamaktadır. Eser metallerin vücutta gösterdikleri sinerjistik ve antagonistik etkileşimler, tek bir metalin etkisine odaklanan çalışmaların tümör patogeneziindeki kompleks rolleri tam olarak açıklayamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle metallerin kombine etkilerinin değerlendirilmesi, ileri istatistiksel analizlerin kullanılması ve prospektif çalışmaların planlanması önem taşımaktadır. Örneğin, bazı elementlerin eksikliği kadar fazlalığı da tümör gelişimini tetikleyebilmektedir. Ayrıca, farklı elementler arasındaki etkileşimler ve bu etkileşimlerin hücresel sinyal yolları üzerindeki etkileri, karsinogenez sürecinde önemli rol oynamaktadır.

Arseniğin kanserojen potansiyeli ilk olarak Hutchison tarafından 1887'de fark edilmiştir. Arsenik ile tedavi gören hastalarda özellikle cilt kanserlerinin meydana geldiği gözlenmiş ve bunun ardından arsenikle ilgili araştırmalar artmıştır. Arsenik karsinojenitesinin kesin moleküler mekanizması iyi anlaşılmamış olsa da, arsenikle karsinogenezin ilerlemesinin hücre içi sinyal iletimi, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonları ve anormal gen ifadesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³² Khairul ve arkadaşları¹³³ inorganik arsenik ve metillenmiş metabolitlerinin paradoksal etkilere, yani kanserojen ve antikanser etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, arseniğe uzun süreli maruz kalmanın, muhtemelen arsenik metabolizmasıyla ilişkili olan, insanda akciğer, cilt veya mesane kanseri riskini artırabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da arsenik neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda almayanlara göre istatistiki olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Bu durum artan oksidatif strese bağlı olabileceği gibi ilaç kullanımı ve kanser fizyolojisinden ötürü de gerçekleşmiş olabilir. K düzeyleri neoadjuvan tedavi almayan grupta daha yüksek seyretmiş olup, Fe ise

neoadjuvan KT sonrası grupta daha yüksek bulunmuştur. Ancak bunun istatistiki olarak anlamı yoktur. Bu durum demir homeostazı ile ilişkili olabilir.

Krom önemli bir endüstriyel ürün, çevre kirleticisi ve kanserojen bir metaldir. Kim ve arkadaşları¹³⁴ krom kaynaklı karsinogenez mekanizmalarını araştırmak için sıçan hepatoma hücrelerinde heksavalant kroma maruziyetten sonra incelenen mitogenle aktive olan protein (MAP) kinazlar ve ERK1/ERK2 incelenmiş. Heksavalant kromun bu enzimleri kalıcı aktive ettiği görülmüş. Bu nedenle kromun MAP kinaz aktivitesini düzenleme yeteneği sayesinde hücresel düzenleyici yolların uyarılmasını içeren krom kaynaklı karsinogenez mekanizmasını düşündürmüştür. Aynı zamanda hücre içinde, Cr (VI) hızla Cr(III)'e indirgenir, bu süreçte reaktif oksijen türleri (ROS) oluşur ve oluşan reaktif oksijen türleri DNA hasarına yol açabilir 48Krom düzeylerinin LVİ olmayan grupta anlamlı derecede yüksek bulunması [1.06 (-0.75-4.24) µg/g vs -0.40 (-5.17-0.93) µg/g, p=0.012], Kim ve arkadaşlarının çalışmasında gösterdikleri kromu koruyucu rolü desteklemektedir.

Kurşun konsantrasyonlarının LVİ olmayan grupta yüksek saptanması [0.59 vs -0.19 µg/g, p=0.030] istatistiki olarak anlamlı olup, Wang ve arkadaşlarının¹³⁵ çalışmasında kurşunun anormal DNA metilasyonlarını, histon modifikasyonlarını ve ncRNA'ları (kodlamayan RNA'lar) etkilemesi özellikleriyle bağlantılı olabilir. Özellikle nörolojik hastalıklarda önemi yüksek olan kurşunun bunu DNA metilasyon bozukluklarıyla yapması lenfovasküler invazyonun azalmasını destekleyebilir.

Arsenik ve demir düzeylerinin LVİ olmayan grupta daha yüksek seyretmesi (her ikisi için p=0.096), bu elementlerin invazyona sebep olup miktarsal azalmasının göstergesi olabilir. Demirin lenfovasküler invazyonu artırdığını düşünüldüğünde demir şelasyon tedavisi kanserle mücadelede önemli bir rol alabilir. Potasyum ve diğer elementlerin (Cd, Se, Co, Mn, Ni) LVİ ile anlamlı ilişkisi yoktur. (p>0,05)

Çalışmamızda eser elementlerin perinöral invazyonla ilişkisini kıyasladığımızda Krom (Cr) düzeylerinin PNİ olmayan grupta daha yüksek seyretme eğilimi [0,27 vs -0,47 µg/g, p=0.078], bu kromun koruyucu etki mekanizmasıyla ilgili olabilir. Nikel (Ni) konsantrasyonlarının PNİ olan grupta daha düşük seyretmesi [-2,15 vs 0 µg/g, p=0,128], Selenyum (Se) düzeylerindeki farklılık [-0,04 vs 0 µg/g, p=0,143], selenyum bağımlı enzimlerin azalmış aktiviteleriyle ilgili olabilir. Schwiezer ve arkadaşları (2024), selenyum düzeylerinin nöral mikroçevre üzerindeki etkilerini vurgulamışlardır.¹³⁶

Fe, Zn ve K' da perinöral invazyon ile düşüş görülse de istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktur. Bu element-element ilişkisinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer eser element ve metallerde de istatistiki anlamlı fark bulunmayıp literatürde yeterince bilgi yoktur.

Nawi ve arkadaşlarının¹³⁷ çalışmasına göre KRK hastalarında Ca, Cu, Mg, Mn, Se, Si ve Zn serum konsantrasyonları daha düşük bulunurken, Co ve S seviyeleri KRK hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Metastazlı hastalarda Cd, Cr, Cu, Mg, Mn, Pb ve Zn konsantrasyonları artmış, ancak Se'de artış görülmemiştir. Kolon doku örneklerinde, özellikle Cu, Se ve Zn'de çalışmalar arasında tutarsız seviyeler rapor edilmiştir. Ca seviyelerinde değişiklik bildirilmemiştir. Doku örneklerindeki eser elementlerin çoğu, Br ile karşılaştırıldığında Cr, Fe, K, Mg, P, Rb, S ve Si' nin daha yüksek konsantrasyonlarını göstermiştir.

Özellikle kurşun (Pb) konsantrasyonlarının metastaz olmayan grupta [0.09 (-1.05-20) µg/g], metastaz olan gruba [-0.19 (-4.35-0.36) µg/g] kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunması ve bu farkın istatistiksel anlamlılığa çok yakın düzeyde saptanması (p=0.055) dikkat çekicidir. Demir (Fe57) ve potasyum (K) seviyelerinde karakteristik bir dağılım gözlenmiştir. Demir için metastaz olmayan grupta pozitif medyan değer [17.41 (-2564.23-354.43) µg/g], metastaz olan grupta ise negatif medyan değer [-34.73 (-77.49-70.07) µg/g] saptanmıştır. Benzer şekilde potasyum seviyeleri metastaz olmayan grupta [118.94 (-577.10-2240) µg/g], metastaz olan grupta [-165.49 (-1163.31-305.38) µg/g] olarak bulunmuştur. Ganser ve arkadaşları¹³⁸ potasyum kanallarının tümör metastazındaki rolünü göstermiş ve düşük potasyum seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini belirtmiştir.

Çinko (Zn) konsantrasyonları her iki grupta da negatif medyan değerler göstermiştir [metastaz olmayan -2.38 (-978.88-207.07) µg/g; metastaz olan -5.68 (-734.32-74.06) µg/g]. Bakır (Cu) düzeyleri ise metastaz olmayan grupta [0.54 (-56.26-90.70) µg/g], metastaz olan gruba [0 (-16.05-4.27) µg/g] göre daha yüksek seyretmiştir. Literatürde Ho ve arkadaşlarının¹³⁹ prostat kanserinde çinkonun terminal oksidasyonun inhibisyonu, mitokondriyal apoptogenezisin indüklenmesi ve NF-kappaB aktivitesinin baskılanması üzerindeki etkileri ile ilgili çalışması mevcuttur. Çinko, özellikle p53 olmak üzere DNA onarım ve hasar tepki proteinlerini düzenleyerek normal prostat epitel hücrelerinde DNA bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynayabilir. Kadmiyum

(Cd111), kobalt (Co59), mangan (Mn55) ve nikel (Ni60) düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hiçbir eser element ve ağır metalin metastazla ilişkisinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen kantitatif değişiklikler literatürle uyumludur.

Niehoff ve arkadaşlarının ¹⁴⁰ayak tırnaklarından eser element ölçümüyle yaptığı çalışmaya göre bireysel metal modellerinde, kobalt hariç, hiçbir metalin BKİ ile güçlü bir şekilde ilişkili olmadığını bulduk. Karışım analizlerinde, tüm temel olmayan metallerde bir çeyreklik BKİ’de artış ile ilişkilendirildi ($\beta = 0,32$; %95CI: 0,00, 0,63 kg/m2), temel metaller ise daha düşük BKİ ile ilişkilendirildi ($\beta = -0,25$; %95CI: 0,58, 0,07 kg/m2). Buna göre ortalama olarak fazla kilolu olan bu kadın popülasyonunda, diğer sağlık göstergeleri ve metal maruziyetinin belirteçleri kontrol edildikten sonra, temel metaller biraz daha sağlıklı, daha düşük BKİ ile birlikte ilişkilendirilirken, temel olmayan metaller biraz daha yüksek, daha sağlıksız BKİ ile birlikte ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda kategorize edilen hastalarda kiloyla potasyumun azaldığı, Cu, Fe ve Zn’ nin arttığı fakat obezlik düzeyinde bu verilerin tutarlılık sağlamadığı görülmüştür. Ve hiçbir element için istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) Bu da literatürle uyumludur.

Eser elementlerin hücre düzeyinde etkilerini araştırırken birbirleriyle de agonist/antagonist ilişkisini değerlendirmek gerekmektedir. Çünkü bazı elementler birbirlerinin etkisini ve miktarını artırıp azaltabilmektedir. Bu da sonuçlarda farklılığa yol açabilmektedir.

Ağır metaller özellikle ROS üretimi yoluyla oksidatif stresi artırarak önemli enzim gruplarının fonksiyonlarını bloke etmekte, DNA’da hasara neden olmakta, gen ekspresyonunu değiştirmekte ve böylece kansere neden olmaktadır.

Ercal ve arkadaşları¹⁴¹ Demir, bakır ve krom gibi redoks-aktif metaller redoks döngüsüne girerken, kurşun, kadmiyum, cıva ve diğerleri gibi redoks-inaktif metaller, özellikle tiyol içeren antioksidanlar ve enzimler olmak üzere hücrelerin önemli antioksidanlarını tükettiğini, gerek redoks-aktif gerekse redoks-inaktif metaller, hidroksil radikali (HO·), süperoksit radikali (O₂·-) veya hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa neden olabildiğini vurgulamışlardır. Buda elementlerin birbirleriyle sıkı etkileşimleri olduğunu göstermektedir.

Salnikow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ¹⁴² Nikel(II), krom(VI) veya inorganik arseniğe (iAs) kronik maruziyetin, etkilenen bireylerde kanser insidansını

artırdığı düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kromat ve iAs maruziyetleri ile ilişkili karsinojenik risklerin daha önce düşünülenlerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulunmuştur ve bu durum, ortam ve içme suyu seviyelerini düzenleyen standartlarda önemli revizyonlara yol açmıştır. Cr (VI) ve iAs'nin genotoksik etkileri, birkaç reaktif ara madde ve yan ürün oluşturan hücre içi metabolik faaliyetlerden güçlü bir şekilde etkilenmektedir. Toksik metaller, insan kanserlerinin gelişimine katkıda bulunduğu bilinen stres-sinyal yollarını güçlü ve şaşırtıcı derecede seçici bir şekilde aktive edebilme yeteneğine sahiptir. Metale bağlı olarak, askorbatın (C vitamini) insan hücrelerindeki toksik yanıtların güçlü bir artırıcısı veya baskılayıcısı olarak işlev gördüğü bulunmuştur. Hem oksidatif hem de oksidatif olmayan (DNA katımları) mekanizmalar yoluyla genetik hasara ek olarak, metaller aynı zamanda DNA metilasyonunda ve histon modifikasyonlarında önemli değişikliklere neden olabilir, bu da gen bölgesinin epigenetik olarak susturulmasına veya yeniden aktivasyonuna yol açar. In vitro genotoksisite deneyleri ve son hayvan karsinogenesis çalışmaları, metallerin metal olmayan karsinojenlerle kombinasyon halinde ko-karsinojen olarak hareket edebileceği fikrini güçlü bir şekilde desteklemiştir. Metallerin ko-karsinojenik ve ko-mutajenik etkileri, muhtemelen DNA onarım süreçlerine müdahale etme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak, metal karsinogenezi, spesifik metal komplekslerinin oluşumunu, kromozomal hasarı ve genetik/epigenetik olarak değişime uğramış hücrelerin hayatta kalmasını ve genişlemesini destekleyen sinyal iletim yollarının aktivasyonunu gerektiriyor gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da nikel konsantrasyonları krom ile pozitif korelasyon gösterdi ($r=0.478$, $p=0.018$). Bu durum maruziyete bağlı görülen etkinin artmasına sebep olabilir denilebilir.

Malign dokuda arsenik (As75) ve kadmiyum (Cd111) arasında güçlü pozitif korelasyon ($r=0.609$, $p=0.002$) saptanmıştır. Arsenik ve kadmiyumun özellikle önemli birer kanserojen olduğunu göz önüne aldığımızda kadmiyumla sinerjist etki göstermesi kanser gelişim eğrisini daha üst basamaklara tırmandırıyor olabilir. Her iki elementin de karsinogenez sürecinde agonistik etkisi olduğunu, ortak maruziyet ile kanser riskinin çok daha fazla arttığını düşündürebilir.

Çalışmamızda malign dokularda en güçlü pozitif korelasyon krom (Cr52) ve kurşun (Pb208) arasında gözlenmiştir (malign: $r=0,688$, $p<0,001$; benign: $r=0,703$, $p<0,001$).

Bunun dışında kobalt (Co59) ile krom (Cr52) arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,636$ $p<0.001$) saptanmıştır. Aynı zamanda kobalt (Co59) düzeyleri nikel (Ni60) ile ($r=0.548$, $p=0,006$) ve selenyum (Se82) ile de anlamlı ilişki gösterdi ($r=0.472$, $p=0.020$). Bakır ile de krom ($r=0.451$, $p=0.027$) pozitif korelasyon gösterdi. Tüm bunlar krom ile ilgili toksisite ve onkogeneze saptanması halinde bu elementlere bağlı toksisite ve onkogenezinde göz önüne alınması gerektiği yönündedir. Literatürde çok örnek olmamasına rağmen Zhu ve arkadaşlarına göre²³ Cr selenyum negatif korelasyon gösteren elementler olup çalışmamızla bu bulgular uyumludur. Çalışmamızda negatif korelasyon mevcutken istatistiki anlam yoktur.

Theophanides ve arkadaşları¹⁴³, bakır-potasyum etkileşiminin membran transport sistemleri üzerindeki önemini vurgulayan sonuçlar bildirmişlerdir. Bulgulara göre krom ve bakır birçok elementle malign dokular üzerinde sinerjistik etki göstermişti. Krom ve bakırla ilişkili patolojilerde tedavi ve maruziyet açısından bu elementlere dikkat etmek, ilaç içeriklerinin detaylı ve hassas bir incelemeden geçmesi gerekebilir. Bakır, kurşun ($r=0,497$, $p=0,014$) ile de pozitif korelasyon gösterdi. Buna göre bakır ve kurşun birlikteliğinde önemli etki artışları görülebilir. Bu da element etkileşimleri ve toksisite açısından dikkatli olmak gerektiğini göstermektedir.

Demir (Fe57) ile kurşun (Pb208) arasında malign dokuda anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,518$, $p=0,009$) gösterirken ($r=0.518$, $p=0.009$), bakır ($r=0.471$, $p=0.020$) ve çinko ($r=0,425$, $p=0,038$) ile de anlamlı ilişki sergiledi. Wright ve arkadaşlarının 16 çalışmasında demir eksikliğinin kurşun zehirlenmesini artırması bulgularıyla ters bir yorum getirmektedir. Ayrıca Malign dokuda çinko (Zn66) ile demir (Fe57) arasında pozitif korelasyon ($r=0.425$, $p=0.038$) gözlenmiştir. Bu Ataman ve arkadaşlarının¹⁴⁴ çalışmasındaki demir çinko sinerjistik etkisiyle uyumludur. Çinko demir ilişkisi Olivares ve arkadaşlarının¹¹ çalışmasında da değerlendirilmiştir. Taşıyıcı enzimlerle yarışmacı davranışlarından demir ve çinkonun birbirinin etkisini azalttığı yönde bulgular mevcuttur.

Literatüre göre son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle selenyum gibi antioksidan özelliklere sahip elementlerin koruyucu etkilerini vurgulamaktadır. Ercal ve arkadaşlarının¹⁴¹ çalışmasına göre selenyumun kadmiyum toksisitesine karşı koruyucu etkisi mevcuttur ve antioksidanların ağır metallerin zararlı etkilerini azaltmada önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki selenyum ile kadmiyum

arasında saptanan negatif korelasyon ($r=-0.530$, $p=0.008$) bu bulguyu desteklemektedir. Bu da literatürle uyumludur. Literatürde selenyum birçok elementle antagonist ilişki içindedir. Bunların en önemlilerinden biri çinko ile olmaktadır.²² Aynı zamanda selenyum ve kobalt arasında da pozitif korelasyon ve istatistiki olarak anlam bulunmakta olup toksik bir element olan selenyumun kobalt maruziyetinde etki alanının ve şiddetinin artabileceği düşünülmektedir.

Eser element ve ağır metallerin konsantrasyonları malign dokularda fikir verebileceği gibi benign dokularda da önemlidir. Çünkü bu elementler doğal süreçte dokularda bulunken, hücresel yapılar değiştiğinde azalıp artabilir. Bununla birlikte çevresel faktörlerden ötürü konsantrasyonları değişebilen eser elementler birbirleriyle etkileşim halinde olabilir. Bizim çalışmamızda krom-kurşun ilişkisi ($r=0,703$, $p<0,001$) en güçlü pozitif korelasyonu göstermiştir. Bu bulgu, malign dokularda elde ettiğimiz bulgularla örtüşmekte ve bu iki elementin birbiriyle pozitif etkileşim gösterebileceğini düşündürmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının¹⁴⁵ yaptığı çalışmaya göre Se, Cd ve kombine Se ve Cd uygulamalarının tavuk böbreklerindeki eser elementleri önemli ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir. Se takviyesi Co, Mo ve Pb içeriklerini azaltıp Cr, Fe ve Se içeriklerini artırmıştır. Bunun yanında Se ayrıca Cr, Mn, Zn ve Se konsantrasyonlarını artırmış ama aksine Cd tarafından uyarılan Li ve Pb konsantrasyonlarını azaltmıştır. Bizim çalışmamızda Selenyum-kadmiyum arasında gözlenen negatif korelasyon ($r=-0,530$, $p=0,008$) özel bir öneme sahiptir. Bu da kadmiyumun olumsuz etkilerine karşı selenyumun koruyucu olabileceğini düşündürüp literatürle uyumludur. Alonso ve arkadaşlarının çalışmasında kadmiyumun kobalt ve çinkonun pozitif korelasyon gösterdiğine dair bulgular bizim çalışmamızda görülmemiştir.²²

Yine çalışmamızda Krom mangan ($r=0,536$, $p=0,07$) arasında pozitif korelasyon görülmüş ancak Ani ve arkadaşlarının²⁵ demir ile pozitif, Gupta ve arkadaşlarının²⁶ bakır ile negatif korelasyon gösterdiğine dair bulguları saptanmamıştır.

Kobalt elementinin krom ($r=0,661$, $p<0,001$) ve mangan ($r=0,648$, $p<0,001$) ile gösterdiği güçlü pozitif korelasyonlar dikkat çekicidir. Alonso ve arkadaşlarına²² göre kobalt karaciğerdeki esansiyel metallerin tümüyle orta düzeyde korelasyon gösterir. Kurşun kobalt ve manganla güçlü korelasyon gösterirken bizim çalışmamızda istatistiki anlamlılık yoktu.

Nikel, birçok elementle anlamlı korelasyonlar göstermiştir: krom ($r=0,557$, $p=0,005$), bakır ($r=0,448$, $p=0,028$) ve kobalt ($r=0,494$, $p=0,014$). Literatürde çok ayrıntılı bilgi olmamasına rağmen Nielsen ve arkadaşlarının ²⁴demir ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair bulgusu bizde görülmemiştir. Mangan- bakır korelasyonu ($r=0.490$, $p=0.015$) önemli bir metabolik ilişkiyi yansıtmaktadır. Park ve arkadaşları¹⁸ çalışmalarında mangan ve bakır arasındaki ters korelasyonu göstermiş olup bu bulgu bizim çalışmamızla uyuşmamaktadır.

Çalışmamızda hasta sayısı bakımından orta ölçekli olarak görülmesine rağmen daha fazla sayıda hasta ile daha hassas bulgular elde edilebilir. Bunun dışında hastanemizin geniş bir alanda yaşayan hasta popülasyonuna hitap etmesi, tüm bu hastaların çevresel ve mesleki maruziyetlerinin, beslenme şekillerinin farklı olması, özellikle komorbiditesi olan hastaların ilaç kullanım öykülerinin detaylandırılıp ilaç içeriklerinin net olarak belirlenememesi çalışmamızın limitasyonudur.

6. SONUÇLAR

Eser element ve ağır metaller canlı fizyolojisi için oldukça önemli bileşenlerdir. Bu çalışmamızda elementlerin diğer faktörler ve birbirleriyle olan etkileşimlerini ve buna bağlı olarak tümör davranışındaki rollerini göstermeye çalıştık. Her ne kadar merak uyandıran ve artan sayıda çalışmalar olsa da bu alandaki bilgi halen yetersiz görünmektedir. Özellikle dış etmen ve sonucu etkileyen faktörlerin çok olması, yöntemlerin standardizasyonun henüz belirlenememiş olması sonuçların birbirleriyle uyumsuz çıkmasına sebep olmaktadır. Ancak her şeye rağmen bu sonuçlar gelecekteki çalışmalara ışık tutmakta olup kusursuz çalışmaların ayak sesleri olarak literatüre katkı sunmaktadır. Çalışmamızda tümör ve benign hücrelerin element kaybını minimale indiren mikrodalga yakma yöntemi sonrası ICP-MS yöntemiyle incelenmesi nedeniyle hata payının çok düşük olduğunun düşünüyoruz. Bununla birlikte literatürde en çok çalışılan serum konsantrasyonlarının değil de doğrudan tümörlü ve sağlıklı dokularda inceleme yapmamız nedeniyle bu elementlerin tümörlü hücrelerde doğrudan etkilerini öngörebileceğimizi düşünüyoruz. Ayrıca beslenme ile doğrudan ilişkili olan bu elementleri GIS malignitelerinde kıyaslayarak beslenme ve ilaç sanayisinde yapılacak yeni çalışmalara ve güncellemelere, belki de ilaç kontrendikasyonlarındaki değişikliklere farklı bir bakış açısı oluşturacağımızı düşünüyoruz. Literatüre yeni katkı sağlayacağımız bu çalışma daha büyük ölçekli ve daha hassas çalışmalar içinde bir fikir hüviyetinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **122. GLOBOCAN 2020** Canser Statistics Database
2. **Von Czarnowski D, Denkhaus E, Lemke.** Determination of trace element distribution in cancerous and normal human tissues by total reflection X-ray fluorescence analysis. *Spectrochim. Acta Part B.* 1997;52: 1047-1052
3. **Magalhaes T, Carvalho MI Von Bohlen A, Becker M.** Study on trace elements behaviour in cancerous and healthy tissues of colon, breast and stomach: Total reflection X-ray fluorescence applications. *Spectrochimica Acta Part B.* **2010**; 65: 493-498
4. **Garg A, Singh V, Weginwar RG.** An elemental correlation study in cancerous and normal breast tissue with successive clinical stages by neutron activation analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* 1994;46: 185-201
5. The Relationship between Serum Trace Elements and Oxidative Stress of Patients with Different Types of Cancer **Yu-wei Yang, Chun-mei Dai, Xiao-hong Chen, and Jia-fu Feng** Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, China
6. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018:** GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. doi: 10.3322/caac.21609. PMID: 30207593.
7. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global Cancer Statistics **2020:** GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
8. **Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017 Apr;66(4):683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912. Epub **2016** Jan 27. PMID: 26818619.
9. **Forman D, Burley VJ.** Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* **2006**;20(4):633-649.
10. **Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ.** Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl.* **2012**;101:133-64. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4_6. PMID: 22945569; PMCID: PMC4144270.
11. **Olivares, M., Pizarro, F., & Ruz, M. (2007).** Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biological Trace Element Research*, 117(1), 7-14.
12. **Iyengar, V., Pullakhandam, R., & Nair, K. M. (2009).** Iron-zinc interaction during uptake in human intestinal Caco-2 cell line: Kinetic analyses and possible mechanism. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 46(4), 299-306.
13. **Plum LM, Rink L, Haase H.** The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health.* **2010**;7(4):1342-1365
14. **Sandstead, H. H. (1995).** Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 621S-624S.

15. **Avan A, Czlonkowska A, Gaskin S, Granzotto A, Sensi SL, Hoogenraad TU.** The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *Int J Mol Sci.* **2022** Aug 18;23(16):9316. doi: 10.3390/ijms23169316. PMID: 36012580; PMCID: PMC9409413.
16. **Bjørklund G, Dadar M, Pen JJ, et al.** Interactions between iron and manganese in neurotoxicity. *Biometals.* **2021**;32:575-593.
17. **Fujishiro H, Yano Y, Takada Y, et al.** Roles of ZIP8, ZIP14, and DMT1 in transport of cadmium and manganese in mouse kidney proximal tubule cells. *Metallomics.* **2020**;12:835-844.
18. **Park JH, Lee DW, Park KS, et al.** Serum trace metal levels in Alzheimer's disease and normal control groups. *Am J Case Rep.* **2019**;15:514-519.
19. **Nkpaa KW, Nkpaa BB, Amadi BA, Ogbolosingha AJ, Wopara I, Belonwu DC, Patrick-Iwuanyanwu KC, Nwaichi EO, Wegwu MO, Orisakwe OE.** Selenium abates manganese-induced striatal and hippocampal toxicity via abrogation of neurobehavioral deficits, biometal accumulation, oxidative stress, inflammation, and caspase-3 activation in rats. *Psychopharmacology (Berl).* **2022** Feb;239(2):399-412. doi: 10.1007/s00213-021-06010-7. Epub **2021** Oct 29. PMID: 34714396.
20. **Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Wright RJ, Hu H.** Association between iron deficiency and blood lead level in a longitudinal analysis of children followed in an urban primary care clinic. *J Pediatr.* **2003** Jan;142(1):9-14. doi: 10.1067/mpd.2003.mpd0344. PMID: 12520247..
21. **Lidsky TI, Schneider JS.** Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain.* **2003** Jan;126(Pt 1):5-19. doi: 10.1093/brain/awg014. PMID: 12477693.
22. **López Alonso M, Prieto Montaña F, Miranda M, Castillo C, Hernández J, Luis Benedito J.** Interactions between toxic (As, Cd, Hg and Pb) and nutritional essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Zn) elements in the tissues of cattle from NW Spain. *Biometals.* **2004** Aug;17(4):389-97. doi: 10.1023/b:biom.0000029434.89679.a2. PMID: 15259359.
23. **Shi L, Wang X, Duan Y, Li K, Ren Y.** Antagonistic effects of selenium on lead-induced oxidative stress and apoptosis of Leydig cells in sheep. *Theriogenology.* **2022** Jun;185:43-49. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.03.023. Epub **2022** Mar 25. PMID: 35367780.
24. **Nielsen FH.** Effect of form of iron on the interaction between nickel and iron in rats: growth and blood parameters. *J Nutr.* **1980** May;110(5):965-73. doi: 10.1093/jn/110.5.965. PMID: 7373441.
25. **Ani M, Moshtaghi AA.** The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. *Biol Trace Elem Res.* **1992** Jan-Mar;32:57-64. doi: 10.1007/BF02784588. PMID: 1375087.
26. **Gupta A, Lutsenko S.** Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem.* **2009** Sep;1(6):1125-42. doi: 10.4155/fmc.09.84. PMID: 20454597; PMCID: PMC2863355.
27. **Zhu Y, Chen P, Wan H, Wang Y, Hao P, Liu Y, Liu J.** Selenium-Chromium(VI) Interaction Regulates the Contents and Correlations of Trace Elements in Chicken Brain and Serum. *Biol Trace Elem Res.* **2018** Jan;181(1):154-163. doi: 10.1007/s12011-017-1038-7. Epub **2017** May 10. PMID: 28493199.
28. **Geraki K, Farquharson MJ, Bradley DA.** Concentrations of Fe,Cu and Zn in breast tissue;a synchrotron XRF study, *Phys. Med Biol* **2002**;47: 2327-2339
29. **Geraki K, Farquharson MJ, Bradley DA.** X-ray fluorescence and energy dispersive X-ray diffraction for the quantification of elemental concentrations in breast tissue, *Phys. Med. Biol* **2004**;49:99-100

30. **Przybylik-Mazurek E, Zagrodski P, Kuzniarz-Rymarz S, Hubalewska- Dydejczyk A.** Thyroid disorders- assessments of trace elements clinical and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res.* **2011** Jun; 141(1-3): 65-75
31. **Torti, S.V. & Torti, F.M. (2013).** Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature Reviews Cancer*, 13(5), 342-355.
32. **Manz, D.H., et al. (2016).** Iron and cancer: recent insights. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1368(1), 149-161.
33. **Denoyer, D., Masaldan, S., La Fontaine, S., & Cater, M. A. (2015).** Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics*, 7(11), 1459-1476.
34. **Gupte, A., & Mumper, R. J. (2009).** Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 35(1), 32-46.
35. **Santini, C., Pellei, M., Gandin, V., Porchia, M., Tisato, F., & Marzano, C. (2014).** Advances in copper complexes as anticancer agents. *Chemical Reviews*, 114(1), 815-862.
36. **Turski, M. L., & Thiele, D. J. (2009).** New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. *Journal of Biological Chemistry*, 284(2), 717-721.
37. **Cheng F, Peng G, Lu Y, Wang K, Ju Q, Ju Y, Ouyang M.** Relationship between copper and immunity: The potential role of copper in tumor immunity. *Front Oncol.* **2022** Nov 7;12:1019153. doi: 10.3389/fonc.2022.1019153. PMID: 36419894; PMCID: PMC9676660.
38. **Costello, L. C., & Franklin, R. B. (2017).** Zinc, Prostate Cancer, and the Concept of Zinc-Driven Malignancy. In *Zinc Signaling in Physiology and Pathogenesis* (pp. 201-222). Springer, Singapore.
39. **Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., & Schulin, R. (2013).** Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 18(2), 144-157.
40. **Kolenko, V., Teper, E., Kutikov, A., & Uzzo, R. (2013).** Zinc and zinc transporters in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Urology*, 10(4), 219-226.
41. **Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A., & Isumura, N. (2015).** The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiological Reviews*, 95(3), 749-784.
42. **Prasad, A. S. (2014).** Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 364-371.
43. **Ho, E. (2004).** Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(10), 572-578.
44. **Pisano, A., Santolla, M. F., De Francesco, E. M., De Marco, P., Rigidacciolo, D. C., Perri, M. G., ... & Maggiolini, M. (2017).** GPER, IGF-IR, and EGFR transduction signaling are involved in stimulatory effects of zinc in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts. *Molecular Carcinogenesis*, 56(2), 580-593.
45. **Iyer AS, Shaik MR, Raufman JP, Xie G.** The Roles of Zinc Finger Proteins in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 16;24(12):10249. doi: 10.3390/ijms241210249. PMID: 37373394; PMCID: PMC10299572.
46. **Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P.** Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):277-85. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.008. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25462582.

47. **Dayan AD, Paine AJ.** Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of the literature from 1985 to 2000. *Hum Exp Toxicol.* **2001**;20(9):439-451.
48. **Beaumont JJ, et al.** Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology.* **2008**;19(1):12-23.
49. **Steinbrenner H, et al.** Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* **2015**;6(1):73-82.
50. **Cai X, et al.** Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep.* **2016**;6:19213.
51. **Fernandes AP, Gandin V.** Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim Biophys Acta.* **2015**;1850(8):1642-1660.
52. **Nelson RL, Davis FG, Sutter E, Kikendall JW, Sobin LH, Milner JA, Bowen PE.** Serum selenium and colonic neoplastic risk. *Dis Colon Rectum.* **1995** Dec;38(12):1306-10. doi: 10.1007/BF02049157. PMID: 7497844.
53. **Jaworska K, et al.** A low selenium level is associated with lung and laryngeal cancers. *PLoS One.* **2013**;8(3):e59051.
54. **Goodman GE, Schaffer S, Bankson DD, Hughes MP, Omenn GS; Carotene and Retinol Efficacy Trial Co-Investigators.** Predictors of serum selenium in cigarette smokers and the lack of association with lung and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2001** Oct;10(10):1069-76. PMID: 11588133.
55. **Babaknejad N, et al.** The relationship between selenium levels and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* **2014**;159(1-3):1-7. [
56. **Muecke R, Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Adamietz IA; AKTE.** Selenium in Radiation Oncology-15 Years of Experiences in Germany. *Nutrients.* **2018** Apr 13;10(4):483. doi: 10.3390/nu10040483. PMID: 29652817; PMCID: PMC5946268.
57. **Hu YJ, et al.** The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* **1997**;56(3):331-341.
58. **Méplan C, Hesketh J.** Selenium and cancer: a story that should not be forgotten-insights from genomics. *Cancer Treat Res.* **2014**;159:145-166.
59. **MacFarquhar JK, et al.** Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med.* **2010**;170(3):256-261.
60. **Chen GC, Pang Z, Liu QF.** Magnesium intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Clin Nutr.* **2012**;66(11):1182-1186.
61. **Dibaba DT, et al.** Magnesium intake and incidence of pancreatic cancer: the VITamins and Lifestyle study. *Br J Cancer.* **2015**;113(11):1615-1621.
62. **Ko HJ, et al.** Dietary magnesium intake and risk of cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Cancer.* **2014**;66(6):915-923.
63. **Nielsen FH.** Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. *Nutr Rev.* **2010**;68(6):333-340.
64. **Castiglioni S, Maier JA.** Magnesium and cancer: a dangerous liason. *Magnes Res.* **2011**;24(3):S92-100.

65. **Tam M, Gómez S, González-Gross M, Marcos A.** Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr.* **2003**;57(10):1193-1197.
66. **Wolf FI, Trapani V.** Magnesium and its transporters in cancer: a novel paradigm in tumour development. *Clin Sci (Lond).* **2012** Oct;123(7):417-27. doi: 10.1042/CS20120086. PMID: 22671428.
67. **Skoog DA, West DM, Holler FJ, Crouch SR.** *Fundamentals of Analytical Chemistry.* 9th ed. Cengage Learning; **2013**.
68. **Butcher DJ, Sneddon J.** *A Practical Guide to Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry.* John Wiley & Sons; **1998**.
69. **Tsalev DL, Zaprianov ZK.** *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice.* 2nd ed. CRC Press; **1999**.
70. **Welz B, Vale MG, Borges DL, Heitmann U.** Progress in direct solid sampling analysis using line source and high-resolution continuum source electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* **2007** Dec;389(7-8):2085-95. doi: 10.1007/s00216-007-1555-x. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17786408.
71. **Hou X, Jones BT.** Inductively Coupled Plasma/Optical Emission Spectrometry. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Analytical Chemistry.* John Wiley & Sons; **2000**.
72. World Health Organization. Lead poisoning and health. Published **2019**. Accessed June 15, 2023.
73. **Bernhoft RA.** Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health.* **2012**;2012:460508.
74. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* **2011**;54(1):328-343.
75. **Brouwers EE, Huitema AD, Beijnen JH, Schellens JH.** Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *BMC Clin Pharmacol.* **2008**;8:7.
76. **Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M.** The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* **2012**;46(3):192-211.
77. **Ratnaike RN.** Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J.* **2003**;79(933):391-396.
78. **Resano M, Flórez MR, García-Ruiz E.** High-resolution continuum source atomic absorption spectrometry: A review of the state of the art, challenges and future trends. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc.* **2013**;88:85-97.
79. **Thomas R.** *Practical Guide to ICP-MS: A Tutorial for Beginners.* 3rd ed. CRC Press; **2013**.
80. **Montaser A, Golightly DW.** *Inductively Coupled Plasmas in Analytical Atomic Spectrometry.* 2nd ed. Wiley-VCH; **1992**.
81. **Todolí JL, Mermet JM.** Sample introduction systems for the analysis of liquid microsamples by ICP-AES and ICP-MS. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc.* **2006**;61(3):239-283.
82. **Niu H, Houk RS.** Fundamental aspects of ion extraction in inductively coupled plasma mass spectrometry. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc.* **1996**;51(8):779-815.
83. **Tanner SD, Baranov VI, Bandura DR.** Reaction cells and collision cells for ICP-MS: a tutorial review. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc.* **2002**;57(9):1361-1452.

84. **Becker JS.** Inorganic Mass Spectrometry: Principles and Applications. John Wiley & Sons; **2007**.
85. **May TW, Wiedmeyer RH.** A table of polyatomic interferences in ICP-MS. *At Spectrosc.* **1998**;19(5):150-155.
86. **Nelms SM.** Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Handbook. Blackwell Publishing; **2005**.
87. **Rodushkin I, Ödman F, Branth S.** Multielement analysis of whole blood by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Fresenius J Anal Chem.* **1999**;364(4):338-346.
88. **Becker JS.** Imaging of metals in biological tissue by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS): state of the art and future developments. *J Mass Spectrom.* **2013**;48(2):255-268.
89. **Ivanenko NB, et al.** Determination of trace elements in biological fluids. *J Anal Chem.* **2011**;66(9):784-799.
90. **Evans EH, Giglio JJ.** Interferences in inductively coupled plasma mass spectrometry. A review. *J Anal At Spectrom.* **1993**;8(1):1-18.
91. **Agatemor C, Beauchemin D.** Matrix effects in inductively coupled plasma mass spectrometry: A review. *Anal Chim Acta.* **2011**;706(1):66-83.
92. **Ammann AA.** Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP MS): a versatile tool. *J Mass Spectrom.* **2007**;42(4):419-427.
93. **Szpunar J.** Bio-inorganic speciation analysis by hyphenated techniques. *Analyst.* **2000**;125(5):963-988.
94. **Goullé JP, et al.** Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int.* **2005**;153(1):39-44.
95. **Brätter P, et al.** Speciation as an analytical aid in trace element research in infant nutrition. *Analyst.* **1998**;123(5):821-826.
96. **Esteban-Fernández D, et al.** Analytical methodologies for metallomics studies of antitumor Pt-containing drugs. *Metallomics.* **2010**;2(1):19-38.
97. **Laborda F, et al.** Detection, characterization and quantification of inorganic engineered nanomaterials: A review of techniques and methodological approaches for the analysis of complex samples. *Anal Chim Acta.* **2016**;904:10-32.
98. **Balcaen L, et al.** Accurate determination of ultra-trace levels of Ti in blood serum using ICP-MS/MS. *Anal Chim Acta.* **2014**;809:1-8.
99. **Montaño MD, et al.** Single particle ICP-MS: Advances toward routine analysis of nanomaterials. *Anal Bioanal Chem.* **2016**;408(19):5053-5074.
100. **Limbeck A, et al.** Recent advances in quantitative LA-ICP-MS analysis: challenges and solutions in the life sciences and environmental chemistry. *Anal Bioanal Chem.* **2015**;407(22):6593-6617.
101. **Hou X, Jones BT.** Inductively coupled plasma/optical emission spectrometry. In: *Encyclopedia of Analytical Chemistry.* John Wiley & Sons; **2000**.
102. **Mermet JM.** Fundamental principles of inductively coupled plasmas. In: *Inductively Coupled Plasma Spectrometry and its Applications.* Blackwell Publishing; **2007**:27-60.

- 103 **Olesik JW.** Fundamental research in ICP-OES and ICP-MS. *Anal Chem.* **1996**;68(15):469A-474A.
- 104 **Barnard TW, et al.** Solid-state detector for ICP-OES. *Anal Chem.* **1993**;65(9):1231-1239.
- 105 **Brenner IB, Zander AT.** Axially and radially viewed inductively coupled plasmas—a critical review. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc.* **2000**;55(8):1195-1240.
- 106 **Boss CB, Fredeen KJ.** Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry. Perkin Elmer; **1997**.
- 107 **Trevizan LC, et al.** Evaluation of alternative lines of boron for determination by ICP OES in pharmaceutical products. *J Pharm Biomed Anal.* **2007**;43(5):1615-1621.
- 108 **Jarvis KE, et al.** Handbook of Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. Blackie Academic & Professional; **1992**.
- 109 **Cornelis R, et al.** Handbook of Elemental Speciation II: Species in the Environment, Food, Medicine and Occupational Health. John Wiley & Sons; **2005**.
- 110 **Jenkins, R. (1999).** X-ray Fluorescence Spectrometry. Wiley.
- 111 **Beckhoff, B., Kanngießer, B., Langhoff, N., Wedell, R., & Wolff, H. (2006).** Handbook of Practical X-Ray Fluorescence Analysis. Springer.
- 112 **Brouwer, P. (2010).** Theory of XRF: Getting acquainted with the principles. PANalytical BV.
- 113 **Shackley, M. S. (2011).** X-ray fluorescence spectrometry (XRF) in geoarchaeology. Springer.
- 114 **Rousseau, R. M. (2006).** Corrections for matrix effects in X-ray fluorescence analysis—A tutorial. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 61(7), 759-777.
- 115 **Ancharov, A. I., Potts, P. J., & Nalini, H. (2008).** Micro-X-ray fluorescence analysis in geochemistry and archaeology. *X-Ray Spectrometry*, 37(4), 363-371.
- 116 **Glascock, M. D., & Neff, H. (2003).** Neutron activation analysis and provenance research in archaeology. *Measurement Science and Technology*, 14(9), 1516.
- 117 **Alfassi, Z. B. (Ed.). (1990).** Activation analysis (Vol. 1). CRC press.
- 118 **Greenberg, R. R., Bode, P., & De Nadai Fernandes, E. A. (2011).** Neutron activation analysis: a primary method of measurement. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 66(3-4), 193-241.
- 119 **Hamidatou, L., Slamene, H., Akhal, T., & Zouranen, B. (2013).** Concepts, instrumentation and techniques of neutron activation analysis. *Imaging and Radioanalytical Techniques in Interdisciplinary Research-Fundamentals and Cutting Edge Applications*, 141-178.
- 120 **Frontasyeva, M. V. (2011).** Neutron activation analysis in the life sciences. *Physics of Particles and Nuclei*, 42(2), 332-378.
- 121 **Bode, P. (2000).** Instrumental and organizational aspects of a neutron activation analysis laboratory. Delft University of Technology.
- 122 **Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023.** *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.

123. **Murphy N, Jenab M, Gunter MJ.** Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2023** Feb;20(2):100-116.
124. **Yang YX, Hennessy S, Lewis JD.** Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2005** Jun;3(6):587-94. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00152-7. PMID: 15952101..
125. **Zhang S, Liu H, Chuang GC, Henderson M, Zeldin DC, Wang DW.** Diabetic cardiomyopathy: from trace elements to oxidative stress regulation. *Antioxidants (Basel).* **2022** Dec 24;12(1):27.
126. **Yan J, Zhang H, Zhang M, Tian M, Nie G, Xie D, Zhu X, Li X.** The association between trace metals in both cancerous and non-cancerous tissues with the risk of liver and gastric cancer progression in northwest China. *J Pharm Biomed Anal.* **2024** May 15;242:116011. doi: 10.1016/j.jpba.2024.116011. Epub **2024** Feb 7. PMID: 38359492.
127. **Sohrabi M, Nikkhah M, Sohrabi M, Rezaee Farimani A, Mirasgari Shahi M, Ziaie H, Shirmardi S, Kohi Z, Salehpour D, Safarnezhad Tameshkel F, Hajibaba M, Zamani F, Ajdarkosh H, Sohrabi M, Gholami A.** Evaluating tissue levels of the eight trace elements and heavy metals among esophagus and gastric cancer patients: A comparison between cancerous and non-cancerous tissues. *J Trace Elem Med Biol.* **2021** Dec;68:126761. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126761. Epub **2021** May 4. PMID: 34139544.
128. **Sohrabi M, Gholami A, Azar MH, Yaghoobi M, Shahi MM, Shirmardi S, Nikkhah M, Kohi Z, Salehpour D, Khoonsari MR, Hemmasi G, Zamani F, Sohrabi M, Ajdarkosh H.** Trace Element and Heavy Metal Levels in Colorectal Cancer: Comparison Between Cancerous and Non-cancerous Tissues. *Biol Trace Elem Res.* **2018** May;183(1):1-8. doi: 10.1007/s12011-017-1099-7. Epub **2017** Aug 9. PMID: 28795369.
129. **Kohzadi S, Sheikhesmaili F, Rahehagh R, Parhizkar B, Ghaderi E, Loqmani H, Shahmoradi B, Mohammadi E, Maleki A.** Evaluation of trace element concentration in cancerous and non-cancerous tissues of human stomach. *Chemosphere.* **2017** Oct;184:747-752. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.06.071. Epub **2017** Jun 17. PMID: 28641226.
130. **Yaman M, Kaya G, Yekeler H.** Distribution of trace metal concentrations in paired cancerous and non-cancerous human stomach tissues. *World J Gastroenterol.* **2007** Jan 28;13(4):612-8. doi: 10.3748/wjg.v13.i4.612. PMID: 17278230; PMCID: PMC4065986.
131. **Zhang H, Yan J, Nie G, Li X.** Association between Heavy Metals and Trace Elements in Cancerous and Non-cancerous Tissues with the Risk of Colorectal Cancer Progression in Northwest China. *Biol Trace Elem Res.* **2024** Nov;202(11):4932-4944. doi: 10.1007/s12011-024-04077-9. Epub **2024** Feb 20. PMID: 38379000.
132. **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M.** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* **2006**;160:1–40. doi:
133. **Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H.** Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget.* **2017** Apr 4;8(14):23905-23926. doi: 10.18632/oncotarget.14733. PMID: 28108741; PMCID: PMC5410354.
134. **Kim G, Yurkow EJ.** Chromium induces a persistent activation of mitogen-activated protein kinases by a redox-sensitive mechanism in H4 rat hepatoma cells. *Cancer Res.* **1996** May 1;56(9):2045-51. PMID: 8616849.
135. **Wang T, Zhang J, Xu Y.** Epigenetic Basis of Lead-Induced Neurological Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* **2020** Jul 7;17(13):4878. doi: 10.3390/ijerph17134878. PMID: 32645824; PMCID: PMC7370007.

136. **Schweizer U, Bräuer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaskan NE.** Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Res Brain Res Rev.* **2004** Jul;45(3):164-78. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.03.004. PMID: 15210302.
137. **Nawi AM, Chin SF, Azhar Shah S, Jamal R.** Tissue and Serum Trace Elements Concentration among Colorectal Patients: A Systematic Review of Case-Control Studies. *Iran J Public Health.* **2019** Apr;48(4):632-643. PMID: 31110973; PMCID: PMC6500526.
138. **Ganser K, Klumpp L, Bischof H, Lukowski R, Eckert F, Huber SM.** Potassium Channels in Cancer. *Handb Exp Pharmacol.* **2021**;267:253-275. doi: 10.1007/164_2021_465. PMID: 33864122.
139. **Ho E, Song Y.** Zinc and prostatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2009** Nov;12(6):640-5. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833106ee. PMID: 19684515; PMCID: PMC4142760.
140. **Niehoff NM, Keil AP, O'Brien KM, Jackson BP, Karagas MR, Weinberg CR, White AJ.** Metals and trace elements in relation to body mass index in a prospective study of US women. *Environ Res.* **2020** May;184:109396. doi: 10.1016/j.envres.2020.109396. Epub **2020** Mar 16. PMID: 32209500; PMCID: PMC7153007.
141. **Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N.** Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem.* **2001**
142. **Salnikow K, Zhitkovich A.** Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* **2008** Jan;21(1):28-44. doi: 10.1021/tx700198a. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17970581; PMCID: PMC2602826.
143. **Theophanides T, et al.** Copper-potassium interactions in biological systems. *J Inorg Biochem.* **2019**;191:94-102. Dec;1(6):529-39. doi: 10.2174/1568026013394831. PMID: 11895129.
144. **Ataman, P., Önal, Z. E., Sağ, Ç., Akıcı, N., Gürbüz, T., & Nuhoglu, Ç. (2017).** Evaluation of Serum Zinc Levels in Children with Iron Deficiency Anemia. *Haydarpasa Numune Med J*, 57(2), 89-94. <https://doi.org/10.14744/hnhj.2017.10820>.
145. **Zhang R, Wang Y, Wang C, Zhao P, Liu H, Li J, Bao J.** Ameliorative Effects of Dietary Selenium Against Cadmium Toxicity Is Related to Changes in Trace Elements in Chicken Kidneys. *Biol Trace Elem Res.* **2017** Apr;176(2):391-400. doi: 10.1007/s12011-016-0825-x. Epub **2016** Aug 26. PMID: 27561294.