

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA
HASTALARINDA L-MYC GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KIVANÇ BEKTAŞ

**DANIŞMAN
PROF.DR.MERAL ÜNÜR**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI/ AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI
BİLİM DALI**

İSTANBUL-2006

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek lisans / Doktora. Tezi olarak kabul edilmiştir.

/ /

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (x)
Anabilim Dalı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Kıvanç Bektaş
Tez Başlığı: Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma Hastalarında L-myc Gen Polimorfizminin Araştırılması

Sınav Yeri : İstanbul
Sınav Tarihi : 31.1.2006

Tez Sınav Jürisi

- 1.Prof.Dr.Meral Ünür, İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı/Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı. (Tez Danışmanı)
- 2.Prof.Dr.Turgay İşbir, İstanbul Üniv.,Deneysel Tıp Araştırma Enst., Moleküler Tıp ABD. (Tez İzleme Komisyonu Üyesi)
- 3.Prof.Dr.Osman Zeki Gümrü, İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Anabilim Dalı / Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Bilim Dalı.
- 4.Prof.Dr. Hakkı Tanyeri, İstanbul Üniv., Dişhekimliği Fak., Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı/Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı.
- 5.Prof.Dr.Kamil Göker, Marmara Üniv., Dişhekimliği Fak.,Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve CerrahisiABD.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Kıvanç Bektaş

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında, engin bilgi ve deneyimi ile bana her zaman destek olan danışman hocam sayın Prof.Dr. Meral Ünür'e,

Çalışmanın her aşamasında yanımda olup, yol gösterici olan İ.Ü. Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Turgay İsbir'e ve başta Doç.Dr. İlhan Yaylım olmak üzere emeğini esirgemeyen tüm öğretim üyeleri ve asistanlarına,

Tezimde çalışma grubumu oluşturmakta verdikleri destek ve nedeniyle İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Ahmet Karadeniz'e, sayın Prof.Dr. Musa Altun'a ve Doç.Dr.Rasim Meral'e, İ.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Nermin Başerler'e, sayın Doç.Dr. Yusufhan Süoğlu'na ve her zaman desteğini gördüğüm sayın Doç.Dr.Günter Hafız'a, İ.Ü. Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Sina Nur Kesim ve sayın Prof.Dr.Orhan Çizmeci'ye ve ilgili bölümlerde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Yetişmemdeki katkıları nedeniyle Anabilim dalımızın başkanı sayın Prof.Dr.Hakkı Tanyeri'ye ve sayın Doç.Dr.Gülsüm Ak'a,

Varlığım kadar bugünlerimi de borçlu olduğum sevgili anneme ve her zaman yanımda olup destek veren sevgili eşime,

Gönülden sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-146/06032003 nolu proje olarak desteklemiştir.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	73
4. BULGULAR.....	81
5. TARTIŞMA	105
KAYNAKLAR	124
FORMLAR	156
ETİK KURUL KARARI	158
ÖZGEÇMİŞ	159

TABLOLAR LİSTESİ

- Tablo 2.1: Benign ve malign tümörlerin karşılaştırması
- Tablo 2.2: Oral Kanserlerin Sınıflandırılması
- Tablo 2.3: Tütüne bağlı kanserlerde etki eden spesifik tütün karsinojenleri
- Tablo 2.4: Oral kavite ve dudak karsinomlarında TNM sınıflaması ve evreleme
- Tablo 2.5 Günümüzde tanımlanmış memeli myc genleri
- Tablo 4.6. Gruplara ait yaş ortalamaları
- Tablo 4.7. Cinsiyete göre kontrol, lökoplakili ve OSHK grupları
- Tablo 4.8. OSHK hastalarının tümör lokalizasyonlarına ve yaşa göre dağılımı
- Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanımları
- Tablo 4.10. Yaş gruplarına göre OSHK hastalarının sigara içme süre ve adetleri
- Tablo 4.11. Cinsiyete göre OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanımları
- Tablo 4.12. OSHK, lökoplaki ve kontrol gruplarının L-myc genotipleri
- Tablo 4.13. S ve L allellerini taşıma açısından OSHK, lökoplaki ve kontrol grupları
- Tablo 4.14. OSHK hastalarında cinsiyete göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.15. OSHK hastalarında cinsiyete göre S ve L allelleri
- Tablo 4.16. Kontrol grubunda cinsiyete göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.17. Kontrol grubunda cinsiyete göre S ve L allelleri
- Tablo 4.18. OSHK hastalarının yaş gruplarına göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.19. OSHK hastalarında yaş gruplarına göre S ve L allelleri
- Tablo 4.20. Kontrol grubunun yaş gruplarına göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.21. Kontrol grubunun yaş gruplarına göre S ve L allelleri
- Tablo 4.22. OSHK hasta grubunda tümör büyüklüğüne göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.23. OSHK hastalarında tümör büyüklüğüne göre S ve L allelleri
- Tablo 4.24. OSHK hasta grubunda nod metastazına göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.25. OSHK hasta grubunda nod metastazına göre S ve L allelleri
- Tablo 4.26. OSHK hasta grubunda evrelere göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.27. OSHK hasta grubunda evrelere göre S ve L allelleri
- Tablo 4.28. OSHK hasta grubunun rekürrens varlığına göre L-myc genotipleri
- Tablo 4.29. OSHK hasta grubunun tümör rekürrensine göre S ve L allelleri
- Tablo 4.30. Cinsiyet ile tümör rekürrensine karşılaştırılması

Tablo 4.31. OSHK hasta grubunda alkol kullanımı ile nod metastazı ve tümör büyüklüğü ilişkisi

Tablo 4.32. OSHK hasta grubunda sigara kullanma alışkanlığı ile nod metastazı ve tümör büyüklüğü arası ilişki

Tablo 4.33. OSHK hasta grubunun ailede kanser hikayesine göre L-myc genotipleri

Tablo 4.34. OSHK hasta grubunun ailede kanser hikayesine göre S ve L allelleri

Tablo 4.35. Ailede kanser öyküsüne göre rekürrens, alkol ve sigara alışkanlıkları

Tablo 4.36. OSHK hastalarının tümör differensiasyonuna göre L-myc genotipleri

Tablo 4.37. OSHK hasta grubunun tümör differensiasyonuna göre S ve L allelleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Oral kanserlerin tiplerine göre dağılımını gösteren grafik

Şekil 2.2: İntraoral bölgede en sık karsinom görülen alanlar

Şekil 2.3 Normal epitelden invaziv karsinoma değişim adımları

Şekil 2.4 : Bukkal mukazada kommissurada yerleşmiş bir homojen lökoplaki

Şekil 2.5 : Palatinal mukozada yerleşmiş homojen olmayan bir lökoplaki

Şekil 2.6: Dil karsinomu

Şekil 2.7: Dil karsinomu

Şekil 2.8: Sert damak karsinomu

Şekil 2.9: Dudak karsinomu

Şekil 2.10: Tümörün hücrel olarak ilerleyişi

Şekil 2.11. İnsan L-myc geninin kısmi bir restriksiyon haritası (İ: intron, E: EcoRI, B: Bam H1, P:Pvu II, H:Hind III pA:Poly A)

Şekil 4.12: L myc genotiplerinin gösterilmesi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

OSHK:	Oral skuamöz hücreli karsinom
HIV:	Human immunodeficiency virus
AIDS:	Acquired immunodeficiency syndrome
EBV:	Epstein Barr virüs
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
PAH:	Polisiklik hidrokarbonlar
NNK:	4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon
NNN:	<i>N</i> -nitrozonornikotin
NNAL:	<i>N</i> - nitrozodietilamin
HSV:	Herpes simpleks virüs
ADH:	Alkol dehidrogenaz
HPV:	Human papilloma virüs
OSF:	Oral submuköz fibrozis
PCR:	polimeraz zincir reaksiyonu
TSG:	Tümör baskılayıcı gen
DNA:	Deoksiribonükleik asit

ÖZET

Bektaş K. Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma Hastalarında L-Myc Gen Polimorfizminin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2006.

Oral kanser pek çok ilişkili genin etkileşiminden ve gen çevre ilişkisinden kaynaklandığı düşünülen kompleks bir hastalıktır. Bu çalışmamızda oral kanser hastalarında şüpheli bir onkogen olan L-myc'in polimorfizmi incelenmiştir. Bilinen onkogenlerin restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve kanser gelişimine yatkınlık yarattığı bilinmektedir. L-myc geni kansere yatkınlık kadar metastaz, prognoz ve azalan sağkalım ile ilişkilendirilen potansiyel moleküler bir belirteçtir. Çalışmadaki amacımız L-myc S alleli ile oral kanser ve hastalığa yatkınlık arasında bir ilişki olup olmadığını göstermektir. 80 oral kanserli, 6 lökoplakili ve bu gruplarla karşılaştırılan 60 sağlıklı kontrolde L-myc gen polimorfizmi dağılımı polimeraz zincir reaksiyonu bazlı RFLP ile incelendi. Oral kanserde, lökoplakide ve kontrol grubunda L ve S allellerinin sıklıkları sırasıyla 0,58 ve 0,43, 0,50 ve 0,50, 0,59 ve 0,41 olarak tespit edildi. Gruplar arası anlamlı bir fark görülmedi. S alleli sıklığı gerek oral kanserli gerekse kontrol grubundaki sağlıklı kadın hastalarda artmış olarak bulundu. Oral kanser hastalarının ailede kanser hikayesi olanlarında L-myc S alleli taşıma riski OR:1,74 (%95 CI 0,88-3,45) olarak hesaplandı. Aynı zamanda 2 yıl ve daha uzun zamandır takip edilen oral kanser hastalarımızda tümör rekürrensi görülenlerde L-myc S alleli taşıma riski 3,12 kat (%95 CI 0,32-30,79) artmış olarak bulundu. Tümör boyutu, nod metastazı ve kanserin evresi ile L-myc geni S alleli taşıma arası bir ilgi görülmedi.

Sonuçlarımız L-myc polimorfizminin Türkiye'deki oral kanserlerin gösterilmesinde iyi bir belirteç olmadığını, bununla birlikte bireylerde tümör rekürrensi olasılığının ve ailesinde kanser olan bireyleri tanımlamak için kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : L-myc Proto-Onkogen, Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi, Oral Kanser, Kanser Şüphesi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından T-146/06032003 no'lu proje olarak desteklemiştir.

ABSTRACT

Bektaş K. Research of L-myc polymorphism on oral squamous carcinoma patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery and Medicine. Doctorate Thesis. İstanbul. 2006.

Oral cancer is a complex disease likely resulting from polymorphisms of multiple interacting genes and gene-environment interactions. We performed this work in order to analyze the polymorphism of a susceptible oncogene, L-myc in oral cancers. Association between restriction fragment length polymorphism (RFLP) of known oncogenes and a predisposition to develop cancer have been postulated. L-myc gene is a potential molecular marker associated with cancer susceptibility as well as metastasis, prognosis and adverse survival. Our aim was to test the hypothesis that there was an association between L-myc S allele in oral cancer and predisposition to the disease. The distribution of l-myc polymorphism in 80 patient with oral cancer and 6 patients with leukoplakia was determined by polymerase chain reaction based RFLP and compared with that of 60 healthy control subjects. The allele frequencies L and S in oral cancer patients were 0,58 and 0,43, in leukoplakia were 0,50 and 0,50, respectively and those in normal individuals were 0,59 and 0,41, respectively. There was no significant difference between groups. The frequency of S allele was significantly higher among female oral cancer patients as well as in control group female individuals. And oral cancer patients with family history of cancer tend to have a higher risk of having L-myc S allele OR:1,74 (%95 CI 0,88-3,45). Also tumor recurrence, in patients having more than 2 year follow-up was higher among L-myc S allele individuals OR:3,12 (%95 CI 0,32-30,79). No correlation was observed between tumor size, nodal metastasis and grad of oral cancer and the presence of L-myc S allele.

Our results suggest that L-myc polymorphism is not a significant marker to assess susceptibility to oral cancer in Turkey but may be useful for identifying patient's susceptibility to tumor recurrence and individuals having family history of cancer.

Key Words: L-myc Proto-Oncogenes, Restriction Fragment Length Polymorphism, Oral Cancer, Cancer susceptibility

This study was supported by The Research Support Unit of İstanbul University as the project no T-146/06032003.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral skuamöz hücreli kanserler tüm dünyada görülen kanserlerin yalnızca %2-3 kadarını oluştursa da, tedavilerinde elde edilen başarıda ve sağ kalım sürelerinde son 20 yılda anlamlı bir gelişme görülmemektedir. Bunun yanında oral kanserlerin, Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında ‘önlenebilir kanserler’ grubunda yer aldığı da bilinmektedir. Bunun sebebi, tanımlanan risk faktörlerinin en önemlileri olan tütün ve alkol kullanımının engellenebilir olmasıdır. Ancak ülkelerin tütün ve alkol kullanımını önleme konusundaki sağlık politikaları, özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, henüz istenen başarıya erişememiştir. Bu nedenle hastalığın başlangıç ve ilerleme aşamalarındaki tüm faktörler araştırmacılar tarafından dikkatle incelenmektedir. Genetik biliminin ilerlemesine paralel olarak pek çok hastalıkta olduğu gibi oral kanserler konusunda da moleküler düzeyde yapılan çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Çalışmamızda, oral skuamöz hücreli karsinom ve prekanseröz lezyona sahip hastalarda, yapılan pek çok araştırma ile akciğer, özofagus, mide kanserlerinde tümörün başlangıç ve ilerleme safhalarında çeşitli olaylarda rolü olduğu gösterilen myc gen ailesine ait L-myc geninin polimorfizmi araştırılmıştır.

CKII enzimi kendi kendini fosforile eden bir enzim olup 100’ den fazla substratı bulunmaktadır. CKII’nin substratlarından olan myc onkoproteini (pmyc), c-myc (hücrel myc geni) onkogeninin bir ürünü olup miktarı pek çok kanser türünde artmaktadır. C-myc geninin amplifikasyonu sonucu p62 proteininin aşırı üretiminin, özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde amplifiye olduğu belirlenmiştir.

Myc geninin c-myc, v-myc, N-myc, L-myc, P-myc, R-myc ve B-myc gibi farklı genomları bulunmuştur. Herbir genomun amplifikasyonu, kanser türlerine göre değişmektedir. C-myc, N-myc ve L-myc’den oluşan myc ailesi onkogenlerinin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, küçük hücreli akciğer kanserinde sıklıkla rastlanmasına karşılık küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde yaygın değildir. C-myc aktivasyonunun yaygın mekanizması, aşırı ekspresyonla sonuçlanan gen amplifikasyonudur. N-myc geni ilk kez, c-myc geninin 2. ekzonu ile homoloji göstermesi ile saptanmıştır. Bu gen nöroblastoma, retinoblastoma ve küçük hücreli

akciğer kanserinden türevlenmiş tümör ya da hücre soylarında amplifiye olmakta veya eksprese edilmektedir. Ayrıca, hem c-myc hem de n-myc genlerinin küçük bir bölgesi ile homoloji gösteren, küçük hücreli akciğer kanseri DNA'sından klonlanan üçüncü bir myc ilişkili gen tarif edilmiştir. L-myc adı verilen ve gen haritalama çalışmaları ile insan 1p 34 kromozomunda yer alan bu genin, insan tümörlerinde sitogenetik anormallikle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kanser hastaları, L-myc için 2 allel tarafından tanımlanan polimorfik paterne göre 3 genetik tipe sınıflandırılabilirler. Restriction Fragment Length Polimorphism (RFLP) analizi ile L-myc onkogeninin S allelinin kansere yatkınlıkla ilişkili olabileceği düşünülmekte olup, halen tümör safhası, metastaz durumları ve hastalığın prognozu ile ilgisi açıklığa kavuşmamıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, birçok kanser türünde myc geninin amplifiye olmasının saptanmasına karşın, genin genomik işleyişi nasıl kontrol ettiği anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar da, L-myc geninin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri vakalarında metastatik potansiyel için bir belirleyici olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, akciğer kanserlerinde temel olan ilk bulgulara karşılık L-myc polimorfizminin, önceden teşhiste ve 1p34 bölgesiyle ilgili insan tümörlerinde sitogenetik değişikliklerin analizinde geniş çapta uygulanabilir bir genetik marker olabileceği düşünülmektedir.

Amacımız, sağlıklı, prekanseröz lezyon ve oral skuamöz hücreli karsinom tanısı konmuş olguları inceleyerek L-myc gen polimorfizmi ile, hastalığa yatkınlık, etyolojik faktörler, prognoz ve metastatik durum arasında bir ilişkinin var olup olmadığının ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser

Bilinen en eski kanser tanımlaması eski Mısırlılar tarafından yaklaşık M.Ö. 1600 yıllarında yapılmıştır. Bulunan papirüslerde 8 adet göğüs kanseri olgusunun ‘ateş delgisi’ (fire drill) olarak adlandırdıkları enstrümanla yapılan koterizasyon tedavileri anlatılmaktadır. Yazının sonunda hastalığın tedavisinin olmadığı belirtilmiştir (51).

Kanseri terim olarak ilk defa kullanan kişi ise ünlü Yunanlı doktor Hipokrat’tır (M.Ö. 460-370). Kanserin parmaksı yayılma uzantıları yengeç imgesini çağrıştırdığı için hastalığa Yunanca yengeç anlamına gelen ‘carcinus’ demiştir (75).

‘Neoplazi’ nin sözcük anlamı ‘yeni büyüme’dir. Normal dokuyu aşan ve onunla koordine olmayan, değişime yol açan uyarı durduktan sonra bile aynı şekilde aşırı büyümeye devam eden anormal doku kütlesi olarak tanımlanır. Esas olarak bütün neoplazmların kökeni, normal büyüme kontrollerine verilen cevabın kaybıdır (130).

Genel tıp kullanımında neoplazm sıklıkla tümör olarak ve tümör konusu da onkoloji olarak anılır. Aslında tümör dokuda ödem, kanama ve diğer nedenlerle oluşan şişlik anlamındadır. Günümüzde ise tümör terimi neredeyse sadece vücutta ve yüzeyinde şişliğe yol açan neoplastik kitleleri tanımlamak için kullanılır; neoplastik olmayan lezyonlar için kullanılmaz. Onkolojide neoplazmların benign ve malign kategorilere ayrılması çok önemlidir. Bu sınıflandırma neoplazmin potansiyel klinik davranışının değerlendirilmesine dayanır.

Bir tümör mikroskobik ve makroskobik özellikleri ile nispeten sessiz kabul edildiğinde, yani lokalize kalacağı, diğer bölgelere yayılmayacağı ve bu nedenle lokal cerrahi çıkarılma ile hastanın sağ kalacağı düşünülürse, ‘benign’ olduğu söylenir.

Malign tümörler ise, topluca kanser olarak adlandırılır. Kanser Latince yengeç kelimesinden gelir-vücudun herhangi bir parçasına yengeç gibi inatçı bir şekilde

tutunur. Malign olarak değerdendirilen neoplazm, komşu dokulara yayılan, onları harap eden ve uzak bölgelere yayılarak (metastaz) ölüme yol açan lezyondur.

Benign ve malign tümörler diferansiasyon, büyüme hızı, lokal invazyon ve metastaz yapma gibi özellikleri ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu farklılıklar tablo 2.1’de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (130).

Tablo 2.1: Benign ve malign tümörlerin karşılaştırması (130).

Karakteristik	Benign	Malign
Diferansiasyon/anaplazi	İyi diferansiye; yapı orijin doku için tipik olabilir	Anaplazi ve diferansiasyonda kayıp, yapı sıklıkla atipik
Büyüme hızı	Genellikle ilerleyici ve yavaş; durabilir veya gerileyebilir; mitoz seyrek ve normal	Kararsızdır ve yavaştan hızlıya doğru değişebilir; mitoz çok sayıda ve anormal
Lokal invazyon	Genellikle yapışık ve itici, çevre normal dokuları invaze ve infiltre etmeyen iyi sınırlı kitle	Çevre normal dokulara lokal olarak invaziv ve infiltre, bazen yapışık ve itici görülebilir
Metastaz	Yoktur	Sıklıkla vardır; daha büyük ve daha az diferansiye tümör daha sık metastaz yapar

ORAL KANSERLER

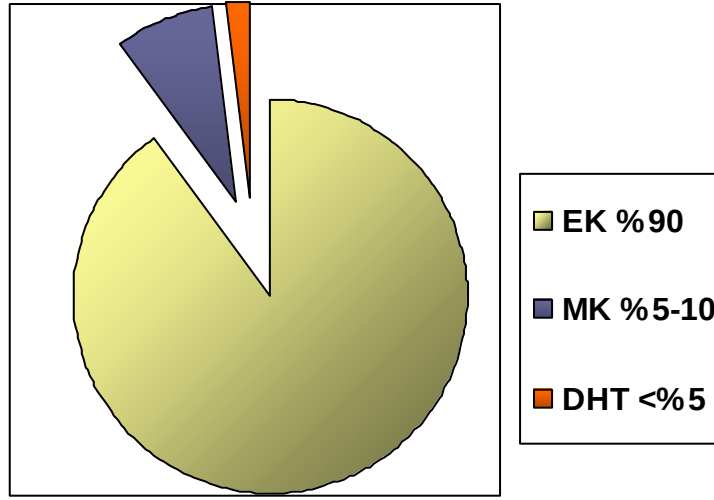
Oral Kavite (Ağız Boşluğu)

Latince ‘cavum oris’ olarak adlandırılan ağız boşluğu önde dudaklar, yanda yanaklar tarafından sınırlı olup önde ağız deliği ile dışarı açılır. Arkada yumuşak damak, aşağıda yutak darlığı ile sınırlanır. Ağız boşluğunun tavanını sert damak oluştururken alt duvarını da ağız tabanı yapar ve üzerine de dil oturur. Bu şekilde sınırlanan ağız boşluğu, alveol ve diş arkları ile biri önde; ağız vestibülü, diğeri arkada; asıl ağız boşluğu olmak üzere iki kısımdan oluşur (63).

Oral kanserler tanımlanırken de anlatılmak istenen anatomik alan dudaklar, yanak mukozası, ağız tabanı, gingiva, sert damak, yumuşak damak, retromolar üçgen ve dilin ön 2/3’lük mobil kısmıdır (9). Kimi yazarlar yumuşak damağı bölgeye dahil etmezler (117) .

Oral Kanserlerin Sınıflandırılması

En sık görülen oral kanser epidermoid karsinomlardır. Bu karsinomlar veya varyasyonları tüm oral kanserlerin yaklaşık %90’ını oluşturur. % 5-10’unu minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinoma, adenokistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma) ve geri kalan kısmını ise yumuşak doku sarkomları, malign melanoma, Hodgkin dışı lenfomalar ve diğeri habis tümörler oluşturur. (26,117, 172).



Şekil 2.1. Oral kanserlerin tiplerine göre dağılımını gösteren grafik

EK: Epidermoid karsinom

MK: Minör tükürük bezi karsinomları

DHT: Diğer habis tümörler

Epidermoid Karsinomlar

Skvamöz hücreli karsinom tipik bir epidermoid karsinom olmakla birlikte bu gruba oral kavitede görülen verrüköz karsinom, asinik hücreli karsinom, bazaloid karsinom, adenoskuamöz hücreli karsinom ve bazoskuamöz hücreli karsinom da dahildir (172).

Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinom lezyonları tipik olarak ekzofitik, karnabahar şekilli kitleler olarak görülür ve genellikle lökoplaki lezyonları ile ilişkilidirler (25) . Verrüköz karsinomların enfiye kullanımı ve tütün çiğnenmesi ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (17).

Bu kanserin önemi yavaş büyüyen ve genellikle yüzeysel büyüme gösteren bir tümör olmasıdır. Sıklıkla bukkal mukoza ve gingiva görülür (9). Histolojik olarak tümör selim görünüşlü ve kalınlaşmış epitel ve büllöz rete pegler ve parakeratinle dolu yarıklar içerir (172). Tümör infiltrasyondan çok lateral ekspansiyon şeklinde büyüme gösterir (9). Klinik olarak lezyon, papillom, verrüköz hiperplazi veya proliferatif verrüköz lökoplaki olarak teşhis edilebilir (172).

Tümörün lenf nodu metastazı yapma eğilimi düşük olduğundan prognoz genellikle iyidir. Ancak çoğu tümörün skuamöz hücreli karsinom ile karışık yapı gösterdiği ve bu miks yapının lezyonun karakterini agresif hale getirdiğini unutmamak gerekir. Tedavi seçeneği cerrahidir. Her ne kadar prognozu skuamöz hücreli karsinomdan çok daha iyi olsa da kafa kaidesi gibi lokal yapılara ulaştığında sonuç fetaldir (172).

İğ hücreli karsinom

İğ hücreli karsinom epidermoid karsinomun nadir görülen bir formudur. Dil, dudak veya gingivada polipoid yapıda yüzeyi ülserasyonsuz lezyonlar şeklinde görülebilir (25). Ayırıcı tanısı hem karsinom hem de sarkomlarla yapılmalıdır. İğ hücreli karsinomlar agresif yapılı tümörlerdir (196). 59 olgunun yer aldığı büyük bir seride hastaların %55'inden fazlası 2 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmiştir (58).

Diğer Epidermoid Karsinomlar

Bazaloid Karsinoma, adenokarsinom ve bazoskuamöz karsinom, epidermoid karsinomun ender rastlanan varyasyonlarıdır. Hepsi skuamöz hücreli karsinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni de agresif lokal büyüme paternleri ve erken lenf bezi metastazı yapmalarıdır (25,26,61, 166) .

Tükürük Bezi Karsinomları

Tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini intraoral minör tükürük bezi tümörleri oluşturur ve bu tümörlerin yaklaşık olarak %50'si maligndir. Tümörler sıklıkla palatinal mukozada sert yumuşak damak sınırına yakın bir bölgede orta hattın tek yanında olacak şekilde konumlanırlar (9,247). Sublingual tükürük bezi tümörleri ise tüm tümörlerin yalnızca %0.5-1'ini oluşturur ancak bu tümörlerin %90'ından fazlası maligndir (172).

Lenfomalar

İntraoral lenfomaların en sık görüldüğü alan Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik dokudur. Bu alanda lingual tonsil, farengeal tonsil, adenoidler ve sert- yumuşak damak birleşme hattı bulunur (172). Lezyonlar submukozal yumuşak kitleler olabileceği gibi karsinomu çağrıştıran şekilde hızlı büyüyen, ekzofitik yapılı, ülserle lezyonlar da olabilir. Hastaların lenf nodüllerinde büyümelerde gözlenebilir ve lenfoma sistemik bir hastalık olduğundan hastadan sistemik bulgulara dair anamnez almak da önemlidir. Ayrıca 'Human Immunodeficiency Virus' (HIV) enfeksiyonuna sahip hastalarda ve 'Epstein-Barr Virus' (EBV) enfeksiyonunda lenfoma sıklığında (özellikle B lenfoma) artış görüldüğünden hastaların bu yönden incelenmesi önemlidir (1).

Lenfoma şüphesinde intraoral lezyonun biyopsisi yapılmalıdır. Ayrıca sistemik tutulumu kontrol etmek için hastadan göğüs ve karın bölgesinin bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisi de istenir (172). Tedavisi radyoterapi, kemoterapi ve son zamanlarda gelişen kök hücre transplantasyonu ile yapılmaktadır (217).

Sarkomlar

Bu mezenkimal tümörler fibröz, yağ, kas, sinovyal, vasküler yada nöral dokudan kaynaklanıp hematojen yolla yayılma eğilimindedirler. Oral kavitede ve çenelerde tanımlanmış tipleri; en sık rhabdomyosarkomlar olmak üzere fibrosarkomlar, osteosarkomlar, kondrosarkomlar, liposarkomlar, fibröz histiyosarkomlar, nörofibrosarkomlar ve anjiyosarkomlardır (86,172).

Rhabdomyosarkom

Rhabdomyosarkom iskelet kası kaynaklı malign bir yumuşak doku neoplazmidir. Çocuklarda baş-boyun bölgesinde en sık görülen sarkom tipidir. 15 yaş altı çocuklarda görülen tüm malignitelerin %4-8'inden sorumludur. Tüm vücutta görülen rhabdomyosarkomların %40'ı baş-boyun bölgesinde yer alır (34). Çocuklarda özellikle yumuşak damak bölgesinde görülen hızlı büyüyen lobüler görünümlü lezyonlardan hiç vakit kaybetmeden biyopsi yapılmalıdır. Tedavi genellikle cerrahi ile kombine kemoterapidir (172). Uygulanan yüksek doz radyoterapi ve kombine kemoterapi tedavisi ile hastaların 4 yıllık sağ kalım oranlarını %87.5 olarak bildirilmiştir (18). Prognoz lezyonun bulunduğu bölgeye, derecesine ve histolojik tipine göre değişiklik gösterir.

Osteosarkom

Çenelerdeki osteosarkomlar en sık hayatın üçüncü dekadında ancak uzun kemik sarkomlarından çok daha düşük sıklıkta görülürler (172). Tüm iskelette görülen osteosarkomların %5-10'u çenelerdedir (200). Düşük metastaz yapma eğilimleri ile uzun kemik osteosarkomlarına göre prognozları çok daha iyidir. En erken radyografik bulgu periodontal membrandaki genişlemedir. Tedavi negatif cerrahi sınırlara sahip geniş eksizyondur. Kemoterapide uzun kemiklerden sonra çenelerdeki osteosarkom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (172).

Kaposi Sarkomu

Genellikle alt ekstremiteleri tutan yavaş seyirli bir sarkomdur. Aslen nadir görülen bir sarkom olsa da son yıllarda artan HIV enfeksiyonu nedeniyle daha sık karşımıza çıkmaktadır. Kaposi sarkomu ‘Acquired Immunodeficiency Syndrome’ (AIDS)’li hastalarda en sık gözlenen malignitedir ve sıklıkla oral kaviteyi tutar. Lezyonlar genellikle sert damak, gingiva ve dildedir. Lezyonun görünümü asemptomatik plaklardan ülsere nodüllere kadar değişebilir (9).

Metastatik tümörler

Her ne kadar teorik olarak vücudun herhangi bir organında yer alan primer odak çenelerde metastaz yaratabilse de akciğer, göğüs, prostat, böbrek ve tiroid çenelerdeki metastazları iyi tanımlanmış kanserlerdir. Mandibula posterioru ve kondil en sık tutulan alanlardır bunun nedeni de büyük olasılıkla bu alanlarda kırmızı iliğin bulunmasına bağlıdır. Bu lezyonların tedavisi semptomatiktir ve cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir (172,202).

Melanomlar

Mukozal melanom nadirdir. Oral mukoza melanomları tüm melanomların %22’sinden azını oluştururlar (172). Sert damak ve maksiler gingiva oral kavite melanomlarının en sık kaynaklandığı bölgelerdir (172,202). Oral malign melanomlar ise tüm oral malignitelerin %0.5’ini oluşturur (240). Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Fizyolojik pigmentasyondan ve iyatrojenik amalgam pigmentasyonundan ayırt edilmelidir (174). Uzak metastazları sık ve prognozları oldukça kötüdür (9,242).

Multipl Miyelom

Sistemik bir hastalık olup kemiğin en sık görülen malign tümörüdür. Hastalık genellikle çenelerde bulgu vermeden önce teşhis edilmiş olur (172). Çenelerde görülen multipl myelomlar genellikle manibulada gözlenir (45,274). Tedavisinde kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu kullanılmaktadır (172).

Tablo 2.2: Oral Kanserlerin Sınıflandırılması (172).

Oral Kanserler	Alt gruplar
Epidermoid Karsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom Verrüköz Karsinom Spindle Hücreli Karsinom Bazaloid Karsinom Adenoskuamöz Hücreli Karsinom Bazoskuamöz Karsinom
Tükürük Bezi Karsinomları	Polimorfoz düşük gradlı Adenokarsinom Mukoepidermoid karsinom Adenokistik karsinom
Lenfomalar	Hodgkin Dışı Lenfomalar Hodgkin Lenfomalar Burkitt Lenfoma
*Sarkomlar	Rhabdomyosarkom Osteosarkom Fibrosarkom Kondrosarkom Liposarkom Fibröz histiyositom Nörofibrosarkom Anjiyosarkom Kaposi sarkomu
*Metastatik Tümörler	
*Melanomlar	Malign melanom
*Multipl Miyelom	

*Oral kavitenin nadir görülen kanserleri

ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM (OSHK)

OSHK, çok katlı skuamöz epitelin malign neoplazmı olup lokal destrüktif büyüme ve metastaz yapma yeteneğindedir (202). Oral bölgede en sık görülen malign tümördür (25,26,61,117,172).

OSHK'lar ise kendi içinde histolojik derecelendirmesine, lokalizasyonuna, TNM sınıflamasına bağlı olarak pek çok şekilde sınıflandırılabilir. Hastalığın prognozu ile ilişkili olan sınıflandırmalar önemlidir. Histolojik olarak az-orta veya iyi diferansiye olarak derecelendirilen OSHK, lokalizasyonuna göre dil, dudak, sert damak, yumuşak damak, gingiva, retromolar üçgen ve ağız tabanı şeklinde ayrılabilir. TNM sınıflaması ise Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından belirlenen şekli ile uygulanılmaktadır (9,61).

Epidemiyoloji

Kanser, Amerika Birleşik Devletlerinde kalp hastalıklarından sonra önde gelen ikinci ölüm nedenidir. 1999 yılından itibaren 85 yaş altı ölümlerin ilk nedeni olarak belirtilmektedir. 2005 yılında ülkede 1,372,910 yeni olgu ve 570,280 kansere bağlı ölüm beklenmektedir (111).

Dünyada 20 farklı coğrafik bölge temel alınarak yapılan tahminlerde 2002'de dünyada 10,9 milyon yeni kanser olgusu bulunduğu ve bunların 2/3'ü erkek olmak üzere 274,000'inin oral kanser olgusu olduğu öne sürülmektedir (177).

Amerika Birleşik Devletlerinde oral kavite ve farinks kanserleri (nazofarinks hariç) erkeklerde tüm kanserlerin %5'ini kadınlarda ise %2'sini oluşturmaktadır (73). 2001 yılı verilerine göre de sadece oral kanserler, tüm vücut kanserlerinin %3'ünü meydana getirmektedir (90). İngiltere'de de veriler oral kanser görülme sıklığını %2 civarında göstermektedir (25,26).

Kanada’da 1983-1997 yıllarını kapsayan oral kanser sıklığı çalışmasında incelenen toplam 1155 olgunun, %26’sı dudak, %20’si dil, %10 ağız tabanı, %4 gingiva ve %16’sı diğer oral alanlarda görülen skuamöz hücreli karsinomlar olarak belirtilmiştir. 60-69 yaş arası oral kanserlerde pik görülürken, 40 yaş altı oral kanser oranı %5 ve erkek:kadın oranı 2,9:1 olarak saptanmıştır (99).

1990-1999 yılları arası Amerika Birleşik Devletlerinin Kuzey Carolina eyaletinde oral ve farinks kanserlerini inceleyen çalışmada 7422 olgu saptanmış ve kanserlerin %93’ünün skuamöz hücreli karsinom olduğu belirtilmiştir. İncelenen olguların %63,5’ini OSHK’lar oluşturmuş, erkek:kadın oranı 2,6:1 olarak belirlenmiştir (59).

Yine Amerika Birleşik Devletlerinde 1975-1998 yılları arası görülen oral kavite ve farinks kanserlerinin araştırıldığı bir çalışmada, teşhis edilen 65,130 (in-situ dahil) olgunun %83’ü skuamöz hücreli karsinom olup, %67’si oral kavite karsinomudur. Ortalama teşhis yaşının 65 olarak belirtildiği çalışmada, olguların %95’i 40 yaş ve üstüdür. Cinsiyetler arası oran ise erkek:kadın 3-4:1 olarak hesaplanmıştır (23).

Ancak dünyanın farklı coğrafyalarında oral kanser sıklığı değişiklikler göstermektedir. 2002 yılı tahminlerinde en yüksek görülme sıklığı, 31,5/100,000 erkek ve 20,2/100,000 kadın oranı ile Malezya’dadır. Batı Avrupa’daki 11,3/100,000 oranı, sigara ve alkol tüketimine bağlanılırken, Avusturya ve Yeni Zellanda’daki 10,2/100,000 oranı, daha ziyade dudak kanserleri yoğunlukta olduğundan, solar irradyasyonla ilişkilendirilmiştir. Güney Asya’da görülen 12,7/100,000 oranı ve Malezya’daki yüksek sıklık ise betel çiğnenmesine bağlı görülmektedir (177).

Dünya üzerindeki beş kıtadan 49 kanser kayıt merkezinin verileri karşılaştırılarak 1988-1992 yılları arası oral ve farinks kanserlerinin incelendiği çalışmanın bölgelere göre en yüksek sıklık %20,4 oranı ile Fransız erkeklerinde saptanmıştır. En düşük oral kanser sıklığı ise Doğu Avrupalı kadınlarda (%0,7) görülmüştür. Bu yıllar arasında her iki cinsten de oral kavite ve farinks kanseri sıklığı 20 kat artmıştır. Güney, Orta ve Doğu Avrupa’da erkek:kadın oranı 4–20:1 arasında

değişirken, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Asya'da oran 2:1, Brezilya ve Uruguay'da ise 4:1 olarak saptanmıştır (73).

Kuzey Tayland'da yapılan bir çalışmada, 1991-2000 yılları arasında incelenen 587 OSHK olgusunun sonuçları dikkat çekicidir. Erkek:kadın oranı 1,3:1 olarak saptanırken, ortalama teşhis yaşı 65 olarak bulunmuştur. Ancak olguların %12,8'inin 45 yaşın altında olması, gençlerde artan OSHK sıklığına işaret etmektedir (102).

İngiltere'de Thames bölgesinde yaşayan Asyalı ve Çinli göçmenler arasında yapılan araştırmada baş-boyun kanserlerinin sıklığı incelenmiştir. Asyalı göçmenlerde, baş-boyun kanserlerinin %40,9'unu oral kanserlerin oluşturduğunu gösterilmiştir. Asyalı göçmenlerin yaş ortalaması da diğer olgulara göre belirgin derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar çevresel faktörlere erken maruz kalınmasının ve kültürel alışkanlıkların oral kanser etyolojisindeki rolünü vurgulamaktadır (262).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002'de yayınlanan Güneydoğu Asya sağlık raporunda yaş standardize edilerek yapılan çalışma sonucu 100.000 kişilik popülasyonda oral kanser görülme sıklığı Çin'de 0.7, Tayland'da 4.6, Hindistan'da ise 12.6 olarak belirlenmiştir (265).

1988-1998 yılları arası baş-boyun kanserlerinin incelendiği bir Kore çalışmasında toplam 2842 baş-boyun kanseri olgusunun %25'inin OSHK olduğu tespit edilmiştir (35).

İsveç'te yapılan epidemiyolojik çalışmada oral malign tümörlerin yılda 17,158 olgu ile tüm malignitelerin %1,8'ini oluşturduğu, erkek:kadın oranının ise 1,8:1 olduğu bildirilmiştir (173).

Arap yarımadasında ülke bazında yapılan çalışmalarda, Umman'da 1975-1990 arası kanser sıklığının %37 oranında arttığı ve kanserlerin önde gelen 2. ölüm nedeni olduğu belirtilirken (3) , Ürdün'de 1991-2001 yılları arası yapılan epidemiyolojik çalışmada oral tümörlerin erkek:kadın oranının 1,77:1, yaş ortalamasının ise 62,5 olduğu saptanmıştır. OSHK'ların lokalizasyonlarına göre dağılımı ise %42,4 dil hariç

intraoral alanlar, %33,6 dudak ve %24 dil tümörleri şeklindedir. Ülkede OSHK'nın etyolojik faktörleri olarak sigara ve solar irradyasyon suçlanmaktadır (190).

Kuveyt'te 1979-1988 yıllarını kapsayan oral kavite, dudak ve farinks kanserlerinin inceleyen çalışmada ise bu yıllar arasındaki kayıtlı kanser olgularının %7,4'ünü bu kanserlerin oluşturduğu ve Kuveytli bireyler baz alındığında erkek:kadın oranının 1.1:1 olduğu görülmüştür. Pik görülen yaş aralığının 41-50 olduğu belirtilmiştir. 40 yaş altı oral ve farinks kanser oranı ise %34,3'tür. Müslüman popülasyonun (%92,7) yoğun olması nedeniyle alkol kullanımı %2'nin altında olup, etyolojik faktörlerin başında sigara görülmektedir (153).

Ülkemizde ise mevcut kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser sıklığı hakkında tam olarak doğru bilgilere ulaşılması mümkün değildir. Ülkemizde 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve bu bildirim Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na yapılması istenmiştir (251). Ancak 1999 yılı itibarıyla bildirim oranları 35-40/100,000 civarındadır. Gerçek sıklık tahminleri ise bu sayının 150-200/100,000 olduğu yani yılda 100,000 civarında yeni olgu teşhis edildiği yolundadır (251,266). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de yıllık kanser sıklığı, gelişmekte olan ülkelerde 260/100,000 iken gelişmekte olan ülkelere 102/100,000'dir. Özellikle gelişmekte olan ülkelere yaşam uzunluğundaki artışlarla kanser sayısında da artışlar beklenmektedir (266) .

1985-1990 yılları arası İstanbul, İzmir ve Ankara dışındaki 16 patoloji merkezinin sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, cinsiyet ve sistemlere göre kanser olgularının dağılımı yapılmıştır. Ağız ve dudak kanserleri erkeklerde tüm kanserlerin %8,8'ini, kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturmaktadır (251).

Fırat ve Hayran'ın 1990 – 1992 yılları arasında hastanelerde yatan hastaları inceleyerek yaptıkları istatistik sonuçları ise erkeklerde oral kavite ve farinks kanserini %3,11 kadınlarda ise %2,32 olarak göstermektedir. Bu sonuçlarla erkeklerde en sık görülen kanserler sıralamasında oral kavite ve farinks kanserleri birlikte 9. , kadınlarda ise 10. sırayı almaktadır. Kanserden ölüm yüzdelere bakıldığında, 1992 yılında ilk

sırada %41 ile kalp hastalıkları almakta ve kanserler %10,9 oranı ile 3. sırada bulunmaktadır. Yine aynı yıl oral kavite ve farinks kanserinden dolayı beklenen ölüm ise erkeklerde %0.14 ve kadınlarda %0.09 oranındadır (67).

Risk Faktörleri

Skumöz hücreli kanserlerde etiyolojik faktörler belirlenmesi yüksek risk gruplarının incelenmesi temel alınarak yapılmaya başlanmıştır. Hastalığın görülme sıklığındaki farklılıklar, malign dokular üzerinde yapılan laboratuvar çalışmaları ve hayvan deneyleri ile hastalığın ilişkili olduğu durumlar tespit edilmeye çalışılmıştır (61).

Oral skuamöz hücreli kanser görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar (13). Burada artan yaşla beraber azalan immün savunma, genetik değişimlerin akümüasyonu (275) ve kanserde başlatıcı ve promoter olarak tanımlanan (fiziksel ve kimyasal irritanlar, virüsler, hormonal etkiler, hücrel yaşlanma ve azalan immün bağışıklık) etkilere maruz kalınan zamanın uzaması ön plandadır (61).

Tüm bu faktörlere rağmen oral kanserler Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenabilir kanserler olarak tanımlanmaktadır (267).

Tütün ve Tütün Ürünleri

Tütün kullanımı dünyadaki prematür ölümlerin başta gelen önlenabilir sebebidir (20). Tahminler, 2000 yılında 4.9 milyon kişinin hayatını tütün kullanımına bağlı nedenlerden kaybettiği ve 2020lerde bu sayının yılda 10 milyona yaklaşacağı yönündedir. Bu ölümlerin %70 kadarının da, gelişmekte olan ülkelerde görüleceği düşünülmektedir (268).

Tütünün pek çok farklı şekilde kullanılır. Bunlar başta sigara içimi olmak üzere pipo, puro, enfiye, ters sigara içimi ve tütün çiğnenmesi olarak sıralanabilir. Dünyada bir milyar sigara kullanıcısı ve 100 milyon kadarda dumansız tütün kullanıcısı mevcuttur (275).

Kanser dışında da pek çok hastalığın riskini arttırdığı bilinen sigaranın (114), kanser ile ilişkisi ilk defa Doll ve Hill'in 1950 yılında yayınlanan 'Sigara ve Akciğer Kanseri' adlı makaleleriyle literatüre girmiştir (21). Sigara içimi tüm histolojik tiplerdeki akciğer kanserlerinin riskini artırır (201). Ayrıca dumansız tütün kullanımı dahil tütün kullanımının her formunun oral kanser riskini içmeyenlere göre 7-10 kat arttırdığı bildirilmektedir.

Tütün, oral kanser oluşumunda alkol kullanımı ile sinerjist etki gösterir (110,114,125,210,215). Özellikle yoğun sigara içenlerde (günde 40 adetten fazla) aşırı alkol kullanımı (haftada 30 dubleden fazla) oral kanser geliştirme riskini 38 kat arttırmaktadır (263). En yüksek oral kanser geliştirme riski filtresiz sigaralara atfedilse de, sıklık, esas olarak içilen miktara ve süreye bağlı artış göstermektedir (110,281). Solid tümörler söz konusu olduğunda bireyin tümör tespit edilene kadar viral yada kimyasal karsinogene 20-40 yıl kadar maruz kalması gerektiği bildirilmektedir (275). Bu bildirimle paralel bir görüş olarak, oral kanser görülme riski 20 yıldan fazla sigara içenlerde belirgin derecede artış gösterir (263,281). Sigara içiminin yol açtığı diğer kanser tipleri 2003 Dünya Kanser Raporunda azalan risk oranlarına göre şöyle sıralanmıştır; akciğer kanseri, üriner sistem, üst solunum yolu (oral kavite, oro ve hipofarinks, özafagus, nazal kavite ve paranasal sinüsler) , larinks, pankreas, nazofarinks, mide, karaciğer, böbrek, serviks uteri kanserleri ve myeloid lösemi (233).

Tütün, oral kavitede yalnızca kansere değil periodontal hastalık, kandida enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikmeler, halitozis gibi pek çok soruna ve prekanseröz kabul edilen lökoplaki, oral submuköz fibrozis gibi durumlara sebebiyet vermektedir (110,114).

Sigara içimi tüm kanserler ve onlara bağlı ölümlerim %30'undan sorumludur (114). Dumansız tütün kullanımı ise yalnızca oral kanser etyolojisinde yer alır (61,202,211,275).

Yapılan kimi çalışmalarda oral skuamöz hücreli karsinom hastalarının yarısından fazlasının (61) , kimi çalışmalara göre de %80-90 kadarının (80,225), yoğun olarak tütün ve tütün ürünlerini kullandıkları gösterilmektedir. Tütün ile birlikte adı en çok anılan nikotinin kendisi karsinojen olmayıp, kuvvetli bağımlılık yapıcı özelliğe sahip bir maddedir (61,263,275).

Tütün nitrozamin, polisiklik hidrokarbonlar (PAH) gibi sayısı 60'ın üzerinde karsinojen içerir. Tütün dumanında bulunan karbon monoksit, tiyosiyanat, hidrojen siyanit ve yanma ile ortaya çıkan metabolitleri de karsinojen gruba dahilken yanmamış tütünde bu ürünler bulunmaz (96,275). Tütüne bağlı kanserlerde etkili spesifik karsinojenler Tablo 2.3 'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Tütüne bağlı kanserlerde etki eden spesifik tütün karsinojenleri (275).

Kanser tipi	Etkilediği düşünülen karsinojen
Akciğer	PAH α , NNK $\dagger$, 1,3-bütadin, izopren, etilen oksit, etil karbamat, aldehitler, benzen, metaller
Larinks	PAH
Nazal kavite	NNK, NNN $\ddagger$, diğer nitrozaminler, aldehitler
Oral kavite Tütün içenler Dumansız tütün kullananlar	PAH, NNK, NNN NNK, NNN
Özafagus	NNN, diğer nitrozaminler
Karaciğer	NNK, diğer nitrozaminler, furan
Pankreas	NNK, NNAL ϕ
Serviks	PAH, NNK
Mesane	4-Aminobifenil, diğer aromatik aminler
Lösemi	Benzen

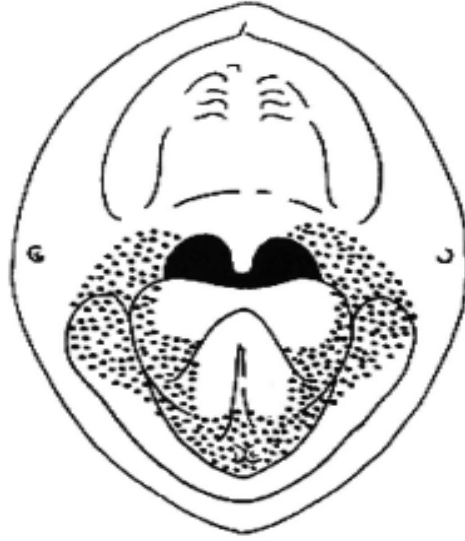
α PAH: Polisiklik hidrokarbonlar

$\dagger$ NNK: 4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon

$\ddagger$ NNN: *N*- nitrosonornikotin

ϕ NNAL: *N*- nitrozodietilamin

Tablo 2.3’ te sayılan karsinojenler ağız mukozası içine yayılırlar ancak ağız tabanı, mandibuler alveoler ark ve dilin alt ve yan yüzleri tarafından sınırlandırılarak, çözülebilir karsinojenlerin biriktiği at nalı şeklinde bir havuz oluşturur. Bu alan tüm oral mukozanın yalnızca %30’unu oluştursa da karsinomların yaklaşık %70’i bu alanlardan gelişir (25).



Şekil 2.2: İntraoral bölgede en sık karsinom görülen alanlar

Sigara içimine bağlı kanserlerin büyük bir çoğunluğu da ağız tabanı ve dilin posterior lateralinde yer alır (7,25,215). Tütün çiğnenmesinde de tütünün ağızda tutulduğu alandan (özellikle bukkal mukoza ve gingiva) gelişen karsinomlarda artış mevcuttur (82) .

Sigara, onkogenleri aktive etmekte ve tümör süpresör genleri baskılamaktadır. Bunun yanı sıra onkogen veya tümör baskılayıcı gen sisteminde 10-20 arasında mutasyon oluşturduğu ve buna bağlı olarak kanser geliştirdiği düşünülmektedir (129,275). PAH'ın metaboliti olan benzopiren diol epoksitin (BPDE) insan kanser hücresinde, tümör baskılayıcı genlerden p53 geninin 157, 248 ve 273 lokuslarında sıcak nokta mutasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir ve sigara içen akciğer kanseri hastalarında p53 antikoru saptanmıştır (47).

Oral skuamöz hücreli kanserlerde yapılan pek çok çalışmada da p53 ekspresyonunun yüksek sıklığı özellikle batı ülkelerinde gösterilirken (%47-81)

Hindistan ve güneydoğu Asya’da (%7-23) oran daha düşüktür (133,203,204). Bununla birlikte 1999 yılında Hindistan’da yapılan bir çalışmada tütün çiğnenmesine bağlı oral skuamöz hücreli karsinom hastalarında p53 inaktivasyonu %46 oranında bulunmuştur (208).

Ayrıca tütünle ilişkili oral kanserlerde çalışılan onkogenler içinde, H-ras geni amplifikasyonları batı ülkelerinden çok Hindistan ve Güneydoğu Asya’da artış gösterir (205).

Uzun yıllardır tütün ve tütün ürünlerinin yarattığı moleküler değişimleri anlama çabası sürse de, bu önemli etyolojik faktörün önlenabilir nitelikte olması da ayrı bir çalışma konusudur (267,248) . Başta Dünya Sağlık Örgütü olmak üzere pek çok tıp ve diş hekimliği meslek örgütü sigara içiminin önlenmesi konusunda çalışmalar yapmaktadır (11,40,261,268).

Kuzey Amerika’ da sigara içimi, özellikle erişkin popülasyonda, %30’lara kadar gerilemişse de gençler ve genç erişkinler ile dünyanın geri kalan bölgeleri için aynı eğilimi bildirmek mümkün değildir (61,267,268). Sigara içiminin kanser üzerine etkisi alışkanlık bırakıldıktan 5-10 yıl içinde azalmakta (61,110,114,125) yoğun içicilerde ise bu süre 15 yıla kadar uzamaktadır (215).

Oral skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığı, dünyanın değişik coğrafyalarında farklılıklar gösterir ve bu farklılıklar tütün ürünlerinin değişik şekillerde kullanımları ile ilişkilidir. Özellikle Hindistan yarımadası başta olmak üzere Güneydoğu Asya’da tütün, betel / arekanın çiğnenme alışkanlığı çok yaygındır. Bu alışkanlıkla birlikte bölgedeki erişkin erkeklerde oral skuamöz hücreli kanser görülme sıklığı da %40’lara varmaktadır (112,203).

Ayrıca Hindistan’ın yüksek bölgeleri, Güney Amerika ve Filipinlerde yaygın olan başka bir sigara içme şekli ise ters içimdir. Sigaranın yanık kısmı ağız içinde tutulduğundan, özellikle palatinal mukozada meydana gelen lezyonların oral kanserlere yol açtığı bilinmektedir (25, 263).

Yapılan pek çok çalışma sigara içimi üzerinde yoğunlaşmışken, dumansız tütün ürünlerinin kullanımının özellikle genç popülasyon arasında yaygınlaştığını gözden kaçırmamak gerekir (91,270). Dumansız tütün kullanım formlarından biri olan enfiye kullanımının sık görüldüğü İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmalar (214), Kuzey Amerika çalışmalarının (61,273) aksine enfiye kullanımına bağlı oral kanser gelişim riskinin olmadığını bildirmektedir. Her ne kadar enfiye kullanımı yapılan laboratuvar çalışmalarında hamster ve ratlarda oral mukozada karsinojenik etki yaratmamış olsa da, ortama eklenen Herpes Simpleks Virüs tip 1 varlığında karsinojenik etki gösterdikleri bildirilmiştir (89).

Dumansız tütün kullanıcılarının (gerek çiğnenme gerekse inhalasyon yolu ile) sıklıkla sigara da kullanması ve alkol alışkanlıklarının bulunması risk faktörlerinin bağımsız olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir (119).

Tütünün karsinojenitesi bir kez kanser geliştirmiş bireylerde, alan kanserizasyonu teorisini destekler nitelikte ikinci bir karsinom gelişme riskini de arttırmaktadır (211).

Oral skuamöz hücreli karsinom tanısı konmuş hastalar arasında, tedavi sonrası tütün kullanma alışkanlığını devam ettirenlerde %30-37 oranında başka bir orofarengeal bölgede ikinci bir primer karsinom gelişimi görülürken, tütün kullanımını bırakan grupta oran %6-13'tür (202). Başka bir çalışmada da bir yıllık takipte tedaviden sonra sigara içmeye devam edenlerin orofarengeal bölgede ikinci bir primer geliştirme riski %30, alışkanlığını bırakan grubun riski ise %18 olarak belirtilmektedir (225). Diğer pek çok çalışmada da sigara içmeye devam eden gruplarda %10'un altına düşmeyen oranlarda ikinci primer gelişim sıklığı bildirilmiştir (72,142).

2003 yılı Dünya Sağlık Raporu bildirisinde de özetlendiği gibi tütün kullanımı ve buna bağlı gelişen oral kanserler 21. yüzyılda da klinisyenlerin ve araştırmacıların karşılaştıkları majör problemlerden biri olmaya devam edecektir (267).

Alkol

Alkolde, sigara gibi kanserin önlenabilir etyolojik faktörlerinden biridir (248). Bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışmalar (103, 238) mevcut olsa da, kabul edilen genel görüş, oral kanserlerde başlatıcı değil promoter olarak riski arttırdığıdır (25,211).

Çeşitli çalışmalarda tütün kullanımı ile sinerjistik etki gösterdiği ve oral kanser gelişim riskini arttırdığı belirtilmiştir (110,114,125,215,210,263). Günde 40 adetten fazla sigara içen ve haftada 30 dubleden fazla alkol kullananlarda oral kanser gelişim riski her iki ajanı kullanmayanlara göre 38 kat arttırmaktadır (263).

Ogden ve Wight (167), alkolün hücre hasarı başlatarak kanser gelişimine yol açabileceği üç mekanizmayı şöyle özetlemişlerdir; etanolün yüksek toksisitesi olan asetaldehite metabolize olması, ikincil direkt solvent etkisine karşı hücre membranlarının geçirgenliklerinin artışı ve normal hücresel DNA tamirinin engellenmesi. Bunlara ek olarak alkolün sistemik etkilerinin de ayrıca etkili olabileceği belirtilmiştir.

Yapılan kimi çalışmalarda da karaciğer sirozlu hastalarda yüksek sıklıkta oral kanser gelişimi gösterilmiştir (98). Burada alkolü primer etken olarak ayırt etmeyen ve karaciğer hasarı yaratacak herhangi bir etkenin karsinom gelişimine yol açacağını belirten yazarlarda vardır (25).

Etanolün asetaldehite metabolize olması, alkol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir. Asetaldehit ise aldehit dehidrogenaz enzimi aracılığıyla ivedilikle asetata çevrilir. Her iki enzim de oral mukozadan izole edilmiştir. Ancak alkol dehidrogenaz aktivitesi, aldehit dehidrogenazdan fazla olduğundan sitotoksik asetaldehitin oral dokularda birikimi görülür (16,271). Hücre kültürlerinde de asetaldehitin yarattığı genetik instabiliteler gösterilmiştir (88).

Ayrıca alkol dehidrogenaz enziminin (ADH) genotiplerinin allelik frekansları ile ilgili çalışmalarda yapılmış olup, ADH1C'nin oral kanser gelişimi ile ilgili olan genotipinin ADH1C*2-2 olduğu ve etkili dozlarda alınan alkolün biyolojik etkilerini arttırdığı tespit edilmiştir (178).

Alkol, gelişmiş ülkelerde tütün kullanımı ile birlikte, görülen oral kanserlerin %75'inden sorumludur (179). Risk, içilen alkol miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle etyolojik faktör olarak değerlendirilirken içilen miktar, zaman ve kullanılan alkolün türü önemlidir (4).

Bazı çalışmalar sert ve koyu likörlerin (viski, brendi, konyak vb.), daha hafif likörlere (votka, cin, rom, tekila) oranla kanser gelişiminde daha yüksek risk oluşturdıklarını göstermiştir (43,49,101).

Schildt ve ark.'nın 410 oral kanser hastası üzerinde yaptıkları anket çalışmasında sigaradan sonra en yüksek riskin alkol olduğu, doza bağlı risk artışı ile beraber bira ve likör içenlerde 1.6, şarap içenlerde 1.3 oranında artmış riskin görüldüğü bildirilmiştir (214).

İngiltere Halk Sağlığı Merkezi, erkeklerde haftada 21 üniteden, kadınlarda ise 14 üniteden fazla alkol tüketiminin sağlık açısından olumsuz etkilerinin olduğunu açıklamıştır (bir ünite alkol=bir küçük bardak şarap) (167).

Alkol içimi haricinde, özellikle alkol kullanmayan bireylerdeki oral kanser etyolojisi araştırılırken ilgi gösterilen bir başka konuda, alkol içeren ağız gargaralarının oral kanser gelişimi üzerine etkisidir.

Alkol içeren ağız gargaraları kimi yazarlar tarafından risk faktörü olarak görülürken (139) , kimi yazarlar oral kanser gelişiminde bir rolü olmadığını belirtmişlerdir (144). Oral displazilerle alkol içeren ağız gargaraların ilişkisini inceleyen çalışmada da lezyon gelişimi ile gargara kullanımı arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır (154).

Prekanseröz Lezyonlar ve Prekanseröz Durumlar

Oral mukozada malign potansiyeli tespit edilmiş çok sayıda lezyon görülebilir (68). Buna karşın çok az sayıda karsinom tanımlanmış bir prekanseröz lezyondan veya prekanseröz durumu tespit edilmiş hastada gelişir (191).

Prekanseröz lezyon, komşu olduğu oral mukozaya göre kanser geliştirme olasılığı daha yüksek, morfolojik olarak değişime uğramış doku olarak tanımlanır (68,134,166).

Prekanseröz durum ise artmış oral kanser riskini tanımlayan genel bir durumdur (68,166).

Prekanseröz lezyon tanımlamasına oral mukozada görülen lökoplaki, eritroplaki ve eritrolökoplaki lezyonları dahil edilirken, prekanseröz durum olarak da sifiliz, oral submuköz fibrozis, aktinik şelit, sideropenik disfaji ve oral liken planus tanımlanır (68).

Prekanseröz Lezyonlar

Lökoplaki

Lökoplaki oral mukozanın kazınmakla çıkmayan ve başka bir diagnostik isim verilemeyen beyaz, keratotik lezyonudur (269). Bu tanım sadece klinik olarak bir anlam taşır ve histopatolojik inceleme de lezyon, hiperplaziden skuamöz hücreli karsinoma kadar pek çok farklı şekilde tanımlanabilir (61,202).

Orta yaş ve üstü erkeklerde daha fazla görülen lökoplakinin (52,191) sıklığı çalışılan popülasyona göre (% 1.5 – 12 arasında) değişmektedir (202).

Malign transformasyon oranı ise %1 ile %20 arasında bildirilmektedir (61, 95,134,202). Ancak malign transformasyonun en sık bildirildiği aralık %2-6 arasındadır (61,191).

Lökoplakiler en sık bukkal mukozada, ağız tabanında, bukkal kommissuralarda, dilin yan yüzlerinde ve alveol kretlerinde yer alırlar (202).

Malign transformasyonun en sık görüldüğü alan, 3256 lökoplaki olgusunun taranması sonucunda ağız tabanı olarak belirlenmiştir. Çalışmada belirtilen malign transformasyon oranı ise %43'tür (259).

Oral prekanseröz lezyonların, özellikle lökoplakilerin, ve oral kanserlerin farklı coğrafyalarda değişik yüzdelerde görülmesi çeşitli kültürel ve beslenme alışkanlıklarına bağlanmaktadır (157,282).

Sigara içimi ve tütün çiğnenmesi içerdikleri karsinojen maddeler dışında, askorbik asit seviyesinde azalmaya yol açar. Az taze meyve sebze yenilmesi sonucunda da A, C ve E vitaminleri ile karotenlerin eksikliği bireyi oral kanser ve prekanseröz lezyonlara yatkın kılar (282).

Yine toplumlar arası fark incelenirken sosyoekonomik durum ve hayat biçimi üzerine araştırma yapılmış, yüksek sosyoekonomik düzey ile azalan prekanseröz lezyon sıklığına rastlanmıştır. Direk bir bağlantı kurulamasa da azalan prekanseröz lezyon görülme sıklığının nedeni olasılıkla yeterli medikal hizmet, yeterli beslenme ve psikososyal faktörlerdir denilmiştir (93).

Japonya' da oral lökoplaki riski ile serumda bulunan antioksidan mikrobeseinler arasındaki olası ilişki araştırılmış ve erkek oral lökoplaki hastalarının serum likopen ve beta karoten seviyeleri kontrol grubuna oranla belirgin derecede düşük bulunmuştur (157).

Yapılan çalışmalar lökoplakinin malign transformasyondan yaklaşık 5 yıl önce oluştuğunu göstermektedir (166). Oral skuamöz hücreli karsinom tanısı sırasında oral

lökoplakisi olan bireylerin kanserlerinin daha erken evrede tespit edildiği bildirilmektedir (95). Bu durumda oral lökoplakili hastaların düzenli takibi sonucunda erken tanı ile oral karsinomlarda daha başarılı prognozu elde etmek mümkün olabilir (40,156,176).

Her ne kadar sigara içmeyen kişilerde de lökoplaki bildirilse de (61), sigara içimi, tütün çiğnenmesi ve alkol başlıca etyolojik faktörlerindendir (61,166,202).

Oral lökoplaki hastalarının %80 oranında sigara ve tütün kullandığı bilinmektedir (166). Ancak tütün kullanmayanlarda görülen lökoplakilerin malign transformasyon riski daha yüksek olarak belirtilmiştir (61, 166).

Lökoplaki etyolojisinde sıklıkla adı geçen Candida Albicans aslen eritroplakide daha sık gözlenir (61). Lökoplakide de, önce oluşanın mantar enfeksiyonu mu yoksa lökoplaki mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır (61,202). Bununla birlikte karsinom gelişimine olan etkisi az da olsa mevcuttur (61).

ABD’de oral lökoplakinin olası risk faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada incelenen toplam 15811 hastada, 65 oral lökoplaki olgusu tespit edilmiştir. Bu hastaların anamnezlerine göre yapılan değerlendirme de sigara içimi en güçlü bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür. Diabet, yaş ve sosyo-ekonomik düzeyde bağımsız faktörler olarak belirlenmiştir (52).

Hernandez ve ark.’ları (97) karaciğer transplantasyonu sonrası yoğun immunosupresif ajan kullanan bir olguda transplantasyondan 4 ay sonra gelişen lökoplakinin sadece 4 ay gibi kısa bir sürede karsinoma dönüşmüş olduğunu bildirmişlerdir.

Haya-Fernandez ve ark.’ı (95) yaptıkları çalışmada oral lökoplaki ile oral skuamöz hücreli karsinom arası ilişkiyi incelemişlerdir. Oral skuamöz hücreli karsinomu olan 138 hastanın teşhis anında lökoplakisi olup olmadığı araştırılmış ve hastaların %19.57’sinde teşhiste lökoplakiye rastlanmıştır.

Klinik formlarını karşılaştırdığında lökoplakili grupta %33.3 oranında l koplastik ve ekzofitik tipte lezyon mevcutken bu oran l koplakisiz grupta %14.4 olarak tespit edilmiştir. Daha  nceki kanser alanında oluşan lökoplakinin rekürens göstergesi olduğuna dair çalışmalar yapılmış ve ikinci oral kanser gelişimlerinin %78'inde lökoplaki tespit edilmiştir (272).

Lökoplakinin tanısı, Dünya Sağlık  rg t n n tanımına göre klinik olarak yapılır. Ancak bu lezyonların histopatolojik özellikleri basit hiperkeratozdan skuamöz hücreli karsinoma kadar çok geniş bir yelpazede olabildiği için tedavi planının belirlenmesinde histopatolojik tanı önemlidir.

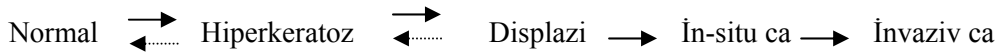
Histolojik tanının esası displazi derecesinin belirlenmesi üzerine kuruludur. Patologlar arasında da bu konuda fikir birliği olması gereklidir (19).  nsizyonel veya eksizyonel olarak biyopsi alınması önerilir (202). Son zamanlarda fırça biyopsilerinden yapılan sitolojik incelemeler invaziv olmayan yaklaşım için denenmekte ve epitelin tam kalınlıkta incelenmesine imkan vermediklerinden rutin kullanıma girmemişlerdir (94,182). Fırça biyopsisi sonuçlarının bilgisayar destekli incelenmesi (OralCDx) ise henüz %100 kesinlikte olmasa da gelecek için umut verici bir ilerlemedir (213).

Lökoplakiler klinik görünüşlerine göre homojen ve homojen olmayan lökoplakiler olarak iki gruba ayrılır. Yüzeyi homojen lökoplakiler etrafındaki  evre dokuya göre hafif kabartı gösteren, sınırları belirgin beyaz lezyonlardır. Yüzeyi homojen olmayan lökoplakiler ise kalın ve yumuşaktır. Yüzeydeki fissürler dikkat çekicidir homojen olmayan lökoplakiler ayrıca nodüler yapıda da bulunabilir (252). şekil 3'te homojen yüzeyli bir lökoplaki olgusu, şekil 4'tede homojen olmayan bir lökoplaki olgusu gösterilmiştir.

Lökoplaki histopatolojik olarak, hiperkeratozdan, akantoz, displazi, in situ karsinom ve invaziv skuamöz hücreli karsinoma kadar değişen çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir (61,166).

Displazi büyümede bozukluk olarak tanımlanabilir ve atipik hücrelerden bahsettiğimizde anormal hücre görüntüleri anlaşılır. Değişen derecelerdeki displazi

epitel yapının az, orta veya şiddetli değişimlerini tarif eder. Displazi mikroskopik olarak epitel uzantılarının damla şekilli olması, bazal tabakanın hiperplazisi, epitel tabakalarında düzensizlik, artmış sayıda anormal mitotik aktivite, spinoz tabakada bireysel yada grup halinde hücre keratinizasyonu (keratin incisi oluşumu), hücresel pleomorfizm, nükleer hiperkromatizm, artmış nükleer/sitoplazmik oran, genişlemiş nükleolus, bazal hücre tabakasının polarizasyon kaybı ve intersellüler adherens kaybı şeklinde görülür. Epitelin tüm kalınlığı boyunca bu değişimler yer alıyorsa lezyon in-situ karsinom olarak tanımlanır. İn-situ karsinomdan invaziv karsinoma geçiş yıllar alabilse de geri dönüşüm mümkün değildir. Şekil 2.3'te normal epitelden invaziv karsinoma kadar dönüşümün mümkün olduğu ve olmadığı durumlar gösterilmiştir (191).



Şekil 2.3 Normal epitelden invaziv karsinoma değişim adımları (191)

Oral kanserler konusunda moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda incelenen belirteçlerle lökoplaki lezyonları üzerinde de karsinogenezin başlangıcını anlamaya dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (62,286).

P53 tümör süpresör geninin oral mukozada suprabazal ekspresyonu malign transformasyonda erken dönem bulgusu olup OSHK erken tanısında değerli bir göstergedir (41).

Özellikle displazi gösteren prekanseröz lezyonu olan genç bireylerde (40 yaş altı) p53 ekspresyonu genç OSHK hastalarından bile daha yüksek düzeyde bulunmuş bunun displazilerin agresif ilerleyişinin bir göstergesi olduğu düşünülmüştür (24).

Apoptotik regülatör proteinlerin yol açtıkları morfolojik değişimler epitelyal neoplaziye yol açar. Bu sinyalizasyon yolu üzerinde fonksiyonu tespit edilmiş tümör süpresör genlerden p53 ve sikline bağlı kinaz inhibitörü p21 ile onkoproteinlerden MDM2 ve Bcl-2'nin ekspresyonlarına bakarak oral keratinositlerdeki apoptozisi incelenen 13 lökoplaki olgusunun %62'sinde apoptozis tespit edilmiştir (241).

Eversole ve Sapp (64) yaptıkları çalışmada prekanseröz lezyonlarda onkogenlerden c-myc'in ekspresyonunun progresif hücre transformasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

İnsanlarda meme, börek ve endometrium kanserlerinde osteopontin ekspresyonu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada oral prekanseröz lezyonlarda proteinin ekspresyonu %57 ve malign lezyonlarda %67 olarak gösterilmiştir (50).

OSHK'lerin etyolojisinde önemli yere sahip prekanseröz lezyonları ve malign transformasyon risklerini anlamak için moleküler düzeyde çalışmalar her geçen yıl artarak sürmekte ve önümüzdeki yıllar için umut veren sonuçlar alınmaktadır. Ancak bugün vardığımız noktada, lezyonların bilinen yöntemlerle tedavisi malign transformasyon riskini azaltmanın tek yolu olarak görülmektedir.

Klasik olarak lökoplakinin tedavisi, etyolojik faktörlerin bulunması ve histopatolojik verilere dayanır (191). Travma (düzensiz dental restorasyonlara yada maloklüzyonlara bağlı), sigara, alkol gibi etkenler elimine edildikten sonra 2-4 hafta içinde gerileme göstermeyen lezyonlardan biyopsi alınır (191,257). Biyopsi sonucunda görülen displazi veya karsinom gerekli cerrahi eksizyonlarla veya medikal olarak tedavi edilir (191).

Lazerle yapılan tedaviler 1980'lerin ortalarından beri lökoplaki olguları için sıkça başvurulmuş yöntemlerdendir. Takip edilen serilerdeki rekürrens oranları, karbondioksit lazer tedavisinin etkisinden çok, olguların etyolojik faktörlerin (sigara, alkol) ne kadar etkisinde olduğu ile ilgilidir (28,255).

Retinoidlerle, karotenlerle (157,228) ve likopenle de (227) kemopreventif tedaviler son yıllarda denenmektedir. Bir başka kemopreventif yaklaşım siklooksijenaz-2 ekspresyonu görülen displazik lezyonların nonsteroid antienflammatuar ajanlarla tedavisidir. Kolorektal kanserde koruyucu rolü saptanan nonsteroid ajanların (253) prekanseröz lezyonlarda kullanılmasına dair çalışmalar sürmektedir (234).

Tedavi yöntemleri ile birlikte çalışmaların sürdüğü bir başka alan kanser tarama programlarıdır. Çeşitli ülkelerde başlatılan kanser tarama programları başarılı sonuçlar vermekte özellikle prekanseröz lezyonların varlığının saptanması oral kanserlerin önlenmesinin ilk adımlarından biri olarak görülmektedir (151).

Bu amaçla Japonya’da 1996’da başlatılan programda iki yıl içinde 19056 kişi intraoral muayeneden geçmiş ve 2 adet skuamöz hücreli karsinom (evre 1) ve 37 adet lökoplaki olgusu tespit edilmiştir (156).

Hindistan’ daki kanser tarama programında da düzenli olarak lökoplaki ve diğer prekanseröz lezyonların takibi yapılmaktadır. 2001 yılı raporunda homojen olmayan lökoplakilerin cerrahi eksizyon ile tedavisi ve takip süreci hakkında bilgi verilmektedir. En az 1 yıllık takip sonucu eksize edilen lökoplakilerin %74.8’inde tekrar lezyon görülmezken, %16,1’inde lezyonun tekrarı görülmüştür (176).

Lökoplaki lezyonları cerrahi ile tedavi görenlerin 4 yıllık takibini yapan başka bir grup araştırmacı ise malign transformasyon oranını cerrahi tedavide 75 hastanın yalnızca birinde gözlemişlerdir. Cerrahi tedavi görmeyen grupta ise oran %8 olarak bulunmuştur (198).

Lökoplaki lezyonları histopatolojik inceleme sonuçlarının displazi gösterip göstermediğine bakılmaksızın hayat boyu 6-12 aylık periyotlarla takip edilmelidir (158,257).

Proliferatif Verrüköz Lökoplaki

İlk defa 1985 yılında lökoplakinin özel bir formu olarak tanımlanmıştır (92). Klinik olarak derin kıvrımları olan yoğun keratozlar şeklinde görülürler (191). Yavaş bir ilerleme ile oral mukozanın pek çok alanına yayılır. İlerlemesi boyunca yüzey özellikleri de değişerek beyaz plak görünümünden verrüköz ve ekzofitik bir hale gelir (166).

Lökoplakinin ayrı tanımlanan bir formu olup, cinsiyet ayrımı yapmamakla beraber kadınlarda görülme oranı biraz daha yüksektir (61). Ancak Silverman ve Gorsky'nin (224) yayınladıkları 54 hastalık seride kadın:erkek oranı 4:1 olarak açıklanmıştır.

Lezyonun en büyük özelliği yüksek malign transformasyon riski içermesidir (61,202). Yapılan bir çalışmada proliferatif verrüköz lökoplakilerin malign transformasyon oranı %70'ten fazla olarak gösterilmiş (224) olsa da kimi yazarlara göre ise oran %100'e yakındır (5,92).

Yaşlı kadın hastalarda görülmesi, etyolojisinde farklı faktörlerin olabileceğini düşündürmüş ve bu nedenle viral etyoloji sorgulanmıştır (10). Bu amaçla yapılan bir çalışmada proliferatif verrüköz lökoplaki Human Papilloma Virüs 16 (HPV 16) ile ilişkilendirilmiştir (85,175). Bununla birlikte viral etyolojinin söz konusu olmadığını savunan yazarlarda vardır (22,66).

Hastalığın tedavisine dair yaklaşımlar yüksek rekürrens oranı nedeni ile başarısız olmaktadır. Lezyonun yaygın olması total eksizyona izin vermemektedir (26) Ayrıca denenen radyoterapi ve kemoterapi tedavileride başarılı sonuç vermemiştir (10).

İncelenen bir grupta hastaların %50'sinde birden fazla oral skuamöz hücreli karsinom gelişimi saptanmış ve lokalize oldukları alışılmamış alanlar nedeniyle verrüköz lökoplakinin alan kanserizasyonu yarattığı düşünülmüştür (5).

Yapılan uzun süreli takipler %50 oranında hastalıkla ilişkili mortalite ile sonuçlanmıştır (224).



Şekil 2.4 : Bukkal mukazada kommissurada yerleşmiş bir homojen lökoplaki



Şekil 2.5: Palatinal mukozada yerleşmiş homojen olmayan bir lökoplaki

Eritroplaki

Queyrat tarafından 1911 yılında peniste tanımlanan lezyon, oral mukozada klinik olarak başka bir diagnostik isim verilemeyen kırmızı yama şeklinde tanımlanır (134,269).

Lökoplakiden çok daha az rastlanmasına rağmen malign potansiyeli çok daha yüksektir (202,61) . Çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalar sıklığını 0.02-0.83 arasında bildirmektedir (192). Tipik olarak da orta ve ileri yaşta erkeklerde görülür (166).

Etyolojik faktörleri hakkında kesin bir fikir olmamakla birlikte, hastaların çoğunun tütün ve alkol kullandığı bilinmektedir (192). Ağız tabanı ve yumuşak damak en sık görüldüğü alanlardır (166) .

Eritroplaki lezyonları düzgün yüzeyli ve parlak kırmızı olabildikleri gibi teşhiste zorluk çıkartacak şekilde nodüler lökoplakiye benzeyebilirler (61,202) . Eritroplaki lezyonları henüz karsinom geliştirmemiş olduğunda palpasyonda indurasyon hissi alınmaz (191) . Lezyonların histopatolojisi % 80 oranında ağır displazik değişimler yada in-situ karsinom gösterir (166).

Human papilloma virüs ile ilişkisi üzerine yapılan bir çalışmada oral eritrolökoplakilerin %33'ünde ve oral eritroplakilerin %50'sinde HPV varlığı tespit edilmiştir. Prekanseroz lezyonlu olgular takipte tutulmuş ve HPV görülmeyenler dahil hepsinde 4-12 yıl içinde oral karsinom gelişmiştir. Bu nedenle yazarlar HPV'nin, eritroplaki dahil, tüm prekanseroz lezyonlarda karsinom gelişimi için ancak bir kofaktör olabileceği görüşünü bildirmişlerdir (164).

Az rastlanan bu lezyon ile ilgili moleküler çalışmalarda yapılmış ve bir araştırmada incelenen 24 eritroplakinin 11'inde (%46) p53 mutasyonları tespit edilmiştir (187).

Tedavisi için biyopsi sonucuna göre displazi ve in-situ karsinomlarda lokal cerrahi ile çıkartılması önerilir (191,202). Hastaların uzun dönem takibi gereklidir (166).

Eritrolökoplaki

Lokalize kırmızı benekli alanlar içeren lökoplakiyi yada lokalize beyaz alanlar içeren eritroplakiyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir (222).

Homojen lökoplakilere göre 4 kat artmış malign transformasyon riski taşır (222,252). Oral mukozanın herhangi bir bölgesinde ve daha çok erkeklerde görülür. Tütün ve alkol kullanan bireylerde daha sık gözlenir. Sıklıkla lezyonda C.Albicans'ta görülür (222).

Prekanseroz Durumlar

Oral Liken Planus

İmmunolojik orijinli mukokütanöz bir hastalık olup erişkinlerde, özellikle orta yaş ve üzeri kadınlarda görülür (61,68). Bilateral olarak bukkal mukoza tutulumu sıktır (191).

Oral liken planus'un retiküler, plak, atrofik, erosiv, büllöz ve karışık olmak üzere 6 farklı formu tanımlanmıştır (252). Kimi yazarlar bu formların malign transformasyonu riskini etkilemediğini savunurken (68,147), kimi yazarlar erosiv ve atrofik tiplerde (189,202,226), kimi yazarlar da plak tipinde (141) malign transformasyon riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedir.

Kronik liken planus düşük bir malign transformasyon yüzdesine sahiptir ve görülen OSHK'lar oral mukozanın farklı alanlarında yer alırlar (61,76,147,189).

1999 yılında yayınlanan bir derlemede oral liken planusun malign transformasyon yüzdesi 0.4-2.5 arasında belirtilmiştir (256).

Mignogna ve ark'nın (147) takip ettikleri seride ise 6 yıl içinde olguların %3.7'sinde karsinom gelişimi görülmüş ve bunların bir olgu hariç hepsinde varolan lezyon alanından karsinom geliştiği saptanmıştır. Karsinom geliştiren alanlar ise azalan sıklık sırasıyla bukkal mukoza, dil, gingiva olup, karsinom olgularının %53'ünde takip eden 11 ay içinde ikinci bir primer OSHK gelişimi izlenmiştir.

İngiltere'de yapılan retrospektif bir çalışmada 1983-1996 yılları arasında teşhis edilmiş 832 OLP hastası incelenmiştir. Malign transformasyon oranı %0.8 olarak belirtilip bu olguların biri hariç hepsine karsinom gelişen alan daha önce erosiv tipte OLP'nin yer aldığı bukkal mukoza olarak belirtilmiştir (189) .

İtalya'dan bildirilen 402 olguluk bir OLP serisinin 5 yıllık takibinde %2.23 oranında malign transformasyon görülmüştür. Hastaların Hepatit C virüsü (HCV) yönünden de araştırıldığı çalışmada %19.3 oranında pozitiflik bulunmuş, malign transformasyon gösteren toplam 9 olgunun ise 4'ü HCV pozitif olarak belirtilmiştir (77).

Duffey ve ark.'nın (56) çalışmasında OLP'nin malign transformasyon potansiyelinin hastalığın tedavisi için kullanılan yoğun kortikosteroid rejiminin yarattığı immünoşüpresyon ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.

Moleküler düzeyde yapılan araştırmalarda da, OLP lezyonlarında p53 ve c-erbB-2 ekspresyonlarını anlamlı derecede farklı bulunmuş ve bu durum karsinom gelişimine yatkınlık olarak değerlendirilmiştir (126,254).

OSHK'ların erken tanısı için OLP hastalarının takip altında tutulmaları önemlidir. Hastaların uzmanlar tarafından yılda üç kez yapılacak klinik ve gerekirse biyopsi ile histopatolojik incelemeleri yeterli bulunmaktadır (146,147).

Oral Submuköz Fibrozis

Hastalık 1950'lerde tanımlanmış olup fibröz dokunun oral mukozanın korium tabakasının altına yayılması sonucu ortaya çıkar. Erken fazda veziküller ve küçük ülserler görülebilir ancak bu durum geçici olup generalize bir epitel atrofi ile sonuçlanır. Fibrozisin oral mukozadaki artan etkisi zaman içinde ağız açamama ve dilin ağız tabanına bağlanmasına kadar varır hatta daha ileri olgularda yumuşak damakta skar dokusu oluşumu bildirilmiştir (68).

Esas olarak Hindistan yarımadasında görülse de çeşitli Asya ülkelerinde de görülmektedir. Özellikle İngiltere'den bildirilen olgu sayısında Hindistan'dan gelen göçle artış mevcuttur (145).

Oral submuköz fibrozisin (OSF) nedeni tam olarak açıklanamasa da genetik yatkınlık ve betel çiğnenmesine karşı fibroblastik bir cevap olarak yorumlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar betel çiğnenmesine bağlanan bu durumun bu nedenle alışkanlığın yüksek düzeyde olduğu Hindistan yarımadasında yaygın olduğunu göstermektedir. OSF 'nin OSHK geliştirme riski 10-15 yıllık takiplerde %10 olarak bildirilmektedir. Çeşitli ülkelerden malign tranformasyonuna dair olgu raporları yayınlanmaktadır (135,145).

İntraoral kortikosteroidler dahil pek çok ajan denenmişse de tatmin edici tedavi sonuçları yoktur. Bu konuda en doğru yaklaşım betel çiğnenmesinin önlenerek hastalığın riskinin azaltılmasıdır (68).

Sideropenik Disfaji

Aynı zamanda Paterson-Kelly yada Plummer-Vinson sendromu olarak da bilinen hastalık esas olarak orta yaşlı demir eksikliği olan kadınları etkiler. Oral ve farengeal mukoza atrofik ve parlak kırmızıdır. Bu durumda oral lökoplakiler ve OSHK'lar gelişebilir (68).

Aktinik Şelit

Aktinik keratoz derinin prekanseröz bir durumu olup güneş ışığına kronik olarak maruz kalanlarda görülür. Alt dudak etkilendiği zaman ise bu duruma aktinik şelit adı verilir. Güneş ışığına kronik maruz kalmak geniş coğrafyalarda aktinik şelit ve buna bağlı olarak ta gelişen dudak karsinomunun nedeni olarak görülmektedir (202,222).

Aynı bölgede yaşayan siyah tenli etnik gruplarda, açık ten renkli bireylere kıyasla görülen düşük dudak karsinomu sıklığı görülmektedir. Bu melaninin güneş ışınlarına karşı koruyucu etkisi ile açılanabilir (25, 33).

Klinikte alt dudağın vermilion sınırı boyunca atrofi veya ülserasyon olarak kendini gösterir. Aktinik şelitlerin yaklaşık %10'u malign transformasyon gösterir. Güneş ışığı etkisi güneş kremleri ile önlendikten sonra iyileşmeyen lezyonlarda tedavi seçenekleri cerrahi eksizyon, topikal retinoid veya 5-fluorourasil kullanımıdır (222).

Enfeksiyonlar

Virüsler

Herpes simpleks virüsünün (HSV) hücrelerde bir çok sayıda mutasyona neden olduğu gösterilmiştir. HSV ve tütün arasındaki kokarsinojenik etki hayvan

çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak OSHK'larda HSV izole edilememiştir. Bu nedenle virüsün onkojenik bir rolü varsa bunu vur-kaç yöntemi ile yaptığı ve arkasında varlığına dair bir iz bırakmadığı düşünülmektedir (61).

Hepatit C virüs enfeksiyonunun oral kanserle ilişkisini araştıran çalışmalarda mevcut olup HCV enfeksiyonunun normal popülasyona oranla OSHK hastalarında daha yüksek sıklıkla bulunduğu Japonya'da yapılan ulusal bir çalışmada bildirilmiştir (159).

Ayrıca aynı çalışma grubunun HCV hiperendemik alanda yaptıkları bir araştırmada da incelenen 685 olgunun %12.3'ünde HCV enfeksiyonu tespit edilirken bu olguların %6.9'unda lökoplaki ve %1.5'inde OLP saptanmıştır (160).

HCV'nin multipl primer neoplazmlara sahip oral kanser olgularında da yüksek sıklıkta olduğu bildirilmiştir. Burada varılan sonuç, enfeksiyonun yarattığı genel immünoşüpresif etkiden bağımsız olarak virüsün karsinogenezdeki direk etkisinin tespitinin güç olduğudur (280) .

HPV DNA'sı, özellikle tip 16, oral kanserlerde bulunmuştur. 2002 yılına kadar incelenen 4768 oral karsinom olgusunda %22 oranında HPV pozitifliği saptanmıştır (237). Farklı çalışmalarda ise % 42 (104), %54.3 (42) gibi oranlarda HPV pozitifliği bildirmektedir.

Papilloma virüsleri (özellikle HPV 16) servikal kanserlerle yakından ilişkilidir (71,206,223) ancak oral karsinom ile ilişkisi tartışmalı olup virüs aynı zamanda normal epitel ve papillomlarda da görülmektedir (26).

1982-1997 yılları arasındaki HPV- oral karsinoma çalışmalarını değerlendiren bir raporda normal epitele göre displazik epitelde ve karsinomda artan HPV pozitifliğinin etyolojik faktör olarak altını çizmiştir (148).

OSHK'larda yapılan HPV araştırılması kimi çalışmalarda olguların yarısında gösterilirken polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmalarında ise oran %90'lara çıkmaktadır (61).

Chen ve ark'nın (29) yaptıkları OSHK'larda PCR ile HPV tespitine dair çalışmada, HPV 6, 11, 16, 18'i sigara içen ve betel çiğneyen bir grupta incelenmiş, çalışmanın sonucunda HPV 16 ve betel çiğnenmesi Tayvan'da görülen OSHK'lar için majör bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Bir Hindistan çalışmasında ise HPV 16'nın OSHK'da direk bir rolü olabileceği ancak premalign lezyonlarda daha yüksek sıklıkta görülmesi nedeniyle erken safhada karsinogenez olayında yer alıyor olmasının daha yüksek olasılık olduğu belirtilmiştir (44).

Yapılan çalışmalarda oral kanserlerde yüksek sıklıkta rastlanan p53 gen mutasyonunun HPV tarafından başlatabileceği kanısına varılmıştır (26,68). Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da öngörülen iki olasılık; 1.HPV erken dönem onkogen ürünlerinden E6 ve E7'nin konak keratinosit süpresör gen proteinlerinden p53 ve/veya retinoblastoma (Rb) hücre döngüsü kontrolünü engellemek üzere bağlandıkları, 2. Viral E6 ve E7 onkoproteinlerinin epidermal büyüme faktörü reseptörlerine bağlanarak bunların overekspresyonunu indüklediğidir (202) .

Zhang ve ark'nın (285) transplantasyon sonrası OSHK'ları incelediği çalışmada da yüksek HPV sıklığı bildirilmiş ve Graft-Versus-Host hastalığında görülebilecek displazinin oral kanser riskinin güçlü bir belirleyicisi olabileceği ve yüksek sıklıktaki HPV'nin bu duruma eşlik ettiği tespit edilmiştir. HPV pozitif OSHK hastalarının prognozlarının HPV negatif gruptan daha iyi olduğuna dair oldukça ilgi çekici bir bulgu iki farklı çalışmanın sonuçlarında bildirilmiştir (140,237).

Bakteriler

Geçmişte oral lökoplaki ve OSHK ile birlikte görülen tersiyer sifiliz olgularına rastlanırdı. Ancak son zamanlarda erken tanı ve başarılı tedavilerle bildirilen tersiyer sifiliz olgusu yok gibidir. Sifilitik lökoplaki sifilizin geç döneminde gelişen ve yüksek

malign potansiyele sahip bir lezyon olsa da enfeksiyonun çok ender görülmesi nedeniyle artık belirgin bir risk faktörü değildir (26) .

Ayrıca geçmiş dönemde tersiyer sifiliz ile birlikte görülen oral kanser olgularında, tersiyer sifilitik glossitin tedavisi için kullanılan arsenik preparatlarının ve ağır metallerin mi, yoksa bakterinin kendisinin mi karsinogenezde etkili olduğuda tartışmalıdır (68,166,191) .

Mantarlar

Kronik kandidiazis epitelyal displazi içeren hiperkeratotik plaklar veya benekli lökoplakilerin oluşumuna yol açabilir (26). Ancak bu lezyonlarda primer etkenin *Candida Albicans* olduğu tartışmalıdır (166). Özellikle sigara içenlerde daha çok görülen (68) bu lezyonlardan gelişen malignitelere dair izole raporlar bulunsa da, bunlar tüm olguların çok küçük bir bölümünü oluşturur (26,61,191) .

Genetik Sendromlar

Kongenital diskeratozda OSHK gelişim riski belirgin bir şekilde artmıştır. Oral kanser aynı şekilde Fankoni anemisinde bir komplikasyonudur. Takip edilen bir seride Fankoni sendromlu hastaların %57'sinde OSHK gelişimi izlenmiştir. Bloom sendromlu hastalarda da OSHK gelişimi görülür. Ancak OSHK'lerin görülme sıklığı az olduğundan etyolojilerindeki genetik komponent belirsiz düzeydedir (25,26).

Bunların dışında kseroderma pigmentosum, ataksia telenjektazi de, Bloom sendromu ve Fankoni anemisinde olduğu gibi, oral kanserlerinde dahil olduğu, artmış ikincil malignite geliştirme riski taşır. Li Fraumeni sendromunda ise buna ek olarak oral kansere predispoze durum oluşur. Tüm bu sayılan kalıtsal genetik sendromlar, defektli tümör süpresör genlere bağlı olarak kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (184).

Beslenme

Sideropenik disfajide olduğu gibi kronik demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda oral kavite dahil tüm gastrointestinal mukoza boyunca atrofi görülür. Bu atrofi hastaları özofagal ve oral karsinomalar için yüksek risk grubuna dahil eder. Ancak serumda demir veya diğer minerallerin düşük seviyede olması ile kanser gelişimi arasında direk bir ilişki kurulamamıştır (202).

Brezilya’ da yapılan bir çalışmada diyetle hayvansal ve doymuş yağın yüksek miktarda bulunmasının oral kanser gelişimindeki rolü gösterilmiş ve pişirilmemiş yağ ve A vitamininin kanserden koruyucu rolü belirtilmiştir (249). Ayrıca diyetle artmış protein ve karbonhidrat alımının artan oral kanser riskini ve karoten alımının önleyici rolü üzerinde de raporlar mevcuttur (287).

Diyette alınan C vitamini ve fenollerin oral kanserlerde önleyici etkisi moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8,287).

Üzerinde çok tartışılan bir diğer konu çay, kahve içme alışanlıklarının oral kanser gelişimi üzerindeki rolüdür. Tavani ve ark.’nın (243) çalışmasında günde 3 fincandan fazla kahve veya çay içme ile 1 fincan ve daha az içme arasında oral kanser gelişimi konusunda herhangi bir fark görülmezken, Zheng ve ark’ı da (287) hangi sıcaklıkta içildiği önemli olmaksızın çay içmenin oral kanser riskini arttırmadığını belirtmişlerdir.

Oral Hijyen ve Dental Travma

Direk bir ilişki bulunmasa da uygun olmayan protezlerin yarattığı kronik irritasyon alanlarından gelişen oral karsinomlar bulunmaktadır (202). Ancak kimi yazarlar kronik travma ile karsinom gelişiminin tamamen ilgisiz olduğunu savunmaktadır (40,61). Diğer etiyolojik faktörlerin bulunmadığı durumlarda klinik

görünümü travmatik lezyonu çağrıştırırsa da histopatolojik inceleme sonucu skuamöz hücreli karsinom bulunan olgularda bildirilmektedir (170).

Stres

Oral prekanseröz lezyonlarda ve OSHK'lerde stresin etkisinin incelendiği çalışmada 167 oral kanser ve 234 oral epitelyal displazi olgusunun %19'u klinik depresyon skorlarına göre depresyonda olarak tanımlanmıştır. Kanserli hastaların skorları displazili gruba oranla daha yüksek bulunmuştur (195).

OSHK'larda Klinik Bulgular, Tanı, Histopatoloji ve Evreleme

Klinik Bulgular

Erken Dönem Bulguları

En erken dönemde karsinomlar ağrısız kırmızı, benekli veya beyaz yamalar olarak görülürler. Nadiren ülserasyon gösterirler (26).

Olguların büyük bir kısmı başvurudan 4-8 ay önce ağız içindeki bir farklılaşmayı hissettiklerinden bahseder. Ancak bu dönemde ağrı olmadığı için başvuruda gecikirler (166).

Eritroplakilerin ve benekli lökoplakilerin büyük yüzdesi zaten ilk biyopside malign olarak tespit edilir (26). Erken karsinom ile prekanseröz lezyonların benzer görünümü keratinizasyon olayından kaynaklanır. Her iki lezyonda normal düzeyde keratin tabakası içermediklerinden alttaki vasküler tabakanın kırmızılığı yüzeye yansır ve aynı zamanda erken karsinomda incelmış epitel ve neoplazma karşı cevap olarak

artan enflamasyon vasküler dokuda da artışa neden olur bu nedenle benzer bir görüntü ortaya çıkar (166,202). Ancak epitelyal displazi varlığı karsinomun prekanseröz bir lezyondan geliştiğinin kanıtı sayılamaz (26,68).

Karsinom büyüdükçe yükselmiş bir nodül görünümü alır veya ülserleşir. İndurasyon enflamasyon ve infiltrate olan dokuların fibrozisinden kaynaklanır. Karsinom indure bir ülser oluşturduğu zaman tipik kıvrımlı kenarı oluşur. Ülserasyona hafif ağrı, özellikle baharatlı yiyecekler yendiğinde, eşlik edebilir. Oral karsinomların yayılma yolu direk invazyon veya lenfatik metastazla olur. Prognoz lokal yayılım ve nodal katılım olduğunda keskin bir düşüş gösterir (26).

Dudak

Görülür bir alanda olması nedeniyle dudak karsinomları genelde erken safhada teşhis edilirler (68,202). Reid ve ark'nın (193) oral in situ karsinomların inceleyen çalışmasında dudak in situ karsinomları %40 görülme sıklığı ile birinci sırada yer almaktadır.

Dudak karsinomları, tüm oral karsinomların %30-40'ını oluştururlar ve diğer intraoral karsinomlardan daha iyi bir prognoza sahiplerdir. (68,202).

Genellikle orta hattın bir tarafında görülür ve vermilion sınırına yakındır. Dudak kanserleri açık tenli insanlarda daha sık görülür (33,191). Orta yaş üstü erkekler sık etkilenirler (9,26). Bu tarz karsinomlar kronik ultraviyole radyasyonuna maruz kalan bireylerde tipiktir (166). Dudağın melanin pigmenti içermemesi ana neden olarak görülmektedir (9,33).

Etkilenen bireylerin %70'inin dış ortamda çalıştığı tespit edilmiştir. Genellikle aktinik şelit ile ilişkilidir (68,166). Ayrıca sigara, pipo ve puronun alışkanlık olarak tutulduğu alanda da gelişir. Alt dudakta gelişen karsinomlar sıklıkla böyledir (166,191).

Alt dudak, üst dudağa oranla daha çok etkilenir (9). Bununla birlikte alt dudakta görülen karsinomlar genellikle iyi diferansiye olup geç metastaz yapma eğilimi gösterirler (191,202).

Çoğu erken evreli lezyon asemptomatiktir ve klinikte sınırları tam olarak belirli olmayan hafifçe kabarık kırmızı oluşumlar olarak görülür (9). Daha sonra iyileşmeyen yara, fissür, kabuklanma, nodül veya ekzofitik kitle şeklinde gelişir (9,26,117). Nadir olarak ülseratif olabilir (9).

Erken evre alt dudak karsinomları metastaz yapmadan teşhis edildiğinde iyileşme %100'e yakındır (202). Ancak hastalardan alınan anamnezlerde sıklıkla dudakta aylar veya yıllardır bu şikayetin olduğu tespit edilir (9,117). Tümör büyüdükçe tüm dudağı kaplar, orbiküler kas ve çevre dokulara (komissura, cilt ve yanak) yayılır (9,117). Orta hatta ulaşan veya geçen tümörler her iki boyuna metastaz yapabilir (9,191).

Tümörün büyümesi ile tükürüğün devamlı dışarı akması, yeme ve konuşma bozuklukları görülür. İleri evrelerde tümörde kanama ve dudakta ağrı olur. Tümör nadiren mental foramenden geçerek, mental sinir boyunca mandibula kanalı içine yayılır. Mental sinir tutulumunda alt dudakta parestezi ve uyuşukluk başlar. Panoramik radyografilerde kanalda genişleme saptanır. İhmal edilmiş hastalarda mandibula ve maksilla kemik invazyonları ve bunlara bağlı olarak gelişen ağrı, enfeksiyon ve hemorajiler görülebilir (9,117).

Tanı sırasında lenf bezi metastazı hastaların %2-10'unda bulunur (117,166). En sık tutulan lenf bezleri ise submental lenflerdir (26, 117, 166).

Dil

İlk muayenede genellikle ileri evre lezyonlar söz konusu olup en sık etkilenen alanlar dilin laterali ve komşu alt yüzeyidir (Şekil 6,7) (9,26,166). Tüm oral karsinomların %25'i (202) ve intraoral karsinomların %50'sinden fazlası dil

karsinomları olup (166), genç bireylerde de benzer yüzdelerde gelişimi görülmektedir (209).

Dil karsinomları ekzofitik, ülseratif veya fissür şeklinde iyileşmeyen yara şeklinde görüntü verirler (9,117). Bazen beraberinde lökoplaki bulunabilir. Tümör zamanla endüre olur, ülserleşir ve enfekte olur. Küçük kanserler lokal ağrı, yanma ve rahatsızlık şeklinde belirti verirler. Lezyon kanadığında tükürükte kan görülür (117). 2 cm çapından küçük lokalize lezyona sahip hastaların tedaviden sonra 5 yıllık sağkalım oranı %60'tan fazladır (26).

İleri evrelerde tümörün derin dil kaslarına yayılımı sonucu dil fikse olur ve konuşma,yutma gibi fonksiyonlar etkilenir (26,117,191,202). Mandibula invazyonunda ağrı ve palpasyonda hassasiyet gelişir. İleri evrelerde bunların yanı sıra genel durum bozukluğu ve kilo kaybı da söz konusudur. Lezyon önden arkaya, yandan ortaya doğru geliştikçe, hem lokal hem de rejyonel metastaz olasılığı artar (9,25). Tanıda hastaların %35-65'inde boyun tutulumu vardır (9,117). Etkilenen lenf nodülleri büyümüş ve sertleşmiştir. Derin dokulara ve deriye fikse olur. Böyle durumlarda prognoz kötüdür. Hastaların sadece 1/6'sında sağkalım 5 yıl ve üstüdür (26).

Gorsky ve ark'nın (87) inceledikleri 322 olguluk dil karsinomları serisinde 5 yıllık total sağkalım %56 olarak belirtilmiş ve sağkalımda etkili olan faktörler arasında tümörün lokalizasyonu, diferensiasyon derecesi ve yaş yer almıştır.

Ağız Tabanı

5. ve 6. dekatta daha çok erkeklerde görülür (9). Tüm oral karsinomların %20 (202) ve intraoral karsinomların %35 kadarını oluştururlar (166).

Ağız tabanı karsinomları dil tarafında hissedilen çıkıntı şeklinde başlarlar, daha sonra ülserleşir ve enfekte olurlar (117). En sık ön ağız tabanı bölgesinden gelişirler, ülser veya ekzofitik tümörlerdir (9,25,117,202). Bazen primer tümörün yakınında

lökoplazik alan bulunur (9,191). Tüm oral karsinomlar içinde en çok prekanseröz lezyondan gelişen karsinom bu alanda mevcuttur (166).

Ağız tabanı karsinomlarının çoğu orta derece diferansiye olup hızlı metastaz yaparlar (202). Lezyonlar başta basit bir irritasyon gibi değerlendirilip ihmal edilebilir ancak ilerleyip derin doku ve lingual sinir dallarının tutulmasıyla oluşan ağrı ve hareket kısıtlılığı ile kendilerini belli ederler (9,25,202). Orta hatta yer alan lezyonlar bölgedeki gözeli dokunun iyi bir bariyer oluşturamaması nedeniyle hızla alttaki dokuları tutarlar. Kas ve periost tutulumu, serbest hareket ve palpasyonda fiks olmuştukça neden olurken sinir tutulumu ağrı ve hareket kaybına yol açar (9). Tümörün majör tükürük bezleri duktus ağızlarını infiltre etmesiyle ağırlı tükürük bezi şişmeleri olabilir (9,117).

İleri evrelerde dil kasının tutulumuna bağlı olarak konuşma ve yutmada problemler görülebileceği gibi hemorajide şikayetler arasında yer alabilir (117,191). Boyun tutulumu aynı dil kanserlerinde olduğu gibi lezyonun lokakizasyonu arkaya doğru ilerledikçe artar (9,25).

Tanıda hastaların neredeyse yarısında ilk muayenede boyun tutulumu vardır (9,117). Bazı serilerde boyun tutulumu T3 olgular için %70'lere ulaşmaktadır (9). Karşı tarafa yada her iki tarafta birden metastaz olasılığı dil tümörlerinden daha yüksektir (9). Mandibula tutulumu klinik olarak T1 olarak görülen lezyonlarda %7 iken T3 lezyonlarda %63'e çıkmaktadır (9).

Gingiva

Diğer intraoral tümörlere oranla daha az sıklıkta görülürler. Oral kanserlerin yaklaşık %6-10'unu oluştururlar (9,202). Tüm intraoral karsinomlar içinde tütün ile en az ilişkisi olan karsinom sayılabilir (166). Kadın erkek oranlarında da ağız tabanı karsinomlarında olduğu kadar büyük bir fark gözlenmez (6). Olguların %80 kadarında tümör alt gingivada ve arka 1/3'lük kısımdan gelişir (9,202).

Gingiva karsinomlarında diş protezinin yerine oturmaması, çiğneme sırasında veya protezin takılması sırasında kanama şikayetleri olur. Dişleri olan hastalarda ise diş ağrısına benzer şikayetler olduğundan, hastaların anamnezlerinde çoğu kez diş çekim hikayesi bulunur (9,117,202).

Muayenede ekzofitik veya ülserle tümör görülür (117). Erken dönemlerde mandibula veya maksillaya invazyon yaparlar (26 ,117). Olguların %35-50 kadarı histolojik veya radyografik olarak tutulmuş mandibula ile başvurur (9,117). İleri evrelerde trismus ve ciddi ağrılar gelişir.

Tanıda %15-20 olguda pozitif lenf ganglionu tespit edilir (9,117). Boyun metastazında en sık tutulum submanibuler ve submental bölgelerdir. Üst alveoler bölgeler söz konusu olduğunda ise ilk olarak derin jugüler lenf ganglionları etkilenir (9).

Dişetin benign reaktif ve enflamuar lezyonları ile karışabileceğinden görünür bölgede olmasına rağmen, tanıda gecikme söz konusudur (9). 40 yaş altında görülmeleri son derece nadir olmakla beraber 14 yaşında bir erkek hastada ortodontik aparey kullanımına bağlı olduğu düşünülen inflamuar bir lezyonun iyi diferansiye gingiva karsinomu olarak tespit edildiği de bildirilmiştir (14).

Yanak Mukozası

Oral karsinomların ender görülen formlarındadır. Tüm oral karsinomların %5 kadarını oluşturur. En sık erkeklerde ve 7 dekatta gözlenir (9). Lezyon genellikle oklüzal hatta yer alır (202). Hastalardan alınan anamnezde protez irritasyonu, maloklüzyon nedeniyle ısırılan yanak, sigara ve alkol kullanımı (9) ve tütün çiğnenmesi (25) sıklıkla belirtilir.

Yanak karsinomları ekzofitik, ülseröz veya verrüköz tipte olurlar ve sıklıkla lökoplaki zemininden gelişirler (9,26,117). Lezyonların çoğu orta derece diferansiyedir (202). Başlangıçları sinsidir. Tümör büyüyünce yanakta yara, ağrı ve hemoraji oluşur. Parotis duktusunun tümörle tıkanması sonucu ağrılı şişlikler görülür.

Ekzofitik tümörler ağız içini doldurabilir, ülseröz tümörler ileri evrelerde yanak cildine açılabilirler. Tümörün pterigoid kası invaze etmesi trismusa, maksilla ve mandibulayı invaze etmesiyle ise ciddi ağrılara yol açar (117).

Tanıda hastaların %30-50'sinde boyun tutulumu vardır. Lezyon arkaya doğru gittikçe derin jugüler ganglionların tutulum riski artar (9).

Retromolar Üçgen

Özellikle sigara ve alkol anamnezi olan ileri yaştaki erkeklerde gözlenir. Bu bölgenin küçük olması nedeniyle sıklıkla başvuruda komşu dokularda tutulmuştur. Ülsere ve infiltratif tipte lezyonlardır (9).

Retromolar üçgende yer alan karsinomların biyolojik davranışı oral karsinomlardan daha çok orofarenks tümörlerine benzerler. Tanıda olguların %50-60 kadarının boyun tutulumu mevcuttur. Klinikte ağrı ön plandadır. Boyunda kitle, trismus, lezyon orofarenkse ulaştığında ise işitme azlığı görülür.

Tümörün üç boyutlu tam olarak değerlendirilmesi için hem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem de bilgisayarlı tomografi (BT) bilgileri değerlidir. Multipl primer gelişim riski nedeniyle direk larengoskopi, özefagoskopi ve bronkoskopi ile hasta değerlendirilmelidir (9).



Şekil 2.6: Dil karsinomu



Şekil 2.7: Dil karsinomu



Şekil 2.8: Sert damak karsinomu



Şekil 2.9: Dudak karsinomu

Sert Damak

Tüm oral karsinomların %0.5'ini oluşturlar (9). Sert damağın skuamöz hücreli karsinomları üzeri ülser ekzofitik lezyonlardır. Sıklıkla ağrısız bir kitle olarak görülürler (9). Ters sigara içiminin olduğu Hindistan yarımadasında sık görülürler (191).

Hastada dental protezinin yerine oturmaması, ağrı ve hemoraji gibi semptomlar olabilir (9,117). Olasılıkla periost iyi bir bariyer oluşturduğundan başlangıçta derine kemiğe inmek yerine yüzeysel olarak yayılır ve kemik destrüksiyonu yapmadan önce oldukça büyük boyutlara ulaşırlar (9). Kemiğe invazyon yaptıklarında tedavi olumsuz yönde etkilendiği gibi prognozda kötüleşir (26).

Tamam hastaların %10-25'inde lenfadenopatiler tespit edilir (9,117).

Yumuşak Damak

Çoğunlukla ülser ve diffüz infiltratif tümörlerdir (117). Lökoplaki şeklinde kabarmış veya ödemli olabilirler (174). Çoğu iyi diferansiye karsinomlardır (117). Yumuşak damak karsinomları sert damak, tonsiller kıvrımlar ve tonsillere daha az olarak da yanak mukozası, dil kökü ve pterygoid fossaya yayılırlar.

Tümör yumuşak damakta lateral bölgede sınırlı ise üst boyun lenf bezlerine, uvula lokalizasyonlu veya orta hat tutulumu varsa bilateral üst boyun lenf bezlerine metastaz yapar (117,174). Hastaların %50'sinde ilk muayenede pozitif lenf nodu vardır (174). T3 ve T4 lezyonlarda görülen düşük sağkalım oranlarından dolayı tedavi prensibi, cerrahiye takiben radyoterapidir (113).

Tanı ve Histopatoloji

Deri kanserleri ve oral kanserler dışında sadece inspeksiyonla şüphe uyandıracak hatta teşhis edilecek başka bir kanser türü yoktur (279). Ancak her ne kadar görülür alanda olsalar da çoğu kez erken tanı konulamaz (191,279).

Erken tanı oral kanser olgularında sağkalım oranını en çok etkileyen faktörlerin başında olsa da çoğu kez hastalar hekime başvurmakta geciktiklerinden ve nadiren de erken dönem lezyon görüntüsünün hekimler tarafından ayırıcı tanısı ivedilikle yapılamadığından tanı gecikir (168,181,279).

3 haftadan uzun zamandır varolan teşhis konmamış her türlü kitle ve ülser kanser şüphesi ile incelenmelidir (171). İntraoral muayene öncesi hastadan detaylı bir anamnez (yaş, etyolojik faktörler, beslenme alışkanlıkları vb.) alınması gerekir. Daha sonra oral mukoza yüzeyleri inspeksiyonla muayene edilir. Lezyonun bulunduğu alan palpe edilerek indurasyonun olup olmadığı tespit edilir. Servikal lenf nodülleri de palpe edilerek olası lenf metastazları araştırılır (117,279). Tümör boyutu, lokalizasyonu ve yayılımı kaydedilir (117).

Kemik invazyonları mandibula (panoramik, yan ve oblik radyografiler) ve maksiller radyografilerle, kemik sintigrafisi veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile araştırılır (117,171). Özellikle maksilladaki tümörlerde paranazal sinüslerin, orbitanın ve kafa kaidesinin katılımı radyografilerde saptanamaz ve bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerine ihtiyaç duyulur (171).

Boyundaki lenfadenopati seviyesi, lokalizasyonu, boyutu, sayısı ve mobil veya fikse olduğu kaydedilir (117). Klinik olarak boyunda lenfadenopati olmayanlarda boyun ultrasonografisi, boyun bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntülemesi tetkikleri ile okült lenf bezi metastazları araştırılır (117). Rutin olarak akciğer radyografisi ve laboratuvar tetkikleri yapılır (117).

Tümörden eksizyonel veya insizyonel (punch, wedge veya ince iğne aspirasyon) biyopsi alınır (117). Eksfoliatif sitolojinin sınırlı bir değeri vardır çünkü skuamöz epitelin bazal kısmından örnekleme alınamaz ve displazi varlığı bile tanımlanamaz.

Son zamanlarda fırça biyopsisi ile yapılan çalışmaların kiminde epitelin tam kalınlıkta örneklenebildiği bildirilirken (61), kimi çalışmalar ise örnekleme her zaman başarılı olmadığı bildirmektedir (94, 182).

Gerekirse boyundaki lenfadenopatilerden ince iğne aspirasyon biyopsisi şeklinde örnekler alınır. Genellikle büyümüş lenf bezlerinden insizyonel yada eksizyonel biyopsi alınması tavsiye edilmez (61,117). Biyopsi tanının esasıdır. Histopatolojik inceleme sonucu benign olan lezyonlarda bile biyolojik davranış sonucu doğrulamıyorsa biyopsi tekrar edilmelidir. Büyük çapta olan lezyonların birkaç farklı bölgesinden alınacak örnekler tanıda kolaylık sağlayabilir.

Bunun yerine farklı bir çözüm biyopsi alınmasından önce toluidin mavisi kullanmaktır (68,171) . Yaygın lökoplaki veya eritroplaki lezyonlarında özellikle tercih edilir. Enflamasyon, plak veya eksfoliye keratinin yaratabileceği yanlış pozitif cevapları azaltabilmek için kullanım tekniği; toluidin mavisi ile 2 kez 20’şer saniyelik gargara, sonrasında %1’lik asetik asit ile 20 saniye gargara ve mukoza gazlı bez ile kurutulduktan sonra %1’lik toluidin mavisinin 1-2 dakika boyunca topikal olarak lezyon alanına uygulanması, son olarak da 1 dakika %1’lik asetik asit ile gargara olarak tavsiye edilmektedir (36).

Lezyonlar 1cm yada daha küçük çapta olduklarında klinisyenler genellikle eksizyonel biyopsiyi tercih ederler. Ancak oral karsinomlarda pek çok alanda 1 cm, dil karsinomlarında ise 1,5-2 cm sağlam sınır bırakma gereği dikkate alınmalıdır. 5mm’den daha az sağlam sınırı olan eksizyonların rekürrens oranları belirgin derecede yüksektir (171) .

Oral kanser tanısında tükürükten faydalanılmaya çalışılmaktadır. Tükürük transkriptom analizi ile incelenen örneklerde kanserle ilgili mRNA biomarkerlarının OSHK hastalarında normal bireylere göre 3.5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir (136).

Otofloresan fotoğraflamanın oral karsinomların tanısında kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada hayvan modellerinde kas tabakasına ulaşmış olan skuamöz hücreli karsinomları turuncu floresan %100 başarı ile işaretlemiştir. İnsanlarda ise incelenen 16 malign tümörün 14'ü turuncu floresan ile tespit edilmiştir (169).

Histopatoloji

Skuamöz hücreli karsinom tanısı, alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesi sonucunda konur (61,202). Hemen tüm lezyonlarda alttaki bağ dokusuna invazyon ve malign hücrelerin onları uzak bölgelere taşıyacak lenfatik ve damar yollarına yaklaştığı izlenir (202).

Her ne kadar tüm karsinomların metastaz yapma kapasiteleri olsa da bazı skuamöz hücreli karsinomların bu konuda farklı kapasitede oldukları bilinir. Bu oral skuamöz hücreli karsinomlarda histolojik tiplere göre farklılaşan bir durumdur. Histolojik farklılık tümör hücrelerinin normal çok katlı skuamöz epitele ne kadar yakın bir doku yapısı içerdiği ve diferensiasyon derecesi ile ilişkilidir (202).

Belirgin derecede keratin üreten ve keratinin bazal hücrelerden olgunlaşmasına dair belirtileri olan tümörler iyi diferansiye olarak tanımlanır. Keratin içermeyen yada az miktarda keratin içeren ancak yapı itibarıyla çok katlı skuamöz epitele benzeyen tümörler orta derece diferansiye, keratin içermeyen ve çok katlı skuamöz epiteli çok az andıran ve normal doku yapısından belirgin derecede uzak çok fazla miktarda hücre anomalisi gösteren tümörler az diferansiye olarak adlandırılır (166,202). Keratin üretimi olan hücreler ve keratin incileri sık gözlenen bir bulgudur. Komşu yapılara küçük kafesler şeklinde hiperkromatik hücrelerin invazyonu da skuamöz hücreli karsinomlarda tipiktir. Histopatolojik incelemede ayrıca değişen miktarlarda mitozlar, nükleer polimorfizm ve keratin görülür (191).

Az, orta ve iyi diferansiye kavramları görülen hücre anomalilerinin şiddetini belirtir. Bu anomaliler epitelin tam kalınlığı boyunca devam etmiyorsa, in-situ

karsinom, eğer bazal tabaka dahil olmuş ve bağ dokusuna invazyon varsa o zaman karsinom olarak adlandırılır (61). Pek çok faktör tümörün biyolojik davranışını belirler. Bunlardan bazıları; anatomik yapılar, lenfatik drenaj şekilleridir. Ancak büyüme hızını ve metastaz eğilimini etkileyen en önemli faktör kuşkusuz diferansiasyon derecesidir (202).

Bugüne kadar karsinom teşhisi histomorfolojik değişimler temel alınarak yapılmaktaydı, ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda bu değişimleri izleyen veya onlardan önce meydana gelen moleküler değişimlerinde varolduğunu bilmekteyiz. Yakın bir gelecekte moleküler belirteçlerin tanı ve prognozun öngörülmesine olan katkıları artacaktır (61).

Evreleme

OSHK hastalarının tedavi planlamasında evreleme işlemi büyük önem taşır (202). Evreleme işlemi TNM evreleme kriterlerine bakılarak yapılır. Evreleme sistemi primer tümörün yüzeyel boyutunun ölçümü, mandibula ve maksilla gibi kemik yapıların invazyonu, derin kaslara yayılımın tespit edilmesi ve bölgesel-uzak organ metastazlarının araştırılması üzerine kuruludur.

Oral kanserlerde tanıda hastaların yaklaşık %20'si Evre I, %50'si Evre II, %20'si Evre III (ve %10'u Evre IV olarak belirlenmiştir (117) . Evreleme ve evre grupları Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4:Oral kavite ve dudak karsinomlarında TNM sınıflaması ve evreleme(60).

Primer Tümör (T)	Lenf bezi (N)
TX: Primer tümör değerlendirilmedi	NX: Bölgesel lenf bezi değerlendirilmedi
T0: Primer tümör bulgusu yok	N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok
Tis: Karsinoma in situ	N1: İpsilateral, tek ve 3 cm' den küçük lenf bezi metastazı
T1: Primer tümör 2 cm' den küçük	N2: İpsilateral 3-6 cm boyutunda tek lenf bezi metastazı veya ipsilateral birden fazla 6 cm' den küçük lenf bezi metastazı
T2: Primer tümör 2-4 cm arasında	N2a: İpsilateral 3-6 cm boyutunda tek lenf bezi metastazı
T3: Primer tümör 4 cm' den büyük	N2b: İpsilateral birden fazla 3-6 cm lenf bezi metastazları
T4: (Dudak) Primer tümör kemik korteksini, inferior alveoler siniri, ağız tabanını, yüz cildini invaze eden tümör	N2c: Bilateral veya kontralateral 6 cm' den küçük lenf bezi metastazı
T4a: (Oral Kavite) Komşu yapıları (örn. Kemik korteksi, dilin derin kasları, cildi veya maksiler sinüs, yüz cildi gibi) invaze eden tümör	N3: 6 cm' den büyük lenf bezi metastazı
T4b: Mastikatör boşluğu, pterigoid plate'ı veya kafatabanını invaze eden ve/veya internal karotid arteri çepeçevre saran tümör	Evre Grubu
Uzak metastaz (M)	Evre 0: TisN0M0
MX: Uzak metastaz değerlendirilmedi	Evre I: T1N0M0
M0: Uzak metastaz yok	Evre II: T2N0M0
M1: Uzak metastaz mevcut	Evre III: T3N0M0, T1-3N1M0
	Evre IV:
	IVA T4N0M0, T4N1M0, T0-4N2M0
	IVB T0-4N3M0
	IVC T0-4N0-3M1

Tedavi Prensipleri

Oral karsinoma tedavisi hastanın yaşına, medikal durumuna, tümörün bulunduğu alana, yayılma derecesine ve histolojik tipine bağlı olarak değişen bir komplekstir (26).

Tedavide ana seçenekler cerrahi ve radyoterapi ya da her ikisinin bir arada uygulanmasıdır (15,25,46).

Cerrahi tipik olarak, kolaylıkla eksize edilebilecek küçük karsinomlarda, özellikle kemiği infiltrate etmiş karsinomlarda (radyoterapi sonrası osteoradyonekroz görülme olasılığı nedeniyle) (84) ve radyoterapi ile başarıya ulaşılamamış olgularda tedavi seçeneği olarak tercih edilir (25).

OSHK'larda cerrahi tedavinin temel hedefi radikal bir şekilde tümörü rezeke etmektir. Bazı istisnalar hariç, kısmi rezeksiyon veya hacim küçültme amacıyla cerrahi uygulaması kabul gören bir görüş değildir. Bu nedenle bu hastalarda tümör çıkartıldıktan sonra kalan dokulardaki cerrahi sınırın makroskobik olduğu kadar mikroskobik de temiz olması çok önemlidir (46).

Radikal kanser cerrahisi 2 ana bölgeye yöneliktir. 1. Primer tümörün cerrahi tedavisi, 2. Gizli veya belirgin boyun metastazlarının tedavisi. Bu nedenle bu hastaların cerrahi tedavilerinde sıklıkla primer tümörün rezeksiyonuyla birlikte çeşitli şekillerde boyun diseksiyonları da ameliyata eşlik eder (46). Gizli metastazlar için elektif boyun diseksiyonu da yapılabilir. Bunun sonucunda, klinik olarak normal ancak histopatolojik olarak tümör içeren lenflerin diseksiyonu her ne kadar erken evre lezyonlarda sınırlı pozitif sonuç verse de, hastanın tedavisinin planlanmasında büyük önem taşır (137).

Radyoterapi, iyonizan radyasyonun kansere ve seçilmiş kanser dışı hastalıklara yönelik olarak kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi uygulamalarında önceden belirlenmiş olan tümör hacmine, tümör dokusunu çevreleyen normal dokularda

olabildiğince az hasar oluşturacak şekilde, önceden hesaplanmış olan iyonizan radyasyon dozunun uygulanması hedeflenmektedir (46).

Küratif tedavi uygulamalarında tümör hacminin ortadan kaldırılması yoluyla tedavi edilen hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve sağkalım olasılığının artırılması amaçlanmaktadır (117,235).

Palyatif radyoterapi uygulamalarında ise tümör hacminin azaltılması yolu ile tedavi edilen hastada gözlenen hastalığa ilişkin semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (46).

OSHK'larda radyoterapi eksternal ve brakiterapi uygulamaları olarak iki farklı şekilde yapılabilir. Bunlar eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulamalarıdır (46,61,117) .

Eksternal radyoterapi ışın demetlerinin hastalara dışarıdan (belirli bir uzaklıktan) yönlendirilmesi yoluyla uygulanır. Günümüzde eksternal radyoterapi uygulamalarında doğal bir radyoaktif kaynak içeren Kobalt-60 cihazından elde edilen gamma ışınları yada herhangi bir radyoaktif kaynak içermeyen lineer hızlandırıcılardan elde edilen x-ışınları kullanılmaktadır (46). Eksternal radyoterapi uygulamalarında konvensiyonel fraksiyon şemaları, genellikle 1.8 Gy ile 2 Gy arasında değişen radyasyon dozlarının günde bir fraksiyon şeklinde haftada beş gün kesintisiz olarak uygulamasını içerir (61).

Brakiterapi ise radyasyon kaynağının doğrudan tedavi uygulanan bölgeye (tümör içeren dokuya) yerleştirilmesi ile uygulanır (46,235). Brakiterapi uygulamalarının ilk yıllarında sıklıkla radyum kullanılmakla birlikte son yıllarda güvenlik ve kullanım kolaylığı nedeniyle iridyum tercih edilmektedir (46).

Radyasyon tedavisinin başarısını, tümörün yerleşim bölgesindeki damarsal yapıların ve bağ doku yapılarının radyasyon toleransları belirler (117).

Cerrahide, radyoterapide OSHK'larda tedavi etkinliği gösterilmiş olan yöntemlerdir. Erken evrelerde tanı konmuş OSHK'ların çoğunda sadece cerrahi yada

sadece radyoterapi uygulamaları ile elde edilen lokal ve bölgesel kontrol oranları eşdeğerdir (46,117,235). Örneğin dudak karsinomlarında yapılan bir çalışmada tedavi modeli cerrahi yada radyoterapi olan olguların 2 yıllık sonuçları arası fark görülmemiştir (33).

Bu nedenle tedavi öncesi tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde sağlanacak kozmetik ve fonksiyonel sonuçların hastanın ileri dönem yaşam kalitesine etkileri ile beraber göz önünde bulundurulması gerekir (46,117).

Tedaviye başlamadan önce özellikle radyoterapi görecektir olan olgularda dental hastalıklar tümüyle giderilmelidir. (25) İrradyasyon majör cerrahiden daha fazla kabul edilebilir kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar veren bir tedavi olmakla beraber istenmeyen etkilerinin uzun dönemde etkili olması söz konusudur. Bu etkiler ağız kuruluğu, mukoza ve deride atrofi, dokularda fibrozis ve osteoradyonekroza bağlı osteomyelit oluşma riskidir (25).

Erken evre OSHK'larda öncelikle radyoterapi tedavisi tercih edildiğinde hastalığın rekürrensi halinde, cerrahinin destekleyici etkisinin çok fazla olduğu ancak ilk seçenek olarak cerrahi tedavinin uygulandığı olguların rekürrensinde hastalığın lokal ve bölgesel yayılımını sınırlayan anatomik engellerin korunamaması nedeniyle kurtarma tedavisi olarak radyoterapinin başarısının son derece düşük olduğu unutulmamalıdır (46).

İleri evre OSHK'larda cerrahi yada radyoterapinin tek başına uygulandığı olgularda sonuçta elde edilen lokal ve bölgesel kontrol oranları son derece düşüktür. Tek başına cerrahi girişimde girişim yapılan bölgenin sınırlarında hastalığın lokal olarak tekrarlama şansı yüksektir (117). Radyoterapi tek başına uygulandığında ise hipoksik özellik gösteren ve radyasyon hasarına karşı dirençli olan santral yerleşimli tümör hücrelerinde kontrol sağlanamamaktadır. Bu nedenle kombine tedavi hastanın sağkalım şansını yükseltir (61). Kombine tedavide radyoterapi preoperatif veya postoperatif dönemde uygulanabilse de genellikle tercih edilen postoperatif radyoterapidir (46).

Lenf nodüllerinde rekürrens genellikle tedaviden sonraki iki yıl içinde oluşur. Bunlar cerrahi ile blok rezeksiyon yapılarak yada radyoterapi ile tedavi edilir (25).

Klinik olarak normal boyun lenflerinin rezeksiyonu bazen gizli metastazları bulmayı amaçlayarak yapılabilmektedir ancak bu da tartışmalı bir konudur (9).

Oral karsinom tedavisinde kemoterapinin de savunucuları vardır (68). Günümüzde kemoterapinin, tek başına radyoterapi veya cerrahinin yada her ikisinin birlikte kullanıldığı tedaviden daha başarılı olacağını gösteren veriler bulunmamakta ve bu nedenle halen tedavide son seçenek olarak görülmektedir. (25).

Tüm baş-boyun bölgesini ele aldığımızda kemoterapi yanıtını etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar hastanın performansı ve beslenme durumu, tümörün diferensiasyon derecesi, tümörün evresi ve primer tümörün bulunduğu bölgedir (38) . Örneğin nazofarenks ve larenks tümörlerinde yanıt iyi iken oral kavite ve tükürük bezi tümörlerinde yanıt zayıftır (46).

Başka bir çok tümörde olduğu gibi OSHK’larda da kemoterapi ile radyoterapi tedavisinin kombinasyonu uygulama çabaları sürmektedir (61). Teorik olarak kombine kemoradyoterapi hem lokal hastalık, hem de uzak metastazlar üzerine etkinlik sağlama amacına yöneliktir. Yine her iki tedavinin ayrı ayrı etkinliklerine ilave olarak bazı kemoterapi ilaçlarının radyasyon etkinliğini artırıcı özellikleri bulunmaktadır. Kemoterapi bazı radyorezistan hücre alt gruplarını, radyoterapide bazı kemorezistan hücre alt gruplarını ortadan kaldırabilir. Üstelik birlikte uygulanan tedavi ile her iki tedavi yönteminde de gecikme yaşanmaz (46).

Prognoz

OSHK’lar göğüs, deri, testis, prostat, uterus ve mesane kanserleri gibi majör kanser tipleri arasında en düşük 5 yıllık sağkalım oranına sahip kanserlerdir (180), 5 yıllık sağkalım genellikle %50’ den düşüktür (9).

Tedaviden sonraki dönemde sağkalım pek çok faktöre bağlıdır. Bu faktörler geç teşhis, ilerlemiş yaş, erkek olmak, tümörün boyutu, posteriorda konumlanma, histolojik olarak az diferansiye tümöre sahip olma, lenf nodüllerinde metastaz bulunması olarak

sıralanabilir (25). Ancak prognozu etkileyen en önemli faktör hastanın teşhis anındaki lokal veya bölgesel yayılımıdır (61).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada kanserden 2001 yılında kanserden sağkalan toplam 10 milyondan fazla olgu bulunduğu ve sağkalan her 10 kişiden 6'sının kadın olduğu bildirilmiştir (105). Erkeklerde prognoz daha kötü olmasının nedeni pek belirgin olmamakla beraber geç teşhise bağlanabilir (25).

Lokal veya bölgesel yayılım tümörün boyutu ile ilişkilidir. T1 tümörlerde bölgesel yayılım %10 – 20, T2 tümörlerde %25 – 30, T3 ve T4 tümörlerde ise %50 – 75 arasında bildirilmektedir (61). En yüksek ölüm oranı ilk iki yılda görülür. Bundan sonra hastalıktan ölenler için görece oran daha düşüktür. 10 yılı atlatan hastalar iyileşmiş olma şansına sahiptir (25).

Reid ve ark'nın (193) 1976-1995 yılları arası in-situ karsinomları inceleyen çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranı için %83 olarak belirtilmiştir. Erken dönem hastalıkta erkeklerin %90'ının ilk yıl sağkaldığı ancak oranın 5 yılda %77'ye, 10 yılda ise %55'e düştüğü bildirilmiştir (25). Geç dönem hastalığa sahip erkeklerin ilk yıl sağkalım oranı %45 iken, sadece %16'sı 5 yıl ve %12'si ise 10 yılda sağkalım şansına sahiptir (25).

OSHK hastalarının sağkalım süreleri kadar bu dönemde üst solunum ve sindirim sisteminde ikinci bir primer geliştirme olasılıkları da göz ardı edilmemelidir. Hastaların hem klinik hem de çeşitli görüntüleme yöntemleri ile yapılacak düzenli takiplerde sağ kalımda erken teşhis kadar önemli bir faktördür (12,81).

OSHK'lar ve Moleküler Biyoloji

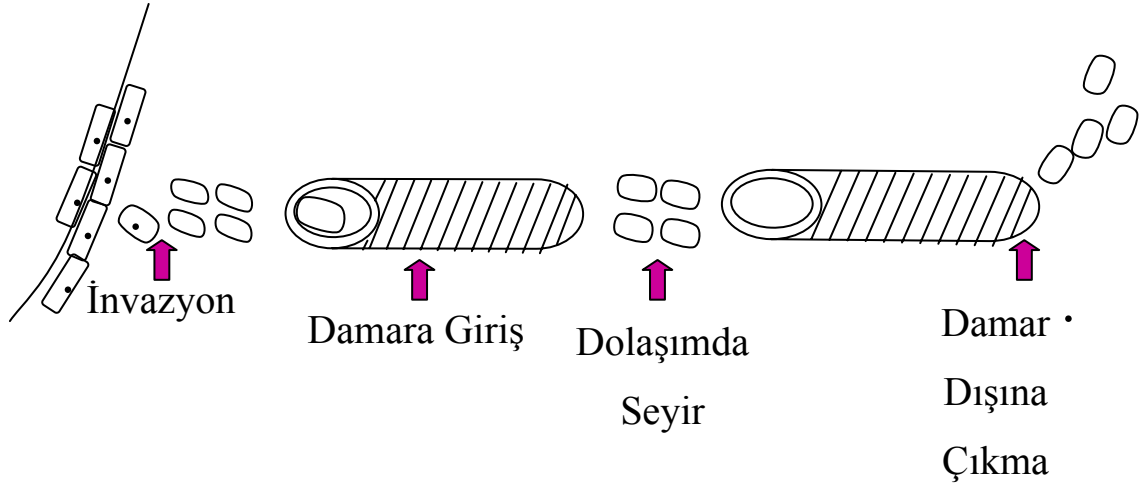
Kanserin Moleküler Temeli:Karsinogenez

Karsinogenez hücrenin davranış ve morfolojisinde değişimlere yol açan genetik bir süreçtir (61) ve temelinde öldürücü olmayan genetik hasar yatar (54,130).

Böyle genetik hasar (veya mutasyon) kimyasal madde, radyasyon gibi çevresel ajanların veya virüslerin etkisi ile ortaya çıkabilir veya kalıtsal olarak germ çizgisinde bulunabilir (30,130,194).

Genetik kanser hipotezi, bir tümör kütesinin genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücrenin (tümörler monoklonaldır) klonal büyümesi ile oluştuğunu ileri sürer. Karsinogenez fenotipik ve genetik düzeylerde çok basamaklı bir olaydır (130).

Malign neoplazm aşırı büyüme, lokal invazivlik ve uzak metastaz yapma yeteneği gibi çeşitli fenotipik özelliklere sahiptir . Bu özellikler aşamalı bir şekilde kazanılır ve olay tümör ilerlemesi olarak bilinir (130). Şekil 2.10'da tümörün ilerleyişi gösterilmiştir. Moleküler düzeyde ilerleme, bazı örneklerde deoksiribonükleik asit (DNA) onarımındaki defekte bağlı genetik lezyonların birikiminden kaynaklanır (130,216).



Şekil 2.10: Tümörün hücresel olarak ilerleyişi

Genetik hasarın esas hedefi olan üç tür normal regülatör gen vardır: büyümeyi uyaran protoonkogenler, büyümeyi inhibe eden kanser baskılayıcı genler (tümör süpresör genler) ve programlı hücre ölümü veya apoptozisi düzenleyen genler (78,130,194).

Protoonkogenlerin mutant allellerinin dominant olduğu kabul edilir, çünkü normal karşıtları bulunmasına rağmen, hücreleri değiştirebilir. Aksine, transformasyon olabilmesi için tümör baskılayıcı genin (TSG) normal allellerinin hasara uğraması gerekmektedir, bu gen ailesi bazen resesif onkogen adını alır. Apoptozu düzenleyen genler, protoonkogenler gibi, dominant olabilir veya TSG gibi davranabilir (130).

Tanımlanan üç regülatör gen dışında DNA onarımını düzenleyen DNA tamir genleride karsinogenezde önemli rol oynar (130,216). DNA onarım genleri protoonkogen, TSG ve apoptozu düzenleyen gen gibi diğer genlere bağlı ölümcül olmayan hasarı onarmak için organizmanın yeteneğini etkileyerek indirekt olarak hücrenin çoğalmasını veya yaşaması için düzenler (130,194). DNA onarım genlerindeki bir yeteneksizlik genomda yaygın mutasyona zemin hazırlar ve bu nedenle neoplastik

değişim ortaya çıkar (130,216). Örneğin, DNA tamir geni olan XRCC1'in eksikliği oral kanserler için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (216).

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomların gelişimine katılan başlıca genler proto-onkogenler ve TSG'leri içerir (61,250) . Hastalığın ilerlemesinde kromozomal bölgelerdeki allelik kayıplar, proto-onkogenlerin ve TSG'lerin mutasyonları, DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu gibi epigenetik değişimler gibi diğer faktörler rol oynar (61). Sitokin büyüme faktörleri, anjiogenez, hücre adhezyon molekülleri, immün fonksiyonun ve çevredeki normal hücrelerin homeostatik regülasyonunda rolü olabileceği düşünülmektedir (61).

Proto-onkogenlerin hücre büyümesini ve farklılaşmasını arttırırken baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinin karsinogeneze katıldığı bildirilmiştir (61,250). Protoonkogenler büyüme faktörlerinin, büyüme faktörlerinin, protein kinazların, sinyal ileticilerinin, nükleer fosfoproteinlerin ve transkript faktörlerin kodlanmasında görev alırlar (54,61). Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomların karsinogeneze katıldığı bilinen proto-onkogenler ras, siklin-D1, myc, erb-b, blc-1, blc-2, int-2, CK8 ve CK19'u içerir (61,216, 250).

Myc Onkogen Ailesi ve L-Myc Onkogeni

Protein ürünleri, normal hücre büyümesi ve sinyalizasyonunda önemli role sahip olup aşırı ekspresyonları ve mutasyonları, kontrolsüz hücre büyümesine ve tümöreneze yol açan proto-onkogenlere, onkogen adı verilir (161). Günümüzde yaklaşık 200 protoonkogen tanımlanmıştır ve bu genlerin en azından birinin aktive olmuş onkogenik şekli çoğu insan tümör gruplarıyla ilişkili olduğu açıklanmıştır (260).

Onkogenler büyüme faktörleri ve reseptörleri (hst-1, int-2, EGFR/erbB, C-erbB-2/Her-2, sis), intrasellüler sinyal ileticileri (ras, raf, stat-3), transkript faktörleri (myc, fos, jun, c-myb), hücre döngüsü regülatörleri (siklin D1) ve apoptozda yer alanlar (blc-2, Bax) olarak sınıflanabilir (161).

Protoonkogenler özellikle, hücreler arası sinyal iletiminin önemli proteinlerini kodlama özelliğine sahip olan normal hücresel genlerdir. Onkoproteinler, protoonkogenlerin mutasyona uğramış şekillerinin transkripsiyonu sonucu oluşan onkogenler tarafından kodlanan proteinleridir. Bu gibi mutasyona uğramış proteinler fonksiyon olarak anormaldirler ve normal hücrede bulunmazlar. Pek çok grupta onkogenler, büyüme faktör uyarısına karşılık olarak normal olarak üretilen transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır. Bu proteinler spesifik DNA dizilerine bağlanmada büyüme kontrol genlerinin ekspresyonu regüle etmektedirler. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivitesinin, fosforilasyonla düzenlediği açıklanmıştır (161,260).

İnsanda görülen pek çok neoplazmin patogeneğinde myc onkogen ailesine ait c-myc, N-myc ve L-myc olarak adlandırılan üç üyenin rolü bilinmektedir (165).

Myc proteinlerinin tümü (c-myc, N-myc ve L-myc) temel, helix-loop-helix ve lösin zipper bölgesi içerirler. Başka bir helix-loop-helix lösin zipper proteini olan Max ile heterodimerizasyondan sonra spesifik DNA elemanlarına (E-boxes) bağlanırlar. Ancak bu bağlandıkları bölgelerde hücre proliferasyonu ile apoptozis arasındaki dengenin kontrolünü sağlamadaki fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir. Myc gen ürünlerinin başlıca fonksiyonları hücre proliferasyonunu indüklemek ve mitojenik uyarıya karşılık olarak son dönem farklılaşmanın inhibisyonu olarak tanımlanmışlardır. Bu genler, insan tümörlerin çoğunda sıklıkla, ya amplifikasyon ya da aşırı ekspresyonla onkogenlere dönüşme yeteneğine sahiptirler (48,260).

C-myc tavuk (avian) myelositomatozis virus MC29'dan elde edilmiş viral transformasyon onkogeni olan v-myc'nin normal hücresel homologudur (229). C-myc geninin 2. ve 3. ekzonunun translasyonu sonucu oluşan Myc onkoprotein, birkaç protein kinaz tarafından fosforile edilebildiği ve nükleusta yerleştiği bilinmektedir. Ancak, diğer kromozomlarda V-myc, N-myc, L-myc benzeri birçok alt şeklinin bulunduğu bildirilmiştir. DNA'ya güçlü bağlanma ve dimerizasyondaki P-myc proteinlerinin kabiliyeti, onların nükleer yerleşimi bu proteinlerin fonksiyonel olarak transkripsiyonel düzenleyiciler olduğunu göstermektedir (37,155,229).

P-myc hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli sorumluluklar üstlenmiştir. Amplifikasyon, kromozomal translokasyon ya da nokta mutasyonu tarafından C-myc genindeki oluşan moleküler değişimler, büyüme faktör gereksiniminin azalmasına, hücre siklusunun G₁ fazının kısalmasına, normal hücrelerin transformasyonuna ve immobilizasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (124,185,229). P-myc'nin küçük hücre akciğer kanserinde (199), kolon kanseri (2) ve diğerlerinde de amplifiye olduğu bilinmektedir (2,185,199).

Yapılan çalışmalarda c-myc onkoproteininin başlıca hücre çekirdeğinde lokalize olan ve DNA'ya bağlanabilen 64-67 kDA ağırlığında bir protein olduğu anlaşılmıştır (197). Bazı iyi tanımlanmış protoonkogenlerin evölüsyon sırasında drozofiladan vertebralılara kadar iyi korunmuş olduğu bildirilmiştir (221). İn situ hibridizasyon çalışmalarıyla myc gen lokusunun Burkitt lenfoma translokasyonlarının kırılma noktası olan 8. kromozomun q24 bölgesinde yer aldığı tarif edilmiştir (188).

Yapılan çalışmalar, çeşitli insan malignitelerinde aktive olduğunda önemi gösterilmiş olan myc gen ailesinden üçünde odaklanmıştır. Bunlardan en yaygın çalışılan c-myc, ilk olarak avian myelomatosis virüsü MC29'un transforme edici geni ile benzerlik göstermesiyle tanımlanmıştır. Diğer iki myc geninden, N-myc nöroblastoma, L-myc ise küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde amplifiye olan dizilerde v-myc ile benzerlikleriyle keşfedilmişlerdir. Bu üç proto-onkogenik aileye ek olarak S-myc ve B-myc denilen iki myc geni de tanımlanmıştır. Daha henüz kısmi olarak tanımlanmalarına rağmen, bu iki gen, c-myc, L-myc ve N-myc'den farklı olarak malign oluşumları baskılamada görev alan proteinleri kodladıklarından oldukça ilginçtirler (37,162,197,229) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 Günümüzde tanımlanmış memeli myc genleri (197)

Myc geni	Fonksiyonları	c-myc ile amino asid dizisi benzerliği (%)
c-myc	Hücrel transformasyon Apoptozis Hücre döngüsü ilerleyişi	-
L-myc	Hücrel transformasyon Hücre döngüsü ilerleyişi	35
N-myc	Hücrel transformasyon Hücre döngüsü ilerleyişi	38
S-myc	Büyümenin baskılanması Apoptozis	31
B-myc	Neoplastik transformasyonun inhibisyonu	61
P-myc, L-myc	Psödogenler	L-myc'den türevlenmiş

Myc genleri, gen amplifikasyonu, kromozomla translokasyon, proviral insersiyon ve retroviral transdüksiyon ile aktive olabilirler (197).

Myc ailesinin onkogenlerinin farklı kanserlerin çeşitliliğinde rol aldığı bilinmektedir (124,185,197). Myc genleri karsinogenezise karıştıklarında, oluşan olayların başlangıç safhasında değil, tümör ilerleyişi sırasında myc'in tekrar düzenlenmesi ve amplifikasyonu sonucu meydana geldiğini göstermiştir. Myc amplifikasyonu gösteren küçük hücreli akciğer tümörlerinin, daha fazla agresif (kötü huylu) ve bu tümöre sahip hastaların da, daha kötü prognoza sahip oldukları açıklanmıştır (220,260,283, 284). Kimi çalışmalar benzer sonuçları tüm akciğer kanser tipleri için verirken (220,284), kimi çalışmalarda küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde L-myc'i iyi bir prognostik gösterge olarak tanımlamamıştır (236,278).

Myb proteini transkripsiyonel aktivasyon, negatif düzenleme, dizi spesifik DNA bağlama birimleri içermektedir. Myb pozitifliği myc'yi içeren genlerin çoğunun transkripsiyonunu stimulasyonu kadar kendi transkripsiyonunun düzenlenmesinde

görev almaktadır. Myc, myb'ye benzer olarak genellikle amplifikasyonla aktive olur ve lösemi, kolon kanseri melanom, göğüs kanserleri ve aynı zamanda bazı servikal tümörlerde de gösterilmiştir (186,260). Diğer taraftan tüm 3 myc geninin anormal ekspresyonu, hem küçük hücreli hem de küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde saptanmıştır. Myc'in amplifikasyonunun p62 protein ürününün aşırı üretimine yol açtığı ve küçük hücreli akciğer kanserinin progresyonu ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (260).

Myc gen ailesinin birkaç insan tümöründe, kromozomal translokasyonlar ya da gen amplifikasyonları gibi yeniden yapılan DNA düzenlenmelerinden dolayı aktive olabildiği bildirilmiştir (143,162).

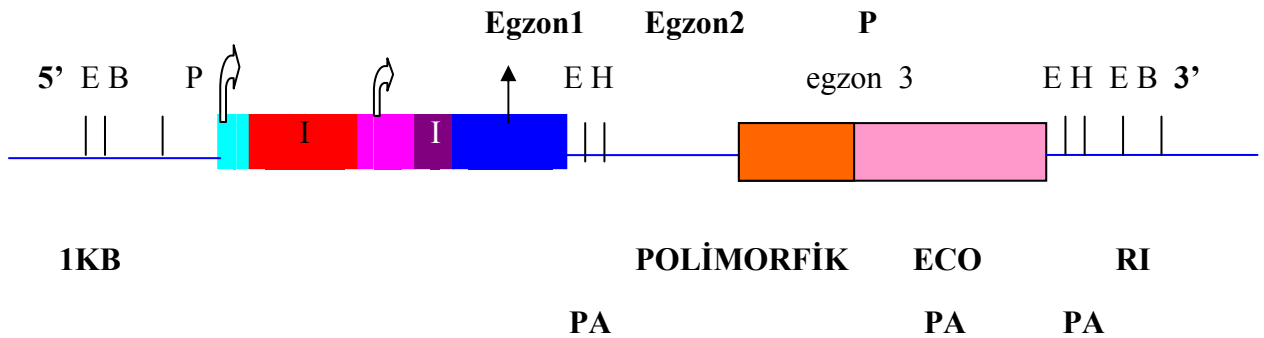
İlk kez L-myc geni, C-myc ve N-myc geni ile homoloji gösteren bir dizi gen amplifikasyonu varlığında insan küçük hücre akciğer kanseri hücre soyundan izole edilmiş (163) ve Kaye ve arkadaşları (123) tarafından dizilendirilmiştir. C-myc veya N-myc'in biyokimyasal fonksiyonları bilinmemesine rağmen, her iki gen kısa yaşam süreli nükleer fosforile proteinler kodladığı ve DNA'ya bağlanabilme özelliği bilinmektedir. L-myc geninin ekspresyonunun düzenlenmesinin kompleks olduğu bildirilmiştir. C-myc ekspresyonu, daha yaygın olmasına rağmen, L-myc gen ekspresyonunun fetal beyin, böbrek ve akciğer dokusu ile yetişkin akciğer dokusunda bulunduğu kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, küçük hücreli akciğer kanserinde yükselen endokrin hücrelerin, fetal akciğerde bol ve yetişkin akciğerde azalmış sayıda olmasından dolayı, hem yeni doğan ve yetişkin akciğerinde neonatal L-myc ekspresyonu olması ilgi çekicidir (165,245).

Gen amplifikasyonu pek çok tümörde onkogen aktivasyonunun önemli mekanizmalarından biridir. Amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu over kanserlerinde de gösterilen L-myc kompleks etki mekanizması ile araştırmacıların ilgi gösterdikleri konulardan biridir (276). Son yıllarda gastrik kanserlerde (53,107) ve özofagus kanserlerinde de (132,218) L-myc gen polimorfizm çalışmaları yapılmış ve her iki tip kanserde de kanser gelişim riski ve kötü prognozla S alleli taşıma sıklığı arasında anlamlı ilişki görülmüştür.

Spinola ve ark'nın (232) kanser prognozu ile L-myc polimorfizmini çalıştıkları geniş bir grupta da SS genotipi, akciğer kanseri hariç diğer kanser türlerinde de tümör rekürrensi, lenf nodu metastazı ve uzak metastazla ilişkili bulunmuştur.

N-myc'in artmış ekspresyonunun, kemoterapiye alınan zayıf cevap, hızlı tümör büyümesi ve kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, N-myc sıklıkla nöroblastoma, retinoblastoma, glioma ve astrositomalarda amplifiye olurken, L-myc amplifikasyonu küçük hücreli akciğer kanserinde tespit edilmiştir (260).

İnsan küçük hücreli akciğer kanseri hücre soylarında gen amplifikasyonu varken ya da olmaksızın, bu genin 1p32 kromozom bölgesinde yer aldığı gösterilmiştir (123). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda genin 1p34'te yer aldığı kesin olarak belli olmuştur (276). Myc gen ailesinin yapısal organizasyonu 3 egzon 2 intronla korunmakta ve bariz bir şekilde translasyon olmayan egzon 1 ile egzon 2'nin 5' ucunun yakınında yer alan , baskın bir translasyon başlama bölgesi, diğer myc genleri ile benzerdir. L-myc geninin oldukça stabil yapısının oluşumuna yüksek derecede G ve C'ler katıldığı gösterilmiştir (123) (Şekil 2.11). L-myc geninin 1.8 Kb (34kDa), 2.0 Kb (37 kDa), 3.6 Kb (60 kDa) ve 3.8 Kb (66 kDa) olmak üzere 4 farklı transkripti olduğu bildirilmiştir (185).



Şekil 2.11. İnsan L-myc geninin kısmi bir restriksiyon haritası (İ: intron, E: EcoRI, B: Bam H1, P:Pvu II, H:Hind III pA:Poly A) (123)

İnsan plasental genomik kütüphanesinde yapılan analizlerde Eco RI kesimi sonucu, L-myc'in gen polimorfizminden sorumlu 10 kb (L) ve 6 kb (S) lık iki fragment tanımlanmıştır (123). L ve S fragmentlerinin bilinen hiçbir fonksiyon farklılığı olmamasına rağmen (131), küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde RFLP'nin 6 kb'lık allelini taşıyan hastaların (heterozigot veya homozigot durumunda), diğer organlara metastazın artmış insidansı olacağı gibi lenf nodu metastazını da en yüksek derecede sahip oldukları bildirilmiştir (122). Yeni tanımlanan bir başka fragmanı da Ser362Thr olup yapılan bir çalışmada akciğer adenokarsinomu ile risk ve prognoz açısından bir ilişkisi görülmemiştir (230).

L-myc gen polimorfizmi akciğer, böbrek, mide, özofagus, Hodgkin dışı lenfoma ve meme kanserlerinde çalışılmış olup , çoğu tümörde lokal veya uzak metastazı belirttiği bildirilmesine rağmen konu halen tartışılmaktadır (65,107,108, 131,132, 218, 258, 277).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Kimyasal Maddeler

MOPS (3-[N-morpholino]propanesulfonic acid) (Sigma M 8899), β -gliserol fosfat (Sigma G 6626), EGTA (Ethylene Glycol-bis(β -aminoethylether N,N,N',N'-Tetraacetic Acid) (Sigma E 0396), sodium ortovanadat (Sigma S-6508), Dithiothreitol (Sigma D 9779), β -merkaptotanol (Sigma M 6250), EDTA (Ethylenedinitrilo tetraacetic acid dihidrat) (Merck K-90602121), Trizma hidroklorid (Sigma T 3253), 2,5-difeniloksazol (PPO) (Sigma D 4630), 1,4-di 2(5-fenil oksazolil) benzen (POPOP) (Merck 838 K 1661149), Toluen (Sigma T 4428), TCA (triklor asetik asit) (Sigma T 9159), Fosforik asit (Sigma P 6560), Aseton (Carlo Erba Code:301511), c-myc peptid-1 (EQKLISEEDL) (Calbiochem PP01-PP62), Protein Kinaz A inhibitör peptid (PK I) (Cat #12-151), ATP (Sigma A 2383), CK II enzimi için sentetik substrat peptid dizisi (RRRDDDDSDDD) (Arg-Arg-Arg-Asp-Asp-Asp-Ser-Asp-Asp-Asp) (American Peptide Company, 86-2-25), ^{32}P (3000Ci/mmol) (Amersham), Sodyum hidroksit (Merck B 102362), Sodyum karbonat (Sigma S 7795), Potasyum sodyum tartarat (Sigma P 0165), Folin-Ciocalteau (Sigma F 9252), Sığır serum albumini (Sigma) Sodyum tungstat (Sigma S 0765), Sodyum molibdat (Sigma S 6646), Lityum sülfat , Bakır sülfat (Merck) , Agaroz (Sigma A 9414), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorid (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), Hidroklorik asid (%37 Merck K-13190114), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), dNTP seti (MBI Fermentas), Etanol (%99Tekel), Etidyum bromid (Sigma E-8751), Hidrojen peroksit (%35 Merck K-22035097), Mineral yağ (Sigma M 5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodium dodesil (Lauryl) sülfat (Sigma L-5750), Sodyum Hidroksid (Merck C754962), Potasyum dihidrojen fosfat (Merck A 741071), Sodyum Klorür (Carlo Erba 368257), Trizma Baz (Sigma T 1503), DNA marker (100 bp DNA ladder, PUC 19/Msp 1), Proteinaz K (Stratagene 300-141), Potasyum hidroksid (Sigma P 1767), Primerler (L-myc gen bölgesi için kullanılan primer dizileri 5' AGT TCA CTC ACA GGC CAC AT 3' 5' TGC ATA TCA GGA AGC TTG AG 3' (Stratagene)

Cihazlar

Homojenizatör (Ultraturrax), Ultrasantrifüj (Sorval), Beta sayacı (Peckard TRI-CARB 1000 TR), Hassas terazi (Mettler), Elektroforez için güç kaynağı (Titan plus Helena Laboratories), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), PCR aleti (MJ Research Techne) , pH metre (Hanna), Pipet takımı (Brand), Falkon santrifüj (Hereaus) , spektrofotometre (Schimadzu UV-1208), Su Banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light transilluminator), Vortex (Nuve mix), Elektroforez sistemi (LKB 2013 miniphor electrophoresis , LKB 2012 maxipor electrophoresis) .

L-MYC Gen Polimorfizmini Göstermek İçin Kullanılan Çözeltiler

DNA Örneklerinin Hazırlanması için Kullanılan Çözeltiler

1. Eritrosit Parçalama Tamponu

8.74 gram amonyum klorür, 1 gram potasyum bikarbonat , 200 µl 0.5 molarlık Etilen diamine tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre ddH₂O eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra +4°C'de saklandı.

2. 0.5 M Disodium Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0)

186.1 gram etilen diamin tetra asetat (EDTA) tartılarak beher içine alındı ve 800 ml ddH₂O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı

sodyum hidroksid çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH₂O ile 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3. 4 Molar Sodyum Klorür (NaCl)

233.6 gram Sodyum klorür tartılarak erlene alındı. Üzerine 800 mililitre ddH₂O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

4. Lökositleri Parçalama Tamponu

25 mililitre 4 molar sodyum klorür ve 50 mililitre 0,5 molar 50 mililitre etilen diammin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktararak 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

5. 1 Molar Tris tamponu (stok)

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42 mikrolitre hidroklorik asit ile yaklaşık 800 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra kullanıldı.

6. 9,5 Molar Amonyum asetat

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80 mililitre ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH₂O

ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilir ve +4°C'de saklandı.

7. %10'luk Sodyum dodesil sülfat (SDS)

10 gr sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80 mililitre ddH₂O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7.2'ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edilip, oda ısısında saklandı.

8. Proteinaz K (20 mg/ml)

20 miligram proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH₂O ile 1 mililitreye tamamlandı ve -20 °C'de saklandı.

9. 5xTBE Tamponu

54 g Tris Base ve 27.5 g Borik asit tartılarak bir erlende 800 ml ddH₂O ile çözüldü üzerine 20 ml 0.5 M EDTA (pH:8) eklenerek distile su ile 1L'ye tamamlandı.

L-Myc Gen Polimorfizmi için Kullanılan Çözeltiler

%2'lik Agaroz Jelin Hazırlanması:

2 g agaroz tartılarak behere alındı. Üzerine 100 ml 1xTBE çözeltisi eklenerek mikrodalga fırında kaynatıldı. Daha sonra üzerine 1 µl 10 mg/ml 'lik etidyum bromür eklenerek karıştırıldı. Yaklaşık 70 °C'ye soğutularak elektroforez küvetine döküldü. Tarak yerleştirildi ve jel soğumaya bırakıldı. Jel donduktan sonra tank 1xTBE çözeltisi ile dolduruldu.

Örneklerin Seçimi ve Tanımı

Çalışmada oral skuamöz hücreli kanser ve kontrol olmak üzere iki farklı grup kullanılmıştır. Oral skuamöz kanserli bireyler İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dallarında takip edilen 29-80 yaşları arası erkek ve 33-79 yaşları arası kadın hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubu ise, herhangi bir kanser hikayesi bulunmayan 35-71 arası erkek ve 35-72 yaşları arasındaki kadınlardan oluşturulmuştur. Hastaların klinik parametrelerine göre yapılan ayırımlarla kanser evrelendirilmeleri, kan örneklerinin sağlandığı klinikler tarafından yapılarak, bu analize göre hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre, oral skuamöz hücreli karsinomun histopatolojik inceleme sonucu tespit edildiği olgular çalışma grubuna alınmıştır. Ayrıca İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalında takibi yapılan (erkek 23-65 yaş, kadın 33-47 yaş) 6 prekanseröz lezyon olgusu da çalışma grubuna alınmıştır. Hastalar sağkalım açısından kanser evrelendirilmesine göre de daha detaylı takipe alındı. Diğer taraftan, herhangi bir kansere yönelik bulgusu olmayan ve ailede bilinen bir kanser hastalığı olmayan bireylere ait örnekler çalışmada kontrol grubu olarak kullanılmışlardır. Örneklerin alınması sırasında uygulanan protokolde olguların, sigara, alkol ve çeşitli ilaç alışkanlıkları ile lezyonların teşhise kadar gösterdikleri bulgular, evreleri ayrıntılı olarak incelemeye alınmış ayrıca oral muayeneleri yapılarak protez kullanıp kullanmadıkları, oral hijyen durumları, olası mekanik travma alanları tespit edilmiştir.

L-myc gen polimorfizmi kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınarak, DNA izolasyonu için, en geç bir gün içinde çalışılmak üzere oda ısısında saklanmıştır.

L-Myc Gen Polimorfizmi için Kullanılan Yöntemler

1-DNA Hazırlanması

10 ml periferik kan örneği steril EDTA'lı tüplere alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30ml) eritrosit parçalama çözeltisi eklenerek karıştırılıp ve +4°C'de 15 bekletildi. +4°C'den çıkarılan örneklerin 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatant kısımları atılıp ve pelletleri tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 ml eritrosit parçalama çözeltisi eklendi. Örnekler +4°C'de 15 dakika bekletildikten sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatantları atılarak pelletleri süspanse edilmiştir. Süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS 50µl proteinaz K (20 mg/ml) ve 9.4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C su banyosunda 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her 1 ml örnek başına 0.37 ml 9.5 M 'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dakika santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmın üzerine 1:2 oranında %99'luk absolüt alkol eklenerek DNA'nın presipitasyonu sağlanmıştır. Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklenerek yüzeye çıkan DNA steril bir mikropipet ucuyla alınıp, DNA %70'lik alkolde yıkanmıştır ve daha sonra korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisi içinde çözündürülmüştür (149) .

DNA Saflık Tayini: DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü.

260 nm'de okunan absorbans / 280 nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.₂₆₀ / O.D.₂₈₀ oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildiğinden bu oranın altında bir değere sahip olan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

DNA Miktarının Saptanması: Çift iplikli DNA'nın 260 nm'de vermiş olduğu 1 absorbands 50 µg/ml (50ng/µl)' dir. Bu temel bilgiden faydalanarak DNA formülü aşağıdaki formüle göre hesaplandı .

“DNA Konsantrasyonu (ng/µl): Sulandırma katsayısı (100) x OD₂₆₀ x 50”

2. L-Myc Gen Polimorfizm Çalışması

DNA örneklerinden L-myc gen bölgesinin çoğaltılması için 25 µl hacimde PCR karışımı hazırlandı. Karışım 1 ünite taq polimeraz enzimi ve enzimin çalışması için gereksinim duyduğu 10xReaksiyon çözeltisi, L-myc bölgesine özgü 100 ng'lık primer çifti, 200 µM deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP) içermektedir. DNA örnekleri yaklaşık 500 ng olacak şekilde PCR karışımlarına eklenmiştir. Buharlaştırmanın engellenmesi için karışımın üzerine 50 µl mineral yağ damlatılarak örneklerin Techne Mini Thermal Cycler'da aşağıdaki koşullarda PCR'ları gerçekleştirildi (239,264).

L-myc gen bölgesi için kullanılan amplifikasyon koşulu: 94 °C'de 30sn denatürasyon, 50 °C'de 1 dak bağlanma 72 °C'de 1 dak uzanma olmak üzere 34 döngü olarak gerçekleşmiştir.

Agaroz jel elektroforezi: PCR sonrası oluşan amplifikasyon ürünlerinin incelenmesi için %2'lik agaroz jel hazırlandı. Örnekler agaroz elektroforezinde hazırlanmış olan jele tatbik edilerek 100 voltluk elektrik akımında yürütüldü.

Alınan 15 µl PCR ürünleri son konsantrasyonu 1x olacak şekilde eklenen 5x lık yükleme tamponu ile karıştırılarak jeldeki kuyucuklara yüklendi. Kuyucuklardan birine PUC19 /Msp I size marker yüklendi. Yükleme işlemi bittikten sonra elektrotlar yerleştirilerek örnekler 80-100 V'ta yürütüldü. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel UV altında incelendi ve poloroid kamera ile jelin fotoğrafı çekildi.

Amplifikasyon Ürünlerinde L-Myc Gen Polimorfizminin Tespiti:

Amplifiye olan PCR ürünleri Eco RI enzimi ile kesildi. Kesim işleminde bir örnek için 20 µl PCR amplifikasyon ürünü, 16.3 ul didistile su, 2 µl 10x buffer, 0.2 µl Acetylated BSA (10 ug/ul) kullanıldı.

Kesim işlemi için karışım hazırlandıktan sonra örnekler 37⁰C ısıtma bloğunda en az bir en çok 4 saat inkübe edildiler. Kesim ürünleri, %2'lik agaroz jelde 1xTBE çözeltisi içinde, 120 voltluk elektrik akımında 2 saat yürütüldü. Elektroforez tamamlandıktan sonra jel UV altında incelendi ve poloroid kamera ile fotoğrafı çekilerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Hesaplar

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Nitel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ve göreceli orantı (Odds Ratio OR) kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan OSHK, lökoplaki ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalarımızın periferik kan örneklerinde L-myc gen polimorfizmi incelenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen OSHK hastalarının yaşları 29-80 arasında değişirken ortalama yaş $54,9 \pm 13,21$, lökoplaki hasta grubunun yaşları 23-65 arasında değişirken ortalama yaş $43 \pm 14,32$, kontrol grubumuzun yaşları ise 35-72 arasında olup ortalama yaş $50,82 \pm 11,11$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil olan grupların yaş ortalamaları Tablo 4.6' da ve cinsiyet dağılımları Tablo 4.7' de belirtilmiştir (N=olgu sayısı). Tablo 4.6'daki değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ve cinsiyet farkı gözetmeksizin verilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara ait yaş ortalamaları

Yaş	
OSHK	$54,9 \pm 13,21$ (erkek 29-80 yaş, kadın 33-79 yaş)
Lökoplaki	$43 \pm 14,32$ (erkek 23-65 yaş, kadın 33-47 yaş)
Kontrol	$50,82 \pm 11,11$ (erkek 35-71 yaş, kadın 35-72 yaş)

Tablo 4.7. Cinsiyete göre kontrol, lökoplakili ve OSHK grupları

	Kadın	Erkek	Toplam
OSHK	N=26 (%32,5)	N=54 (%67,5)	N=80 (%100)
Lökoplaki	N=3 (%50)	N=3 (%50)	N=6 (%100)
Kontrol	N=36 (%60)	N=24 (%40)	N=60 (%100)

Tablo 4.8. OSHK hastalarının tümör lokalizasyonlarına ve yaşa göre dağılımı

Lokalizasyon	<=45 yaş	>45 yaş	Toplam
Dil	N=12 (%63,2)	N=28 (%46,7)	N=40 (%50,6)
Dudak	N=1 (%5,3)	N=8 (%13,3)	N=9 (%11,4)
Retromolar üçgen	N=2 (%10,5)	N=5 (%8,3)	N=7 (%8,9)
Ağız tabanı	N=1 (%5,3)	N=7 (%11,7)	N=8 (%10,1)
Sert damak	N=0 (%0)	N=3 (%5,0)	N=3 (%3,8)
Yumuşak damak	N=0 (%0)	N=1 (%1,7)	N=1 (%1,3)
Gingiva	N=2 (%10,5)	N=6 (%10,0)	N=8 (%10,1)
Bukkal Mukoza	N=1 (%5,3)	N=2 (%3,3)	N=3 (%3,8)

Toplam 80 OSHK hastamızın birinde, primer tümörünün lokalizasyonu tam olarak saptanamadığı için bu değerlendirmeye alınmamış olup geri kalan 79 OSHK hastamızın tümör lokalizasyonları; dil (n=40 / %50,6), dudak (n=9 / %11,4), gingiva (n=8 / %10,1) , ağız tabanı (n=8 / %10,1), retromolar üçgen (n=7 / %8,9), bukkal mukoza (n=3 / %3,8) , sert damak (n=3 / %3,8) ve yumuşak damak (n=1 / %1,3) skuamöz hücreli karsinomu olarak saptanmıştır. 45 yaş altı bireylerde %63,2 ile ilk sırayı yine dil karsinomları alırken sert damak ve yumuşak damaktaki tümörlere bu grupta rastlanmamıştır. OSHK hastalarının lokalizasyonlarına göre dağılımları Tablo 4.8’de gösterilmiştir (N= hasta sayısı, $p>0,05$). $\chi^2:3,67$ $p=0,816$ olup lokalizasyonlar arası yaşa göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Lökoplaki hastalarımızın lezyonlarının lokalizasyonları ise 3 hastamızda bukkal mukozada sınırlı iken, bir hastamızda sadece alt dudakta geri kalan 2 hastamızda da ağız tabanı, dişeti, bukkal mukoza alanlarında multipl lezyonlar şeklinde idi.

Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanımları

		<=45 yas		>45 yas		
Alkol	yok	14	%73,7	41	%67,2	$\chi^2:0,282$
	var	5	%26,3	20	%37,8	$p=0,595$
Sigara	içmiyor	7	%36,8	20	%37,8	$\chi^2:0,107$
	içiyor	12	%63,2	41	%67,2	$p=0,744$

Yaş gruplarına göre yapılan istatistiksel incelemede OSHK hasta grubumuzun içinde sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları arasında $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde bir fark görülmemiştir. 45 yaş altı ve 45 yaş üstü OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanımlarına dair dağılım Tablo 4.9 ‘da gösterilmiştir. Sigara kullanma süreleri ve günde kullanılan sigara adedi açısından yaş grupları karşılaştırıldığında da gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Ayrıca çalışmamıza katılan 6 lökoplaki hastasının hiçbirinde alkol kullanma alışkanlığı bulunmazken, ≤ 45 yaş olan 3 hastamızın, 2’sinin ve >45 yaş grubu 3 lökoplaki hastamızında 2’sinin sigara kullanmakta olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. Yaş gruplarına göre OSHK hastalarının sigara içme süre ve adetleri

		≤ 45 yas		>45 yas		
Günde içilen sigara adedi	içmiyor	7	%36,84	21	%34,42	
	≤ 20 adet/gün	6	%31,58	13	%21,31	$\chi^2:1,232$
	>20 adet/gün	6	%31,58	27	%44,26	$p=0,540$
Sigara içme süresi	içmiyor	7	%36,84	21	%34,42	
	≤ 20 yıl	6	%31,58	9	%14,75	$\chi^2:3,371$
	>20 yıl	6	%31,58	31	%50,82	$p=0,185$

Tablo 4.11. Cinsiyete göre OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanımları

		Kadın		Erkek		
Alkol	yok	25	%96,2	30	%55,6	χ^2 :13,46
	var	1	%3,8	24	%44,4	p=0,0001
Sigara	içmiyor	16	%61,5	11	%20,4	χ^2 :13,3
	içiyor	10	%38,5	43	%79,6	p=0,0001

OSHK hasta grubumuzdaki 26 kadın hastamızın sadece 1'inde (%3,8) alkol kullanma alışkanlığı gözlenirken, 54 erkek hastamızın 24'ünde alkol kullanma alışkanlığı saptanmıştır. Sigara kullanma alışkanlığı ise 26 kadın hastamızın 10'unda (%38,5) görülürken, erkeklerde sigara kullanma alışkanlığı ise 54 hastamızın 43'ünde (%79,6) gözlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmede de erkeklerde alkol ve sigara kullanma alışkanlığı, kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. OSHK, lökoplaki ve kontrol gruplarının L-myc genotipleri

	OSHK		Lökoplaki		Kontrol		Toplam	
SS	19	%23,8	2	%33,3	11	%18,3	32	%21,9
LS	30	%37,5	4	%66,7	27	%45,0	61	%41,8
LL	31	%38,8	0	%0,0	22	%36,7	53	%36,3
χ^2	0,98		3,36					
p	0,611		0,185					
SS OR (%95 CI)	1,22 (0,48-3,08)		9,74 (0,42-221)					

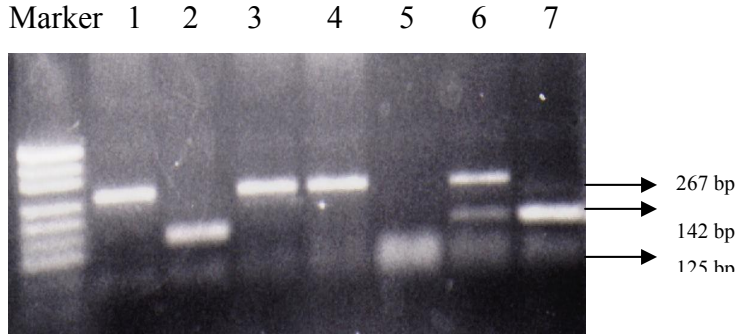
L-myc genotiplerinin 60 sağlıklı bireyde (59 kadın, 32 erkek) , 6 lökoplakili (3 kadın, 3 erkek) , 80 OSHK'lı hastada (26 kadın, 54 erkek) total olarak yapılan karşılaştırmalarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) . Ancak SS genotipi sıklığı açısından kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılarda, OSHK hastalarında 1,22 (0,48-3,08) oranında artmış risk görülmüştür. Lökoplaki hastalarının SS genotipi taşıma riski kontrol grubuna oranla 9,74 (0,42-221) artmış görülmektedir (Tablo 4.12).

S ve L allellerini taşıma sıklıkları arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$). Ancak kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada OSHK hastalarının S alleli taşıma riski 1,21 (0,74-1,97) , lökoplakili hasta grubunun ise 1,61 (0,38-6,78) oranında artmış bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13.S ve L allellerini taşıma açısından OSHK, lökoplaki ve kontrol grupları

	OSHK		Lökoplaki		Kontrol		Toplam	
S	69	%42,9	4	%50	44	%38,3	117	%41,2
L	92	%57,1	4	%50	71	%61,7	167	%58,8
χ^2	0,41		0,08					
p	0,521		0,776					
OR (%95 CI)	1,21 (0,74-1,97)		1,61 (0,38-6,78)					

L-myc geni PCR ürünleri, Eco RI enzimi ile 1-4 saat 37 derecede kesim sonrası [LL :267 ; LS: 267,142,125 ve SS: 142,125 baz çifti(bp)] olmak üzere 3 farklı genotip gösterdi. L-myc genotiplerinin allel tiplerine göre heterozigot (LS) ve homozigot (LL ve SS) taşıyan bireyler Şekil 4.12’de gösterilmiştir.



Şekil 4.12: L myc genotiplerinin gösterilmesi (Kanal 1:PUC19 DNA/MSP1 marker ; Kanal 2:LL ; Kanal 3: LL; Kanal 4: LS; Kanal 5:LS; Kanal 6:SS)

Gen sayım metodu ile sağlıklı, lökoplakili ve OSHK’lı grupta belirlenen L-myc’in L ve S allel sıklığı ise sırasıyla; 0,592:0,408, 0,333:0,667 ve 0,575:0,425 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.14. OSHK hastalarında cinsiyete göre L-myc genotipleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
SS	10	%38,5	9	%16,7	19	%23,8
LS	8	%30,8	22	%40,7	30	%37,5
LL	8	%30,8	23	%42,6	31	%38,8
χ^2	4.609					
p	0.1					
SS OR (%95 CI)	2,3 (1,06-4,98)					

L-myc genotipinin OSHK hasta grubunda cinsiyet faktörüne göre dağılımı incelendiğinde, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ancak OSHK'lı kadın hastaların SS genotip olma riski erkek hastalara göre 2,3 (1,06-4,98) kat artmış bulunmuştur (Tablo 4.14). S alleli taşıma açısından OSHK hastaları incelendiğinde (Tablo 4.15), S alleli sıklığı cinsiyete göre, istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$). Görece risk olarak ta anlamlı bir artış görülmemiştir. OR(%95 CI): 1,206 (0,85-1,7) .

Lökoplaki hasta grubunda bulunan 3 kadın hastamızın hepsi LS genotipinde olup, geri kalan 3 erkek hastanın birinin LS ve diğer ikisi SS genotipi taşımakta olduğu görülmüştür.

Tablo 4.15. OSHK hastalarında cinsiyete göre S ve L allelleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
S	18	%69,2	31	%57,4	49	%61,3
L	8	%30,8	23	%42,6	31	%38,8
χ^2	1,034					
p	0,309					
OR (%95 CI)	1,2 (0,85-1,7)					

Tablo 4.16. Kontrol grubunda cinsiyete göre L-myc genotipleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
SS	9	%25	2	%8,3	11	%18,3
LS	17	%47,2	10	%41,7	27	%45
LL	10	%27,8	12	%50	22	%36,7
χ^2	4,22					
p	0,121					
SS OR (%95 CI)	3 (0,7-12,7)					

Kontrol grubunun cinsiyete göre yapılan incelemesi sonucunda kadınlarda %25 oranında SS homozigot genotipine rastlanırken, erkeklerde oran %8,3'tür. Kadınlarda artan SS homozigot genotipi taşıma sıklığı anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa da ($p>0,05$) görece riskte 3 kat (%95 CI 0,7-12,7) artış söz konusudur (Tablo 4.16). S ve L allelleri incelendiğinde ise kadınlarda S alleli %72,2, erkeklerde %50 oranında saptanmış olup cinsiyete göre S alleli taşıma anlamlı derecede yüksek bulunmamıştır ($p>0,05$). Görece riskte 1,44 (%95 CI 0,92-2,26) olarak hesaplanmış ve belirgin bir artış görülmemiştir (Tablo 4.17) .

Tablo 4.17. Kontrol grubunda cinsiyete göre S ve L allelleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
S	26	%72,2	12	%50	38	%63,3
L	10	%27,8	12	%50	22	%36,7
χ^2	3,06					
p	0,08					
OR (%95 CI)	1,44 (0,92-2,26)					

Tablo 4.18. OSHK hastalarının yaş gruplarına göre L-myc genotipleri

	>=45 yaş		>45 yaş		Toplam	
SS	4	%21,1	15	%24,6	19	%23,8
LS	8	%42,1	22	%36,1	30	%37,5
LL	7	%36,8	24	%39,3	31	%38,8
χ^2	0,241					
p	0,887					
SS OR (%95 CI)	1,04 (0,3-3,3)					

45 yaş altı ve 45 yaş üstü OSHK'lı bireylerin L- myc genotip dağılımları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca gruplar arası SS genotipi taşıma riskinde de anlamlı bir artış yoktur (Tablo 4.18). (OR:1,04 %95 CI 0,3-3,3). 45 yaş altı ve üstü OSHK hastalarında S alleli ve L alleli taşıma oranları arası anlamlı bir fark görülmemiş olup ($p>0,05$), OSHK hasta grubunda L-myc S alleli taşıma riski 45 yaş altı bireylerde 45 yaş üstü bireylere göre daha yüksek derecede bulunsa da anlamlılık sınırına ulaşmamıştır (Tablo 4.19). (OR, 1,04; 95% CI, 0,69-1.55) .

Tablo 4.19.OSHK hastalarında yaş gruplarına göre S ve L allelleri

	>=45 yaş		>45 yaş		Toplam	
S	12	%63,2	37	%60,7	49	%61,3
L	7	%36,8	24	%39,3	31	%38,8
χ^2	0,038					
p	0,845					
OR (%95 CI)	1,04 (0,69-1.55)					

Tablo 4.20. Kontrol grubunun yaş gruplarına göre L-myc genotipleri

	<=45 yaş		>45 yaş		Toplam	
SS	4	%16,7	7	%19,4	11	%18,3
LS	13	%54,2	14	%38,9	27	%45
LL	7	%29,1	15	%41,7	22	%36,7
χ^2	1,421					
p	0,491					
SS OR (%95 CI)	1,2 (0,3-4,7)					

Kontrol grubunun yaş gruplarına göre yapılan incelemesinde 45 yaş altı bireylerde SS homozigot genotip taşıma riski, LL homozigot genotip taşımaya göre 1,2 kat (%95 CI 0,3-4,7) artmış olarak bulunmuştur (Tablo 4.20). Kontrol grubunun S ve L allelerine bakıldığında ise 45 yaş altı grubun S alleli taşıma riskinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kontrol grubunun yaş gruplarına göre S ve L allelleri

	<=45 yaş		>45 yaş		Toplam	
S	17	%70,8	21	%58,3	38	%63,3
L	7	%29,2	15	%41,7	22	%36,7
χ^2	0,969					
p	0,325					
OR (%95 CI)	0,6 (0,2-1,7)					

Tablo 4.22. OSHK hasta grubunda tümör büyüklüğüne göre L-myc genotipleri

	T< 4cm		T>4cm	
SS	10	%52,6	9	%47,4
LS	20	%66,7	10	%33,3
LL	22	%71	9	%29
Toplam	52	%65	28	%35
χ^2	1,80			
p	0,407			
SS OR (%95 CI)	2,2 (0,67-7,22)			

Çalışmamıza katılan OSHK'lı bireylerin %65'inin 4cm'den küçük tümöre sahiptir. Buna göre OSHK hasta grubunun tümör büyüklüklerine göre L-myc genotip dağılımı incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Grubumuzdaki çok sayıda küçük tümör taşıyan olgu varlığına bağlı olarak, SS homozigot fenotipini taşıyan hastaların daha küçük tümöre sahip olma riski 2,2 (%95 CI 0,67-7,22) kat artmış olarak bulunmuştur (Tablo 4.22). S ve L allelleri taşıma durumu karşılaştırıldığında da gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Görece risk tahmininde ise küçük tümörlere sahip bireylerin S alleli taşıma riskinin 1,6 (%95 CI 0,83- 3,08) kat artmış olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. OSHK hastalarında tümör büyüklüğüne göre S ve L allelleri

	T< =4cm		T>4cm	
S	40	%58,8	28	%41,2
L	64	%69,6	28	%30,4
Toplam	104	%65,0	56	%35,0
χ^2	1,53			
p	0,214			
OR (%95 CI)	1,6 (0,83-3,08)			

OSHK hasta grubunda nod metastazı varlığına göre L-myc genotipleri dağılımında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), gruplar arası görece riskte de bir fark gözlenmemiştir. OR :0,56 (%95 CI 0,16-1,85) (Tablo 4.24). Nod metastazı varlığına göre yapılan S ve L allellerinin karşılaştırılmasında da gruplar arası anlamlı bir fark ($p>0,05$) veya risk artışı OR 0,75 (%95 CI 0,39-1,41) gözlenmemiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.24. OSHK hasta grubunda nod metastazına göre L-myc genotipleri

	N0		N1,N2	
SS	13	%68,4	6	%31,6
LS	15	%50,0	15	%50,0
LL	17	%54,8	14	%45,2
Toplam	45	%56,3	35	%43,8
χ^2	1,64			
p	0,439			
SS OR (%95 CI)	0,56 (0,16-1,85)			

Tablo 4.25. OSHK hasta grubunda nod metastazına göre S ve L allelleri

	N0		N1,N2	
S	41	%60,3	27	%39,7
L	49	%53,3	43	%46,7
Toplam	90	%56,3	70	%43,8
χ^2	0,52			
p	0,468			
OR (%95 CI)	0,75 (0,39-1,41)			

Tablo 4.26. OSHK hasta grubunda evrelere göre L-myc genotipleri

	Evre I ve II		Evre III ve IV	
SS	9	%47,4	10	%52,6
LS	11	%36,7	19	%63,3
LL	13	%41,9	18	%58,1
Toplam	33	%41,3	47	%58,8
χ^2	0,56			
p	0,765			
SS OR (%95 CI)	0,8 (0,25-2,59)			

Evrelere göre yapılan incelemede OSHK hasta grubumuzda 33 olgu (%41,3) TNM sınıflamasına göre evre I ve II’de yer alırken, evre III ve IV’te olan toplam 47 olgu (%58,8) mevcuttu. SS, LS ve LL genotipleri açısından dağılımlar da evrelere göre anlamlı bir fark ($p>0,05$) görülmemiş olup (Tablo 4.26), S ve L allelleri dağılımında da istatistiksel değerlendirme de anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.27). Evre grupları arasında gerek genotip dağılımında SS homozigotluğu OR 0,8 (%95 CI 0,25-2,59), gerekse S alleli sıklığı açısından OR 0,9 (%95 CI 0,47-1,70) risk artışı da saptanmamıştır.

Tablo 4.27. OSHK hasta grubunda evrelere göre S ve L allelleri

	Evre I ve II		Evre III ve IV	
S	29	%42,6	39	%57,4
L	37	%40,2	55	%59,8
Toplam	66	%41,3	94	%58,8
χ^2	0,02			
p	0,883			
OR (%95 CI)	0,9 (0,47-1,70)			

OSHK hastalarımızın 24 ay ve daha fazla süre takip edilen 32'sinde (7 kadın ve 25 erkek) %18,7 oranında rekürrens varlığı saptanmış olup rekürrens görülen ve görülmeyen hastaların L-myc genotip dağılımları incelendiğinde, rekürrens görülen hastaların %33,3 oranında SS homozigot genotipe sahip olduğu gözlenmiştir. $p=0,05$ olarak belirlenen anlamlılık dercesine ulaşmamış olsa da, SS homozigot bireylerde rekürrens görülme riski diğer gruplara göre 1,66 kat (%95 CI 0,24-11,44) artmış olarak bulunmuştur (Tablo 4.28). Rekürrens görülen ve görülmeyen gruplarda S ve L allellerinin durumu incelendiğinde S taşıyanların %23,8'inde rekürrens gözlenirken L taşıyanların yalnızca %9,1'inde rekürrens görülmüştür. S alleli taşıyan bireylerin rekürrens riski yüksek olarak görülse de $p>0,05$ düzeyine ulaşamamıştır. Ancak görece risk, S alleli taşıyan bireyler için 3,12 kat (%95 CI 0,32-30,79) artmış olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.28. OSHK hasta grubunun rekürrens varlığına göre L-myc genotipleri

	Rekürrens Yok		Rekürrens Var	
SS	6	%23,1	2	%33,3
LS	10	%38,5	3	%50
LL	10	%38,5	1	%16,7
Toplam	26	%81,3	6	%18,7
χ^2	1,039			
P	0,595			
SS OR (%95 CI)	1,66 (0,24-11,44)			

Tablo 4.29. OSHK hasta grubunun tümör rekürrensine göre S ve L allelleri

	Rekürrens Yok		Rekürrens Var	
S	16	%76,2	5	%23,8
L	10	%90,9	1	%9,1
Toplam	26	%81,3	6	%18,7
χ^2	0,637			
p	0,311			
OR (%95 CI)	3,12 (0,32-30,79)			

Tablo 4.30. Cinsiyet ile tümör rekürrensini karşılaştırılması

		Kadın		Erkek		
Rekürrens	yok	6	%85,7	20	%80	$\chi^2:0,606$
Varlığı	var	1	%14,3	5	%20	p=0,732
	2-24 ay	19	%73,1	29	%53,7	$\chi^2:2,75$
Takip süresi	>24 ay	7	%26,9	25	%46,3	p=0,098

Cinsiyet faktörüne göre rekürrens varlığı incelendiğinde 2 yıldan fazla takip süreli 7 kadın hastamızın 1'inde (%14,3) ve 25 erkek hastanın 5'inde (%20) rekürrens görülmüştür. Gruplar arasında rekürrens açısından anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Takip süreleri açısından değerlendirildiğinde 26 kadın hastamızın 19'u ve 54 erkek hastamızın 29'u 2-24 ay takipli olup 24 ay ve daha fazla süre takip edilen 7 kadın ve 25 erkek hastamız bulunmaktaydı. Takip süreleri ve cinsiyet arası yapılan istatistiksel incelemede de ($\chi^2:2,75$ p=0,098) anlamlı fark görülmediğinden cinsiyet ile rekürrens arası herhangi bir ilişki kurulmamıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.31. OSHK hasta grubunda alkol kullanımı ile nod metastazı ve tümör büyüklüğü ilişkisi

		Alkol (-)		Alkol (+)		
Nod metastazı	N0	31	%56,4	14	%56	$\chi^2:0,001$
varlığı	N1,N2	24	%43,6	11	%44	p=0,976
Tümör	T≤4 cm	37	%67,3	15	%60	$\chi^2:0,4$
büyüklüğü	T>4 cm	18	%32,7	10	%40	p=0,527

OSHK hasta grubumuzun alkol ve sigara kullanma durumlarına göre tümör büyüklükleri karşılaştırıldığında alkol kullanan hastalarımızın 10'unda (%40) T3 ve T4 tümöre rastlanırken 15'inde (%60) T1,T2 tümörler görülmüştür (Tablo 4.31). Sigara kullanan grupta ise hastalarımızın 40'ında (%70,2) T1,T2 tümör görülürken, 17'sinde (%29,8) T3 ve T4 tümöre rastlanmıştır (Tablo 4.32). Sigara ve alkol kullanmayan gruplarla karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Nod metastazı varlığı açısından sigara ve alkol kullanımının etkisine bakıldığında, alkol kullanan toplam 25 bireyin 11'inde (%44) nod metastazı görülürken (Tablo 4.31), sigara kullanan 57 bireyin 24'ünde (%45,3) nod metastazı gözlenmiştir (Tablo 4.33). Nod metastazı görülen toplam 35 bireyin 24'ünün sigara ve 11'inin alkol kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Tablo 4.32. OSHK hasta grubunda sigara kullanma alışkanlığı ile nod metastazı ve tümör büyüklüğü arası ilişki

		Sigara (-)		Sigara (+)		
Nod metastazı varlığı	N0	16	%59,3	29	%54,7	$\chi^2:0,15$
	N1,N2	11	%40,7	24	%45,3	$p=0,699$
Tümör büyüklüğü	T $\leq$ 4 cm	16	%59,3	36	%67,9	$\chi^2:0,59$
	T>4 cm	11	%40,7	17	%32,1	$p=0,442$

Tablo 4.33. OSHK hasta grubunun ailede kanser hikayesine göre L-myc genotipleri

	Ailede Kanser (-)		Ailede Kanser (+)	
SS	10	%52,6	9	%47,4
LS	23	%76,7	7	%23,3
LL	23	%74,2	8	%25,8
Toplam	56	%70,0	24	%30,0
χ^2	3,62			
P	0,163			
SS OR (%95 CI)	2,58 (0,77-8,65)			

OSHK hastalarında ailede kanser hikayesi bulunmasına göre L-myc genotipleri incelendiğinde SS homozigot genotipinin ailede kanser hikayesi bulunan olgularda %47,4 oranında bulunduğu görülmüştür. Bu oran anlamlılık sınırına ulaşmasa da ($p>0,05$) ailesinde kanser hikayesi bulunan bireylerin SS homozigot genotip taşıma riskinin 2,58 kat (%95 CI 0,77-8,65) arttığını göstermektedir (Tablo 4.33). Allelik karşılaştırma da ise yine gruplar arası fark anlamlı olmasa da ($p>0,05$), ailede kanser hikayesi bulunan bireylerin S alleli taşıma riskinin 1,74 kat (%95 CI 0,88-3,45) artmış olduğu görülür (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. OSHK hasta grubunun ailede kanser hikayesine göre S ve L allelleri

	Ailede Kanser(-)		Ailede Kanser (+)	
S	43	%63,2	25	%36,8
L	69	%75,0	23	%25,0
Toplam	112	%70,0	48	%30,0
χ^2	2,07			
P	0,152			
OR (%95 CI)	1,74 (0,88-3,45)			

Ailede kanser hikayesi bulunan 24 olgumuzun alkol ve sigara kullanma alışkanlıkları incelendiğinde 7'sinin (%29,2) alkol ve sigara kullanmakta ve 14'ünün (%58,8) yalnızca sigara içmekte olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Tümör rekürrensi, ailesinde kanser hikayesi bulunmayan bireylerin %12,5'inde gözlenirken, ailesinde kanser hikayesi bulunan bireylerin %37,5'inde gözlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamış olsa da, bu fark, ailede kanser hikayesi bulunan OSHK hastalarının rekürrens riskini 4,2 kat (%95 CI 0,65-27,36) arttırmaktadır (Tablo 4.35).

Tablo4.35. Ailede kanser öyküsüne göre rekürrens, alkol ve sigara alışkanlıkları

		Ailede Kanser (-)		Ailede Kanser (+)		
Rekürrens varlığı	yok	21	%87,5	5	%62,5	$\chi^2:0,148$
	var	3	%12,5	3	%37,5	$p=0,117$
Alkol + Sigara	yok	38	%67,9	17	%70,8	$\chi^2:0,069$
	var	18	%32,1	7	%29,2	$p=0,792$
Sadece Sigara	içmiyor	17	%30,4	10	%41,7	$\chi^2:0,961$
	içiyor	39	%69,6	14	%58,3	$p=0,327$

Tablo 4.36. OSHK hastalarının tümör differensiasyonuna göre L-myc genotipleri

	İYİ		ORTA		AZ	
SS	7	%38,9	8	%44,4	3	%16,7
LS	9	%32,1	15	%53,6	4	%14,3
LL	10	%35,7	15	%53,6	10	%10,7
Toplam	26	%35,7	38	%51,4	10	%13,5
χ^2	0,67					
P	0,954					
SS OR (%95 CI)	0,76 (0,20-2,73)					

Tümör differensiasyonlarına göre L-myc genotiplerinin değerlendirilmesinde iyi, orta ve az differensiasyon gösteren tümörlerin genotip dağılımları arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.36). S ve L allelleri ile diferensiasyon arası yapılan karşılaştırmada da ($p>0,05$) gruplar arası anlamlı bir fark ya da risk artışı gözlenmemiştir (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. OSHK hasta grubunun tümör differensiasyonuna göre S ve L allelleri

	İYİ		ORTA		AZ	
S	23	%35,9	31	%48,4	10	%13,5
L	29	%34,5	45	%53,6	10	%11,9
Toplam	52	%35,1	76	%51,4	20	%13,5
χ^2	0,58					
p	0,748					
OR (%95 CI)	0,86 (0,42-1,77)					

5. TARTIŞMA

OSHK çok katlı skuamöz epitelin malign neoplazmı olup epidermoid karsinomun en sık görülen tipidir (172, 202).

2002’de dünyada 10,9 milyon yeni kanser olgusunun bulunduğu ve bunların 2/3’ü erkek olmak üzere 274,000’inin oral kanser olgusu olduğu öne sürülmektedir (177). Oral kanserlerle ilgili etyolojik faktörlerle ilgili yapılan tüm çalışmalara ve çeşitli ülkelerde uygulanan oral kanser tarama çalışmalarına karşın sağkalım sürelerinde son 20 yılda anlamlı bir gelişme görülmemiştir. Bu nedenle son yıllarda oral kanserler konusunda moleküler düzeyde yapılan düzeyde yapılan çalışmalarda büyük artış görülmektedir.

Çalışmamızda L-myc gen polimorfizmi OSHK, lökoplaki ve kontrol grubundaki bireylerde incelenmiştir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda OSHK’ ların genellikle 6. dekat ve daha ileri yaşlarda sık görüldüğü saptanmıştır.

Amerika ve Kanada’da yapılan çalışmalarda ortalama yaş 65 olarak belirtilirken olguların %95’inin 40 yaş ve üstü olduğu gözlenmiştir (51,59,99).

Kuzey Tayland’da yapılan çalışmada OSHK’lerin ortalama teşhis yaşı 65 olarak bulunmuştur(102).

Ürdün’de yapılan çalışmada oral tümörlerin yaş ortalamasının ise 62,5 olduğu saptanmıştır (190). Kuveyt’te pik görülen yaş aralığının ise 41-50 olduğu belirtilmiştir (153).

Çalışmamızda OSHK hasta grubunda yaş ortalaması $54,9 \pm 13,21$ olarak belirlendi. OSHK’lar genel olarak ileri yaşta görülen hastalık olarak kabul edilse de gerek gelişmekte olan ülkelerdeki yaş ortalamaları gerekse 45 yaş altı grupta batı ülkelerinde

artan oral kanser sıklığı göz önüne alınacak olursa yaş ortalamamız literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir.

Cinsiyetler karşılaştırıldığında çalışmamıza katılan 80 OSHK hastasının erkek:kadın oranı 2,08:1 olup dünyanın farklı coğrafyalarında, özellikle cinsiyetler arası tütün ve alkol kullanma alışkanlıkları farklılaştıkça oran artmakta ve aksine her iki cinste benzer risk faktörleri görüldüğünde ise oran azalmaktadır.

Gelişmiş ülkelerden Amerika ve Kanada’da yapılan çalışmalarda OSHK’da erkek:kadın oranının 2,6-4:1 arasında değiştiği görülmektedir (51,59,99).

Dünyanın 49 farklı merkezinden alınan bilgilerin derlendiği çalışmada ise Güney, Orta ve Doğu Avrupa’da erkek:kadın oranı 4–20:1 arasında değişirken, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Asya’da 2:1, Brezilya ve Uruguay’da 4:1 olarak saptanmıştır (73).

Kuzey Tayland’da erkek:kadın oranı 1,3:1 olarak saptanırken, erkek ve kadınlarda benzer yüzdelerde tütün kullanma alışkanlığı saptanmıştır (102).

İsveç’te erkek:kadın oranının ise 1,8:1 (173), Ürdün’de 1,77:1 (190), Kuveyt’te ise 1.1:1 olarak saptanmıştır (153).

Türkiye’deki oral kanser hastalarının yaş ortalamaları ve erkek:kadın oranı ise ile ilgili güvenilir bilgiler olmamakla beraber gelişmekte olan ülkelerle ilgili yapılan Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminlerinde oral kanserlerde 2000 yılında, erkeklerde 109,553 , kadınlarda ise 72,687 yeni olgu beklendiği görülmektedir (83). Erkek:kadın oranı bu tahmin sonuçlarına göre yaklaşık olarak 1,5:1’dir. Çalışma grubumuzun hasta sayısı ve ileri yaştaki hastaların çalışmaya katılmaya daha az gönüllü olmaları göz önüne alındığında grubumuzun kadın erkek oranı yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Lökoplaki predominant olarak erkeklerde ve sigara içme alışkanlığı ile birlikte görülür (61,166) . Orta yaş ve üstü erkeklerde görülme sıklığı artar (52,191).

Lökoplaki hastalarımız 6 olgu ile sınırlı olduğundan, yaş ve cinsiyet faktörleri karşılaştırılması literatürle uyumluluk göstermemektedir. Çalışmamızda lökoplakili hasta grubunun erkek:kadın oranı 1:1 ve yaş ortalaması ise $43 \pm 14,32$ olarak bulunmuştur.

1950'lerden beri 20-44 yaş arası popülasyonda oral ve farengeal kanserlerden ölümler pek çok Avrupa ülkesinde belirgin bir şekilde artmıştır (74).

Çalışmamızda 45 yaş altı 7 kadın (%36,8), 12 erkek (%63,2) olmak üzere 19 OSHK hastamız (%23,75) bulunmaktaydı. Bu oran Avrupa ve Asya ülkelerinden bildirilen oranların çok üzerinde olmakla beraber ülkemizde kanser kayıt sisteminin yetersizliği yüzünden bildiri yapılan ülkelerde olduğu gibi belirli yıllar arası tüm olguları taramak mümkün değildir.

İngiltere'de 1990-1997 yılları arası bildirilen tüm oral kanserlerin %6'sının (138), Kuzey Tayland'da 1991-2000 yılları arası bildirilen tüm oral kanser olgularının %12,8'inin 45 yaş ve altı olduğu (102), Kanada'da 1983-1997 yıllarını kapsayan çalışmada 40 yaş altı oral kanser oranının %5 (99), Amerika Birleşik Devletlerinde 1975-1998 yılları arası 40 yaş altı oral kanser oranının %5 (23), Kuveyt'te 1979-1988 yıllarını kapsayan çalışmada 40 yaş altı oral ve farinks kanser oranının ise %34,3 olduğu bildirilmiştir (153).

Ayrıca gençlerde görülen oral kanserlerin etyolojileri pek çok çalışmada orta yaş grubu oral kanserli bireylerle karşılaştırılmıştır.

Sasaki ve ark.'ının (204) genç oral kanser hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada gerek risk faktörleri, gerekse hastalığın ilerleyişi açısından orta yaş grubu hastalarla aralarında herhangi bir fark görülmediği saptanmıştır.

Kuzey Tayland çalışmasında genç hastaların betel, sigara ve alkol alışkanlıkları açısından orta yaş grubundan bir farkı bulunmamıştır (102).

Norveç'te yapılan çalışmada 45 yaş altındaki 127 baş-boyun kanseri olgusu incelenmiştir. Bu hastaların birinci derece akrabalarında (anne, baba, kardeş) erkek ve

kadın hastaları ayırarak yapılan istatistikte kadın hastaların birinci derece akrabalarında % 4.3 oranında kansere rastlanırken erkek hastaların birinci derece akrabalarında ise oran sadece % 1 olarak belirlenmiştir. Her ne kadar tütün ve alkol genç baş-boyun kanseri hastalarının karsinogenezinde rol oynuyor olsa da erken ortaya çıkışlarının sorumlusu genetik faktörler olabileceği sonucuna varılmıştır (152).

Baş-boyun kanserlerinin biyolojik karakteristiği ile ilgili yapılan bir çalışmada diagnozda yaşları 40 ve altında olan 83 baş-boyun kanseri hastasının 9'unun ailesinde baş-boyun kanseri tespit edilirken sigara içmeyen 18 kişilik alt grubun 5'inin ailesinde baş-boyun kanseri tespit edilmiştir (212).

İngiltere'de 45 yaş altı OSHK'lar ile ilgili yapılan çalışmada 116 olgu incelenmiştir. Kadınların %47'si ve erkeklerin %48'i diagnozda sigara içtikleri, erkeklerin %40'ı ve kadınların %16'sı sigara içmediği ancak tavsiye edilenin çok üzerinde alkol aldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada olguların %25 kadarı majör risk faktörlerine maruz kalmamış ve %6'sı hayatında hiç sigara içmemiş olup, düzenli alkol alışkanlığı da bulunmamaktadır. Çalışmada 21 yılda fazladır sigara içen erkek oranı %49 ve kadın oranı ise %37'dir. Ayrıca çalışmaya katılan kadınların %75'i ve erkeklerin %59'u ailelerinde en az bir kanser olgusu bulunduğunu bildirmiştir (138).

Çalışmamızda 45 yaş altı hastalarımızın sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları değerlendirildiğinde genç grupta alkol kullanımı %26,3 oranında iken orta yaş grubunda %37,8 oranında alkol kullanımı saptanmıştır. Sigara kullanma ise genç grupta %63,2 oranında gözlenirken, orta yaş grubunda sigara içme oranı %67,2'dir. Günde içilen sigara adedi 20'nin üstünde olan genç hastalar grubun %31,6'sını oluştururken, orta yaş grubunda günde 20'den fazla sigara içen %44,3 hasta mevcuttur. Sigara içme süresi açısından ise 20 yıldan fazla süredir sigara kullanan gençlerin oranı %31,6 olup, orta yaş grubunda 20 yıldan fazla sigara içme oranı %50,8'dir. 20 yıldan fazla içme oranı orta yaşta artmış olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel anlamlılıkta bir fark görülmemiştir.

Bulgularımız orta yaş grubu ile etyolojik faktörlere maruz kalma açısından orta yaş grubu ile farklılık göstermeyen literatürle uyumluluk göstermektedir (28,209,301).

Ayrıca ailede kanser hikayesi açısından da 45 yaş üstü grupla karşılaştırılmaları yapılmış olup, 45 yaş üstü hastalarımızın 16'sında (%26,2) ve 45 yaş altı hastalarımızın 8'inde (%42,1) ailede kanser hikayesi gözlenmiştir. 45 yaş altı ailede kanser olan hastaların 7'sinde (%36,8) sigara ve alkol kullanma alışkanlığı bulunmazken, sigara ve alkol kullanmayan grupta ailede kanser hikayesi 3 olguda (%42,9) görülmüştür. Sigara ve alkol kullanan 45 yaş altı 12 (%63,2) OSHK hastasının 5'inde (%41,7) ailede kanser hikayesi bulunmaktaydı.

Bulgularımız aile hikayesinin sigara içmeyen grupta daha yüksek oranda olduğunu savunan çalışmalarla paralellik göstermektedir (212).

Cinsiyetlere göre 45 yaş altı grubun alkol ve sigara kullanma alışkanlıkları incelendiğinde ise 7 kadın hastanın hiç birinde alkol kullanımı gözlenmezken 2'sinin (%28,6) sigara içtiği saptandı. 45 yaş altı 12 erkek hastamızın 5'i (%41,7) alkol ve sigara kullanırken 5'inde (%41,7) sadece sigara kullanma alışkanlığı gözlemlendi. 45 yaş altı hastalarımızın 12'sinin (%36,8) majör risk faktörlerine maruz kalmamış olduğu görüldü. Majör risk faktörlerine maruz kalmayan olgu sayımızda İngiltere'de yapılan çalışmanın (138) sonuçlarından (hastaların %25 kadarı) daha yüksek olup bunun nedeni olarak, ülkemizde özellikle kadınlar arasında alkol kullanma alışkanlığının daha düşük oranda olmasına bağlanmıştır.

45 yaş altı 7 kadın hastamızın 4'ünde (%57,14) ailede kanser hikayesi bulunurken, 12 erkek hastamızın 4'ünde (%33,3) ailede kanser hikayesi bulunmaktadır. Bu bulgumuzda Mork ve ark.'nın Norveç'te yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulunmaktadır (152).

Çalışmamızda 45 yaş altı bireylerin tümörleri en sık %63,2 oranı ile dilde görülmüş ve azalan sıra ile gingiva, retromolar üçgen, ağız tabanı, dudak, bukkal mukoza yerleşimleri gözlenmiştir. Literatürde de gençlerde en sık oral karsinoma rastlanan alan olarak dil gösterilmektedir (13,209).

Çalışmamıza katılan OSHK hastalarının sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları incelendiğinde sadece alkol kullanan olgumuz bulunmadığından alkolün bağımsız

faktör olarak etkisini saptamak mümkün olmamıştır. Gruplar her ne kadar alkol kullanan ve sigara kullanan olarak ayrılmış olsa da alkol kullanan grubun tamamı aynı zamanda sigara kullanıcısıdır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların alkol kullanma durumları saptanırken İngiltere Halk Sağlığı Merkezinin belirlediği kriterler göz önüne alınmıştır. Buna göre erkeklerde haftada 21 ünitenden fazla kadınlarda ise 14 ünitenden fazla alkol tüketiminin bulunan olgular alkol kullanıcısı olarak sınıflandırılmıştır (bir ünite alkol=bir küçük bardak şarap) (167).

Hastalarımızın 25'inde (%31,3) alkol ve 53'ünde (%66,3) sigara kullanma alışkanlığı mevcuttu. Alışkanlıklar cinsiyete göre incelendiğinde kadın hastalarımızın yalnızca birinde (%3,8) alkol, ve 10'unda (%38,5) sigara içme alışkanlığı gözlenmiş olup, erkek hastalarımızın 24'ünde (%44,4) alkol ve 43'ünde (%79,6) sigara kullanma alışkanlığı bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak ($p=0,0001$) anlamlı fark görülmüştür.

Literatürde ülkelere göre değişen sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları mevcuttur. Örneğin alkol kullanma alışkanlığı Müslüman ülkelerde %2'lerin altında bildirilirken (153), İtalya'da yapılan bir çalışmada sigara içmeyen OSHK grubunda en yüksek risk alkol kullananlarda görülmektedir (69). Benzer şekilde tütün kullanımının çiğneme ve inhalasyon gibi farklı şekillerde kullanımının yaygın olduğu toplumlarda artmış oral kanser oranları bildirilmektedir (61,112, 203,273). Genel olarak oral skuamöz hücreli karsinom hastalarının yarısından fazlasının (61,125) , kimi çalışmalara göre de %80-90 kadarının (80,225), yoğun olarak tütün ve tütün ürünlerini kullandıkları bilinmektedir.

Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak %50'nin üzerinde sigara kullanma alışkanlığına rastlanmıştır.

Her ne kadar sigara içmeyen kişilerde de lökoplaki bildirilse de (61) sigara içimi, tütün çiğnenmesi ve alkol başlıca etyolojik faktörlerindendir (61,166,202). Oral lökoplaki hastalarının %80 oranında sigara ve tütün kullandığı bilinmektedir (166).

Sigara içimi ve tütün çiğnenmesi içerdikleri karsinogen maddeler dışında, askorbik asit seviyesinde azalmaya yol açtıklarından bireyi oral kanser ve prekanseröz lezyonlara yatkın kılar (282).

Ayrıca çalışmamıza katılan 6 lökoplaki hastasının hiçbirinde alkol kullanma alışkanlığı bulunmazken, ≤ 45 yaş olan 3 hastamızın, 2'sinin ve >45 yaş grubu 3 lökoplaki hastamızında 2'sinin sigara kullanmakta olduğu tespit edilmiştir.

OSHK olgularımızın tümör lokalizasyonlarına göre yapılan sınıflamada 80 hastamızın 1'inde primer tümör alanı tam olarak tespit edilemediğinden 79 hastamız değerlendirmeye alınmış olup, (n=40) %50,6 oranı ile ilk sırada dil karsinomları yer almıştır. Bunu (n=9) %11,4 oranı ile dudak karsinomları izlemiştir. Diğer alanlarda görülen karsinomlar azalan sıra ile (n=8) %10,1 ağız tabanı, (n=8) %10,1 gingiva, (n=7) %8,9 retromolar üçgen, (n=3) %3,8 bukkal mukoza, (n=3) %3,8 sert damak, (n=1) %1,3 yumuşak damakta yer almıştır.

Yapılan çalışmalarda OSHK'nın en sık lokalizasyonu, dudak olarak görülür ve dudak karsinomları tüm oral karsinomların %30-40'ını oluştururlar (68,202). İntraoral karsinomlar arasında ise en yüksek sıklık dil karsinomlarıdır (>50) (166) ve tüm oral karsinomların %25 kadarını oluştururlar (202). Ağız tabanı karsinomları ise tüm oral karsinomların %20 (202) ve intraoral karsinomların %35 kadarını oluştururlar (166). Diğer alanlarda görülen karsinomlar ise literatürde azalan sıra ile gingiva, retromolar üçgen olarak sayılıp bukkal mukoza, sert damak ve yumuşak damak tümörlerinin ender görüldüğü belirtilmektedir (13,202).

Olgu sayımız genelleme yapmak için yeterli olmasa da, dil karsinomlarının yapılan kimi çalışmalarda (102) ilk sırada yer aldığı bilinmektedir. Olgularımızda dikkati çeken sıklıkla sigara içiminin riski arttığı bölgeler olan ağız tabanı ve dilde görülen karsinomlar görülmektedir (8,25,215). Ayrıca her ne kadar etyolojisinde esas olarak solar radyasyona maruz kalma yer alsa da (9,33,166), sigara, pipo ve puronun alışkanlık olarak tutulduğu alan dudak karsinomlarının gelişiminde önemli bir faktördür(166,191). Dudak karsinomu olan 9 olgumuzun 2'sinin uzun dönem solar

radasyona maruz kaldığı ve solar radyasyona maruz kalmamış 6 olgumuzun ise sigara içtiği tespit edilmiştir.

Ayrıca tütün kullanımının çeşitli formlarının farklı alanlarda yer alan tümörlerin etyolojisindeki yeri bilinmektedir. Örneğin ters sigara içiminin yaygın olduğu bölgelerde yüksek sıklıkta sert damak karsinomlarına (25,263), tütün çiğneme alışkanlığının yoğun olduğu Güney Asya ülkelerinde bukkal mukoza karsinomlarına sık rastlandığı bilinmektedir (82).

Bulgularımız her ne kadar oral karsinomların bildirilen görülme yüzdeleri ile birebir örtüşmese de, olgularımızın primer tümör alanlarının esas olarak sigara içimine bağlı risk artışı görülen bölgelerde yoğunlaştığını söyleyebiliriz. Dil karsinomu hastalarımızda %67,5 ve ağız tabanı karsinomu hastalarımızda görülen %85,7 oranında sigara içme yüzdeleride bu öngörümüzü doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda hastalarımızın özetlenen demografik bilgileriyle beraber, L-myc onkogeninin RFLP incelemesi yapılmıştır.

RFLP çalışmalarının amacı kanserde spesifik proroonkogenlerin katılımının belli tipteki kanserin oluşumuna predispozisyon yaratıp yaratmadığını anlamaktır (116,122,128).

Çalışmamıza konu olan L-myc , tümör oluşumu sırasında geç aktive olduğu düşünülen, 1. kromozomun uzun kolunun 34. segmentinde yer alan bir nükleer onkogendir (218,276). İlk olarak yüksek amplifikasyon düzeyine bağlı olarak insan küçük hücreli akciğer kanserlerinden izole edilmiş olup egzon 2 bölgesindeki diğer myc genleri olan c-myc ve N-myc ile homoloji gösterdiği saptanmıştır (163). L-myc geni, EcoRI enzimi kesimiyle L (10 kilobaz) ve S (6 kilobaz) olmak üzere iki allel polimorfizmine sahiptir (79). L-myc RFLP ine dair ilk çalışma Japon akciğer kanseri hastalarında 1988 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada Kawashima ve arkadaşları (122) 51 Japon akciğer kanserli hastada , L-myc geni ile metastatik durum arasında bir ilişkinin olduğu rapor edilmişler ve L-myc RFLP'sinin sadece metastaz sıklığını değil, metastaz uzaklığı ve hızını da etkileyebileceği savı ortaya atılmışlardır.

Bu tarihten sonra başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok kanser türünde L-myc onkogeninin polimorfizmi çalışılmıştır.

Weston ve arkadaşları ise yine akciğer kanserli grupta (264), Afrikalı Amerikalılar ve Beyaz ırk arasında yaptıkları çalışmalar sonucunda, her iki ırk arasında lenf nod metastazı ve L-myc genotipi arasında bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Tamai ve arkadaşları (239), histolojik olarak tipi tayin edilmiş, radyasyon veya kemoterapi görmeyen 56 akciğer kanserli hastada L-myc gen polimorfizmini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda akciğer kanseri ile L-myc'in allelik sıklığı arasında herhangi bir ilgi bulunamamış ve her iki grupta da allel sıklığını birbirine yakın olduğu anlaşılmıştır (239).

Bu çalışmalar L-myc polimorfizminin hem kanser yatkınlık hemde çeşitli klinik ve histolojik parametrelerle olan ilgisini göstermiştir.

Kansere yatkınlık farklı genotiplerin kanserli hastalar ve kontrol grubu arasındaki dağılımının karşılaştırılması yöntemiyle yapılmaktadır (118,219). L-myc'in prognozdaki rolü akciğer (121), böbrek (116), mide (219), kemik ve yumuşak doku sarkomları (118) ve meme kanserlerinde (27) S allelinin (SS veya LS genotipi), L alleleline oranla erken lenf nodu metastazı, uzak metastaz veya kötü prognozdaki sıklığı saptanarak anlaşılmıştır. Ancak kanser predispozisyonu ve prognozla ilgili yapılan çalışmalar belirli türdeki kanserlerde ve sınırlı hasta gruplarında çalışılmıştır ve bu nedenle sonuçlar arasında çok fazla uyum gözlenmemektedir. Kolorektal kanserler (106), meme kanserleri (108, 109) ve Rusya'da mide kanserleri (150) ile yapılan çalışmalarda L-myc polimorfizmi ile ilişki gösterilememiştir. Diğer yandan Türkiye'de yapılan mide kanserleri çalışmasında S allelinin yüksek sıklığına rastlanmıştır (107). Daha farklı bir bulgu ise hepatosellüler karsinomlu hastalarda SS genotipinin koruyucu rolünü belirten çalışmalardır (100, 244).

OSHK grubumuzun genotipleri %23,8 oranında SS homozigot, %37,7 LS heterozigot ve %38,8 oranında LL homozigot olarak tespit edildi. Lökoplaki

grubumuzda ise %33,3 SS homozigot, %66,7 LS heterozigot genotip tespit edilirken LL homozigot genotipe rastlanmadı. Kontrol grubumuzun genotipleri %18,3 SS homozigot, %45 oranında LS heterozigot ve %36,7 oranında LL homozigot olarak belirlendi. OSHK grubunun SS homozigot genotip taşıma riski kontrol grubuna kıyasla 1,22 kat (%95 CI 0,48-3,08) artmış bulundu. Lökoplakili grupta ise SS homozigot genotip taşıma riski kontrol grubuna göre 9,74 kat (%95 CI 0,42-221) artmış olarak görüldü. Elde ettiğimiz bulgular, oral kanserlerde yapılan L-myc çalışmasında elde edilen hasta grubun %30,4 SS homozigot, %48,6 LS heterozigot ve %21 LL homozigot genotipi ve kontrol grubunda görülen %21,7 SS homozigot, %48,5 LS heterozigot ve %29,7 LL homozigot genotipi sonuçları ile uyumsuz görülse de her iki çalışmada da SS homozigot taşıma riskinde önemli bir artış gözlenmemiştir (207). Çalışmamızdaki OSHK grubunun allelik frekansları L:S, 0,58:0,43 ve kontrol grubunun allelik frekansları 0,59:0,41'dir. Hindistan'da yapılan oral kanser çalışmasının allelik frekansları ise OSHK'lı grupta L:S, 0,45:0,55 ve kontrol grubunda ise 0,54:0,46 olarak saptanmıştır (207). Çalışmaların sonuçları gerek genotip dağılımları, gerekse allelik frekanslar açısından incelendiğinde Saranath ve ark.'nın (207) çalışmasında hem kontrol hemde çalışma grubunun SS genotipleri hemde S alleli frekansları çalışma grubumuzdan yüksek olarak tespit edildiği için, çalışmaların arasında SS genotipi ve S allelik frekanslarının anlamlı fark göstermemesi açısından uyum gözlenmektedir.

Dlugosz ve ark.'nın (53) Polonya'da yaptıkları çalışmanın kontrol grubunun genotip dağılımları %24 SS, %47 LS ve %29 LL şeklinde iken, Shibuta ve ark.'nın (218) Japonya'da yaptıkları çalışmanın kontrol grubu genotip dağılımları %16,8 SS, %51,4 LS ve %31,8 LL ve Yaylım ve ark. (278) tarafından Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise kontrol grubu genotip dağılımı %19 SS, %43 LS ve %38 LL olarak bulunmuştur.

Farklı kanser türlerinde, farklı etnik gruplar üzerinde yapılan L-myc gen polimorfizmi çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde Asyalı bireylerle beyaz ırkın sonuçlarının paralellik göstermediği gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastaların sağkalımının incelendiği dört farklı Asya çalışmasında sağkalım ile L-myc polimorfizmi arası ilişki gösterilirken (79,121,220, 236), beyaz ırk üzerinde yapılan üç farklı çalışmada da akciğer kanserli hastaların sağkalımı ile L-myc polimorfizminin ilişkisi

gösterilememiştir (70,231,245). Bu nedenle bizim çalışmamızın sonuçlarının da etnik farklılıklar nedeniyle gerek hasta, gerekse kontrol grubunda L-myc polimorfizmi açısından Hindistan’da yapılan oral kanserlerde L-myc gen polimorfizmi çalışması ile paralellik göstermediği düşünülmektedir. Farklı toplumlarda yapılan çalışmaların kontrol gruplarının karşılaştırılmasında çalışmamızdaki kontrol grubu genotip dağılımına en yakın genotip dağılımının yine Türk popülasyonunda yapılan çalışmada bulunması bu düşüncemizi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda cinsiyete göre L-myc genotipleri incelendiğinde OSHK’lı kadınlarda SS homozigot genotip taşıma riskinin erkeklere göre 2,3 kat (%95 CI 1,06-4,98) artmış olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise SS homozigot genotip taşıma riski kadınlarda erkeklere göre 3 kat (%95 CI 0,7-12,7) artmış olduğu gözlenmiştir. Cinsiyete göre alleller karşılaştırıldığında ise kadınlarda S alleli taşıma riskinin OSHK’lı grupta 1,2 kat (%95 CI 0,85-1,7) ($p=0,309$) ve kontrol grubundaki kadınlarda 1,4 kat (%95 CI 0,92-2,26) ($p=0,08$) artmış olduğu saptanmıştır. Togo ve ark. ’nın (246) yaptıkları çalışmada kontrol grubundaki orta yaş erkeklerde ve incelenen kansersiz yaşlı bireylerdeki erkeklerde artmış S alleli sıklığı gözlemişler ancak istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik belirtmemişlerdir ($p=0,219$). Shih ve ark. ’nın (220) yaptıkları L-myc polimorfizm çalışmasında ise kontrol grubunun genotipleride cinsiyete göre herhangi bir fark gözlenmemiş olup görece risk 1 olarak hesaplanmıştır. Akciğer kanserli çalışma grubunun ise cinsiyetlere göre yapılan genotip dağılımında kadınlarda %22,6 oranında SS homozigot genotipi saptanırken, erkek hasta grubunda SS homozigot genotipi olguların %20,7’sinde saptanmıştır. Görece risk 1,18 (%95 CI 0,49-2,84) olarak belirtilmiştir. Cinsiyetler arası yapılan değerlendirmede de literatürle uyum gözlenmiştir. Ancak çalışmaların üçünde de cinsiyetlerde sadece görece riskte artışlar mevcut olup hiç birinde $p=0,05$ anlamlılık derecesine ulaşan fark bulunmamaktadır.

Yapılmış olan kimi çalışmalarda yaş ve cinsiyet uyumu gözlemlenmezken (32,39,55,65,207,246), özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet uyumu söz konusudur (107,131,132,218,220). Shih ve ark. ’ı (220) yaptıkları çalışmanın tartışmasında literatürdeki çelişen bilgileri, yaş ve cinsiyet ayrımı yapmaksızın verilen bilgilere bağlarken, metodoloji ve etnik farklılıkların önemine değinmiştir.

L-myc genotiplerinin yaşa göre yapılan değerlendirmesinde OSHK hasta grubunda 45 yaş ve altı bireylerde %21,1 oranında SS homozigotluğu, %42,1 oranında LS heterozigotluğu ve %36,8 oranında LL homozigotluğu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki 45 yaş ve altı bireylerde ise %16,7 SS, %54,2 LS ve %29,2 oranında LL genotipine rastlanmıştır. OSHK hasta grubunda 45 yaş üstü bireylerde genotip dağılımı %24,6 SS, %36,1 LS ve %39,3 LL şeklinde bulunurken, 45 yaş üstü kontrol grubunun genotip dağılımı %19,4 SS, %38,9 LS ve %41,7 LL şeklindedir. Hem OSHK hem de kontrol grubunda yaş artışı ile artan SS ve LL genotip sıklığı gözlenmiş olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bulgularımız Togo ve ark.'nın (246) orta yaşlı sağlıklı kontrol grubu ile yaşlı tümörsüz bireyleri karşılaştırdığı çalışmada görülen, yaş artışı ile artan LL ve SS homozigotluğunun gösterilmesi açısından uyumludur.

Saranath ve ark.'nın (207) oral kanserlerde yaptıkları L-myc gen polimorfizmi çalışmasında, inceledikleri 76 oral kanser olgusunun 54'ü 4 cm'den büyük tümörlere ve 68'i III ve IV evre tümörlere sahip olup, nod metastazının da hastaların 54'ünde bulunduğu bildirildi. Tümörlerin histolojik olarak differensiasyonunun incelenmesinde ise az, orta differensiye tümörler birlikte ve iyi differensiye tümörler ayrı tutularak değerlendirildiği görüldü. İyi differensiye tümörlerin 25 hastada, az ve orta differensiye tümörlerin de 51 hastada bulunduğu bildirildi. Yaptıkları istatistiksel inceleme sonucunda az ve orta derece differensiye tümörlerde artan SS homozigot genotip artışı $p<0,001$ derecesinde anlamlı bulunduğu, nod metastazında ise SS homozigotluğu veya S allelinde istatistiksel anlamlı ($p=0,9$) bir fark gözlenmediği bildirildi. Tümör boyutları ile genotiplerin karşılaştırılmasında 4cm'den büyük tümörlerde artan SS genotipi ve S alleli $p<0.025$ derecesinde anlamlı görülürken, evre III ve IV tümörlerde erken evre tümörlere gören artan SS homozigotluğu gözlenip erken evre tümörlerin (evre I ve II) az sayıda ($n=8$) olması nedeniyle istatistiksel bir değerlendirme yapılamadığı belirtildi.

Literatürde bugüne kadar yapılmış oral kanserlerle ilgili başka bir L-myc gen polimorfizmi çalışması bulunmadığından sağlıklı karşılaştırma yapılabilmesi açısından

çalışmamızın sonuçlarında Saranath ve ark.'nın yaptıklarına benzer bir şekilde gruplanarak değerlendirildi.

Buna göre çalışmamıza katılan OSHK hastalarının tümör boyutları 4cm altı 52 olgu, 4cm ve üstü 28 olgu olarak gruplandı. Tümör boyutu 4cm'in altında ve 4 cm'in üzerinde olan bireylerin genotip dağılımı sırasıyla SS %52,6:%47,4, LS %66,7:%33,3 ve LL %65:%35 olarak belirlendi. Allelik sıklıklar ise S: 0.588,0.412 ve L:0.696,0.350 olarak belirlendi. Artan tümör boyutu ile SS homozigotluğu veya S alleli sıklığına rastlanmazken, bunun aksine küçük boyutlu tümörlere sahip bireylerin SS homozigot genotip taşıması açısından ($p=0,407$) istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmasa da 2,2 kat (%95 CI 0,67-7,22) artmış risk saptandı. S allelini taşıma riskide küçük boyutlu tümörlere sahip olan hastalarda 1,6 kat (%95 CI 0,83-3,08) artmış olarak bulundu.

Saranath ve ark.'nın (207) inceledikleri 76 oral kanser olgusunun 54'ü 4 cm'den büyük tümörlere sahipti. Bu sayı çalışma gruplarının %71 kadarını oluşturuyordu. Bizim çalışmamızda ise 4 cm'den büyük tümöre sahip olgu sayımız 28 olup toplam hasta sayımızın %35'ini oluşturmaktadır. Çalışma gruplarının az sayıdaki olgu grupları nedeniyle olduğu düşünülen bu farkın gerek S alleli sıklığına gerekse SS homozigot genotip sıklığına etkisi olduğu düşüncesindeyiz.

Değişik tiplerdeki tümörlerin metastazları ile L-myc genotipi ilişkisine dair yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kawashima ve ark.'nın (121) ve Zborovskaya ve ark.'nın (284) yaptıkları çalışmada akciğer kanserlerinde S alleli metastazla ilgili bulunurken, Türkiye'de (278), Norveç'te (245), Avusturalya'da (70), Moldova'da (32) ve Tavyan'da (220) yapılan çalışmalar akciğer kanserlerinde S alleli ile metastaz ilişkisini göstermemektedir. Yine Kawashima ve ark.'nın (120) yaptıkları mide kanserleri ile L-myc gen polimorfizmi çalışması sonuçlarında lenf metastazı sıklığının SS ve LS genotiplerine sahip bireylerde artmış sıklığı vurgulanırken, Ishizaki ve ark.'nın (109) mide kanserlerinde yaptıkları çalışmanın sonuçlarında metastatik lezyonları olan bireylerde artan S alleli sıklığına dikkat çekmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da kolorektal, renal, prostat ve üriner sistem kanserlerinde metastazla L-myc genotipleri ve S alleli ilişkisi bulunmadığı saptanmıştır (57,106,115,183). Tamai ve

arkadaşlarıda yaptıkları çalışmada, lenf nodu metastazı olması ya da olmamasının L-myc genotipi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (239).

Hastalarımızın 35'inde lenf nod metastazı bulunurken, 45 hastamızın lenf nodu metastazı olmadığı gözlemlendi. Lenf nodu metastazı bulunmayan ve bulunan bireylerin genotip ve allelik sıklıkları sırasıyla SS: %68,4:%31,6, LS:%50:%50, LL:%54,8:%45,2, S:0.603,0.397, L:0.533,0.438 olarak belirlendi. Lenf nodu metastazı varlığına göre genotipler arası anlamlı bir fark ($p=0,439$) gözlenmedi. Benzer şekilde S alleli taşımada da anlamlı bir fark ($p=0,468$) görülmedi.

Saranath ve ark.'nın (207) yaptıkları çalışmada da, çalışmamızda olduğu gibi nod metastazı ile gerek genotipler, gerekse allelik sıklıklar arası anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca çalışmamız diğer kanser türlerinde nod metastazı ile L-myc arası ilişki görmeyen literatürlede uyumludur.

Çalışmamızda histolojik derecelendirmelerine göre OSHK'lar iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere üç grupta incelendi. SS homozigot genotipi iyi diferansiye tümörlerin %38,9'unda orta diferansiye tümörlerin %44,4'ünde ve az diferansiye tümörlerin %16,7'sinde görülürken, genotip grupları arası anlamlı bir farka rastlanmamıştır. S ve L allelleri karşılaştırıldığında iyi diferansiye tümörlerin S:L oranı 0,359:0,345, orta derece diferansiye tümörlerin S:L oranı 0,484:0,536, az diferansiye tümörlerin S:L oranı ise 0,135:0,119 olarak bulunup gruplar arası anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bulgularımız, Saranath ve ark.'nın (207) yaptıkları az ve orta derece diferansiye tümörlerde S alleli sıklığını saptayan çalışmanın sonuçlarında farklı olup bu sonuç çalışma grubundaki hastaların dağılım farklılığına bağlanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların yarısında orta derece diferansiye tümörler görülürken, az diferansiye tümörler ise hastalarımızın %13,5'inde görülmekteydi. Saranath ve ark.'nın çalışmasında orta ve az diferansiye tümörlerin yüzdeleri ayrı ayrı belirtilmemiş olduğundan muhtemel dağılım farklılığının çalışmamızla uyumsuzluğa neden olduğu düşünülmüştür.

İleri evre hastalık kimi çalışmalarda L-myc genotipleri ve özellikle S alleli ile yakından ilişkili bulunmaktadır. Fong ve ark.'lar (70) yaptıkları çalışmada ileri evre hastalık ile genotipler arası bir ilişki bulmazken, 1p geninde L-myc onkogeninin lokasyonunda heterozigotluğun kaybı durumunda artan lenf nodu metastazı ve ileri evre hastalık sıklığında artış gözlemişlerdir. Suzuki ve Yamashiro'nun (236) çalışmasında akciğer adenokarsinomlarında ileri evre hastalıkla L-myc arası ilişki bulunmamıştır. Son dönemde yapılan özofagal kanserde L-myc gen polimorfizmi çalışmasında ileri evre özafagal kanserlerde artan SS homozigot genotip sıklığı dikkat çekmiştir (218). TNM sınıflamasına göre III. Evrede bulunan hastalarda SS genotipi %35 oranında bulunurken, %10 oranında LL homozigot genotipe rastlanmıştır. S alleli taşıma riski ise ileri evre hastalarında 1,9 kat (%95 CI 1,06-2,95) artmış olarak tespit edilmiştir (218).

Evrelerine göre hastalarımız I.,II. evre ve III., IV. evre birlikte değerlendirilmek üzere gruplandı. Evre I ve II'de toplam 33 hastamız bulunurken evre III ve IV'te olan hasta sayımız 47 idi. Erken evre tümörler ile ileri evre tümörlerin genotip ve allelik sıklıkları sırasıyla SS: %47,4:%52,6, LS:%36,7:%63,3, LL:%41,9:%58,8 , S:0.426,0.574, L:0.402,0.598 olarak belirlendi. Genotip grupları arası anlamlı bir fark ($p=0,765$) gözlenmezken ileri evre tümörlere sahip bireylerin SS homozigot genotipe sahip olma riski 0,8 kat (%95 CI 0,25-2,59) , ve S alleli taşıma riskleri ise 0,9 kat (%95 CI 0,47-1,70) artmış olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki erken evre hastalığı sahip olgu sayısı ($n=33$ / % 41,3) ile Saranath ve ark.'nın çalışmasındaki erken evre olgu sayısı ($n=8$ / %10,5) arasında 4 kat fark söz konusudur. Çalışmalarında ileri evre hastalıkta artan SS homozigotluğuna dair istatistik verilemeyişinin nedeni olarak da erken evre hastalığa sahip bireylerin sayısının az olmasını göstermişlerdir. Bu nedenle gruplardaki olgu sayıları göz önüne alındığında çalışmamızda ileri evre hastalıkta görülen S taşıma riskinde 0,9 kat olarak bulunan artış literatürle uyumsuz görünmemektedir. Ayrıca Fong ve ark.'lar (70) yaptıkları çalışmada olduğu gibi L-myc geninin lokasyonunda heterozigotluğun kaybının gösterilmeside hastalığın evreleri ve nod metastazı sıklıklarındaki artışı gösterme açısından anlamlı görünmektedir.

Literatürde tümör rekürrensi ile L-myc gen polimorfizmi ilişkisini çalışan tüm grupların S alleli ile rekürrens arasında ilişki kurdukları gözlenmiştir (232). Ejarque ve ark.'ı (57) üreter kanserlerinde, Presti ve ark.'ı (183) renal kanserlerde, Kondratieva ve ark.'ı (127) gliomalı, Saranath ve ark.'ı (207) oral kanserlerde yaptıkları çalışmada da rekürrens ile ilişkiyi göstermişlerdir.

Çalışmamızda tümör rekürrensi açısından değerlendirme sadece 2 yıl ve üstü takip süresi olan 32 hastamız arasında yapıldı. Rekürrens görülmeyen ve rekürrens görülen grupların genotip ve allelik dağılımları sırasıyla SS: %23,1:%33,3, LS: %38,5:%50, LL: %81,3:%18,7 , S: 0.762,0.238, L: 0.909,0.091 olarak saptandı. SS homozigot genotipini taşıyan bireylerde rekürrens görülme riski 1,66 kat (%95 CI 0,24-11,44) artmış bulundu. S alleli taşıyanlarda ise rekürrens riski 3,12 kat (0,32-30,8) artmış olarak hesaplanırken, L alleli taşıyanlarda rekürrens görülmemeye olasılığının S alleli taşıyanlara oranla 2,3 kat (0,36-14,73) daha fazla olduğu gözlemlendi. Cinsiyete göre tümör rekürrensleri arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tümör rekürrensi açısından çalışmamız rekürrens ile L-myc arası ilişkiyi çalışan tüm literatürlerle uyumludur.

Tefre ve ark.'ı (245) Norveç'te akciğer kanserli hastalarda yaptıkları L-myc gen polimorfizmi çalışmasında ailede kanser hikayesi ile S alleli sıklığı arasında ilişkiye rastlarken, İsbir ve ark.'nın (108) meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada S allelinin taşıyan ve ailesinde kanser hikayesi olan bireylerin meme kanseri olma riskini 1,05 kat (%95 CI 1,053-7,453) arttırdığı belirtilmiştir. Chenevix-Trench ve ark.'ı (31) ise lösemili hasta grubunda, İsbir ve ark.'ı (107,278) ise mide ve akciğer kanserli gruplarda yaptıkları çalışmalarda ailede kanser hikayesi ile genotip dağılımları arasında ilişki bulmamışlardır.

Çalışmamızda ailede kanser hikayesine göre yapılan L-myc genotip değerlendirmesinde, ailede kanser hikayesi bulunmayan ve bulunan grupların genotip ve allelik sıklıkları sırasıyla SS: %52,6:%47,4, LS:%76,7:%23,3, LL:%70:%30 , S:0.632,0.368, L:0.750,0.250 olarak belirlendi. SS homozigot genotipi taşıyan bireylerin ailede kanser hikayesi bulunması ile OSHK riskini 2,58 kat (%95 CI 0,77-

8,65) artmış bulunurken, S alleli taşıyanlarda risk 1,74 kat (%95 CI 0,88-3,45) artmış olarak hesaplandı.

Bulgularımız ailede kanser hikayesinin S alleli taşıyanlarda kanser riskini arttırdığını belirten Tefre ve ark.'nın (245) çalışması ile uyum gösterirken oral kanserlerde yapılan çeşitli çalışmalarda ailede kanser hikayesinin sorgulandığında kadınların %4,3-75'i ve erkeklerin %1-59'una varan oranlarda ailelerinde kanser olgusu bulunduğu bilinmektedir (138,152). Bu nedenle ailesinde kanser hikayesi bulunan, S alleli veya SS homozigotluğu bulunan bireylerin diğer kanser türlerine kıyasla oral kanserle olan predispozisyonunun daha fazla artmış olduğu düşünülebilir.

Sonuçlar,

1. L-myc gen polimorfizminin incelenen genotiplerinde bireyleri kanser oluşumuna yatkın kıldığı düşünülen SS genotipinin bulunma sıklığı OSHK'lı bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna oranla 1,22 kat daha fazla gözlenmiştir.
2. Cinsiyete göre incelenen L-myc genotiplerinde OSHK'lı kadın hastalarda SS genotipi taşıma riskinin erkek hastalara göre 2,3 kat artmış olduğu saptanmıştır.
3. Sağlıklı kontrol grubunda da OSHK hasta grubuna benzer şekilde kadınlarda SS genotipi taşıma riski erkeklere göre 3 kat artmıştır.
4. Yaş gruplarının L-myc genotipleri ve allelik sıklıkları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark görülmemiştir.
5. Tümör büyüklükleri, lenf nodu metastazları, evreler ve tümörlerin histolojik tiplerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
6. 2 yıldan uzun süre takibi yapılan OSHK'lı hasta grubunun rekürrens açısından yapılan değerlendirilmesinde, rekürrens görülen grubun S alleli taşıma riskinin L alleli taşımaya oranla 3,12 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.
7. Cinsiyetin rekürrens oluşumunda risk faktörü olmadığı gözlenmiştir.
8. Sigara ve alkol alışkanlıklarının tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.
9. Ailede kanser hikayesi olan OSHK' lı bireylerde SS genotipi taşıma riskinin, LL homozigot taşıyan bireylere göre 2,58 kat arttığı gözlenmiştir.
10. Ailede kanser hikayesi olan OSHK' lı bireylerde rekürrens görülme riski 4,2 kat arttığı tespit edilmiştir.
11. Lökoplakili hasta grubumuzda bulunan çok az sayıda hastamızın tamamının S alleli taşıyan bireyler olması dikkat çekici bulunmuş ve çalışmanın daha geniş bir grupta yapılmasının anlamlı sonuçlar verebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Agius LM. Possible close analogy between HIV and EBV infection and, respectively, induced lymphomas. *Med Hypotheses* 2003;60(6):874-879.
2. Alitalo K, Schwab M, Lin CC, Varmus HE, Bishop JM. Homogenously staining chromosomal regions contain amplified copies of an abundantly expressed cellular oncogene (cmyc) in malignant neuroendocrine cells from a human colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1983;80:1701-1711.
3. Al-Lawati JA, Santhosh-Kumar CR, Mohammed AJ, Jaffer MA. Cancer incidence in Oman, 1993-1997. *Eastern Mediterranean Health J* 1999;5:1030-1034.
4. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Maso LD, Talamini R, Levi F, Negri E, Rodriguez T, Vecchia CL. Wine, beer and spirits and risk of oral pharyngeal cancer : a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2004;40:904-909.
5. Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jimenez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* 2004;40:440-443.
6. Barasch A, Gofa A, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Squamous cell carcinoma of the gingiva: A case series analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:183-187.
7. Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Smoking, gender and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer* 1994;73(abs):509-513.

- 8.** Bartsch H. Studies on biomarkers in cancer etiology and prevention: a summary and challenge of 20 years of interdisciplinary research. *Mut Res / Rev Mut Res* 2000;462:255-279.
- 9.** Başer N. Oral Kavite Kanseri In:Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanseri* 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003; 237-270.
- 10.** Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35:354-359.
- 11.** Bell GR, Donnelly N, Ward J. Preventive dentistry: What do Australian patients endorse and recall of smoking cessation advice by their dentists? *Bri Dent J* 2003;194(3):159-164.
- 12.** Bhattacharyya N, Nayak VK. Survival outcomes for second primary head and neck cancer: A matched analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:63-68.
- 13.** Bilgel N. Baş-boyun kanserlerinin epidemiyolojisi In:Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanseri* 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003; 33-36.
- 14.** Bill TJ, Reddy VR, Ries KL, Gampper TJ, Hoard MA. Adolescent gingival squamous cell carcinoma: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:682-685.
- 15.** Blanchaert RH Jr. Contemporary Principles of Surgical Reconstruction of the Oral Cavity. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;93-109.
- 16.** Blanchaert RH Jr. Epidemiology of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;3-8.

17. Bouquot JE. Oral verrucous carcinoma: Incidence in two US populations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:318-324.
18. Bras J, Batsakis JG, Lund MA. Rhabdomyosarcoma of the oral soft tissues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(5):585-596.
19. Brothwell DJ, Lewis DW, Brandley G, Leong I, Jordan RCK, Mock D, Leake JL. Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:300-305.
20. Brundtland GH. Achieving worldwide tobacco control. *JAMA* 2000;282:750-751.
21. Bulletin of the World Health Organization, 1999;77(1):84-93.
22. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, Gandolfo S, Pentenero M, Carrozzo M, Serpico R, D'Angelo M. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significant increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004;40:835-840.
23. Canto MT, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence in the United States, 1975-1998. *Oral Oncol* 2002;38:610-617.
24. Castle JT, Cardinali M, Kratochvil J, Abbondanzo SL, Kessler HP, Auclair PL, Yeudall WA. P53 and cyclin D1 staining patterns of malignant and premalignant oral lesions in age dependent populations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:326-332.
25. Cawson RA, Binnie WH, Barrett AW, Wright JM. *Oral Disease Clinical and Pathological Correlations*. 3. ed. Mosby, Edinburgh, 2001;15.1-15.23.
26. Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 7. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002;230-254.

27. Champeme MH, Bieche I, Latil A, Hacene K, Lidereau R. Association between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and lung metastasis in Human breast cancer. *Int J Cancer* 1992;50:6-9.
28. Chandu A, Smith ACH. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Maxillofac Surg* 2005;34:396-400.
29. Chen PCH, Kuo C, Pan CC, Chou MY. Risk of oral cancer associated with Human papilloma virus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan - an integrated molecular and epidemiological study of 58 cases. *J Oral Pathol Med* 2002;31:317-322.
30. Chen YC, Hunter DJ. Molecular epidemiology of cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55:45-54.
31. Chenevix-Trench G, Southhall M, Kidson C. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc and myb in Human leukemia and lymphoma in relation to age-selected controls. *Br J Cancer* 1989;60:872-874.
32. Chernitsa OI, Togo AV, Shutkin VA, Hanson KP, Imyanitov EN. S allele of the L-myc gene is associated with metastatic lung cancer in patients from Moldova. *Eur J Cancer* 1998;34:1816-1817.
33. Chidzonga MM. Lip cancer in Zimbabwe report of 14 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:149-151.
34. Chigurupati R, Alfatooni A, Myall RWT, Hawkins D, Oda D. Orofacial rhabdomyosarcoma in neonates and young children: a review of literature and management of four cases. *Oral Oncol* 2002;38:508-515.

- 35.** Cho KJ, Khang SK, Kim SY, Lee SS, Shim YS. Statistics on head and neck cancer in Korea. *Int Cong Series* 2003;1240:1015-1018.
- 36.** Clayman L. Management of mucosal premalign lesions. *Oral Maxillofac Clin North Am* 1994;3:431-444.
- 37.** Cole MD. The myc oncogene:it's role in transformation and differentiation. *Ann Rev Genet* 1986;20:361-84.
- 38.** Conley BA. Principles and Complications of Chemotherapy. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds).*Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;123-130.
- 39.** Crossen PE, Morrison MJ, Colls BM. Increased frequency of the S allele of the L-myc gene and loss of 18q sequences with a worse clinical prognosis in colorectal cancers. *Oncogene* 1994;9:1053-1056.
- 40.** Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigberg H, Franklin M. Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program. *JADA* 2002;133:1064-1071.
- 41.** Cruz IB, Snijders PJF, Meijer CJ. P53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1998;184(abs):360-368.
- 42.** Cruz IBF, Snijders PJF, Steenberg RDM, Meijer CJLM, Snow GB, Walboomers JMM, van der Waal I. Age-dependent of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1996;32(abs):55-62.
- 43.** Day GL, Blot WJ, McLaughlin JK, Fraumeni Jr JF. Carcinogenic risk of dark vs. light liquor. *Int J Cancer* 1994;59(abs):319-321.
- 44.** D'Costa J, Saranath D, Dedhia P, Sanghvi V, Mehta AR. Detection of HPV-16 genome in Human oral cancers and potentially malignant lesions from India. *Oral Oncol* 1998;34:413-420.

45. Deliliers GL, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65(abs):533-537.
46. Demireller A, Serin M, Erkel HŞ, Manavoğlu O, Kurt E. Tedavi Prensipleri In:Engin K, Erişen L (eds). Baş-Boyun Kanseri 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003;121-142.
47. Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo(a)pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science* 1996;274(abs):430-432.
48. DePinho R, Schreiber-Agus N, Alt FW. Myc family oncogenes in the development of normal and neoplastic cells. *Advances in Cancer Research* 1991;57:1-46.
49. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998;34:99-104.
50. Devoll RE, Wei L, Woods KV, Pinero GP, Butler WT, Farach-Carson MC, Happonen RP. Osteopontin (OPN) distribution in premalignant and malignant lesions of oral epithelium and expression in cell lines derived from squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 1999;28:97-101.
51. Diamandopoulos GT. Cancer: An historical perspective. *Anticancer Res* 1996;16:1595-1602.
52. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004;40:158-163.
53. Dlugosz A, Adler G, Ciechanowicz A, Jaroszewicz-Heigelmann H, Starzynska T. EcoRI polymorphism of the L-myc gene in gastric cancer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(abs):1231-1235.

- 54.** Doğan AL, Güç D. Sinyal iletim mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:34-42.
- 55.** Dolcetti R, Pelucchi S, Maestro R, Rizzo S, Pastore A, Boiocchi M. Proto-oncogene allelic variations in Human squamous cell carcinomas of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 1991;248:279-285.
- 56.** Duffey P, Eversole LR, Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. Laryngoscope 1996;106(abs):357-362.
- 57.** Ejarque MJ, Vicente M, Bernues M, Oliver A, Vicente J, Capella G, Lluís F, Chechile G. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene is not a prognostic factor in bladder cancer patients. Br J Cancer 1999;79:1855-1858.
- 58.** Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1980;50(abs):528-534.
- 59.** Elter JR, Patton LL, Strauss RP. Incidence rates and trends for oral and pharyngeal cancer in North Carolina: 1990 – 1999. Oral Oncol 2005;41:470-479.
- 60.** Engin K, Erişen L (eds). Baş-Boyun Kanseri 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003; 897.
- 61.** Epstein JB. Oral cancer In: Greenberg MS, Glick M. (eds) Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment 10th ed. BC Decker Inc, Ontario, 2003:194-234.
- 62.** Epstein J, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. J Can Dent Assoc 2002;68:617-621.
- 63.** Erimoğlu C. Diş hekimleri için İnsan Anatomisi. 1.baskı İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1990;104.

- 64.** Eversole LR, Sapp JP. C-myc oncoprotein expression in oral precancerous and early cancerous lesions. *Eur J Cancer Part B: Oral Oncol*;29(abs):131-135.
- 65.** Fernandez T, Saranath D, Advani SH, Deo MG, Soman CS. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc oncogene in non-Hodgkin's lymphoma patients from India. *Cancer Letters* 1998;125:165-172.
- 66.** Fettig A, Porgel MA, Silverman Jr S, Bramanti TE, Da Costa M, Regezzi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:723-730.
- 67.** Fırat D, Hayran M. *Cancer Statistics In Turkey and In The World 1990-1992*. 1st ed. İz Matbaacılık, Ankara, 1992.
- 68.** Field A, Longman L. *Tyldesley's Oral Medicine*. 5th ed. Oxford University Press Inc, New York, 2003;108-122.
- 69.** Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol* 1999;35:375-378.
- 70.** Fong KM, Kida Y, Zimmerman PV, Smith PJ. MYCL genotypes and loss of heterozygosity in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1975-1978.
- 71.** Fracchioli S, Porpiglia M, Arisio R, Voglino G, Katsaros D. Oral squamous carcinoma in a patient with cervix uteri cancer: use of Human papillomavirus analysis to differentiate synchronous versus metastatic tumor. *Gynecol Oncol* 2003;89:522-525.
- 72.** Franceschi S, Barra S, La Vecchia C, Bidoli E, Negri E, Talamini R. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case control study from northern Italy. *Cancer* 1992;70(abs):2227-2233.
- 73.** Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Munoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36:106-115.

- 74.** Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer* 1994;30A:2096-2118.
- 75.** Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease: From the Greeks to 1900. *Oncol Nurs Forum* 1985;12:67-71.
- 76.** Gandara-Rey JM, Freitas MD, Vila PG, Carrion AB, Penaranda JMS, Garcia AG. Malignant transformation of oral lichen planus in lingual location: report of a case. *Oral Oncol Extra* 2004;40:1-4.
- 77.** Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004;40:77-83.
- 78.** Garrett MD, Mitnacht S. Oncogenes and cell proliferation: The genetics and biology of cancer – revealing avenues for therapy *Curr Options Gen Dev* 2005;15:1-4.
- 79.** Ge H, Lam WK, Lee J, Wong MP, Yew WW, Lung ML. Analysis of the L-myc and GSTM1 genotypes in Chinese non-small cell lung carcinoma patients. *Lung Cancer* 1996;15:355-366.
- 80.** Geisler SA, Olshan AF, Cai J, Weissler M, Smith J, Bell D. Glutathione S-transferase polymorphisms and survival from head and neck cancer. *Head and Neck* 2005;27:232-242.
- 81.** Gellrich NC, Schramm A, Böckmann R, Kugler J. Follow-up in patients with oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60:380-386.
- 82.** Ghosh S, Shukla HS, Mohapatra SC, Shukla PK. Keeping chewing tobacco in the cheek pouch overnight (night quid) increases risk of cheek carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(abs):359-360.

- 83.** Globocan 2000:Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base no.5. Lyon: IARC Press, 2001.
- 84.** Gomez D, Faucher A, Picot V, Siberchicot F, Renaud-Salis JL, Bussieres E, Pinsolle J. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2000;28:331-335.
- 85.** Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL, Mallery SR, Schuller DE, Stoner GD. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:471-477.
- 86.** Gorsky M, Epstein JB. Head and neck and intra-oral soft tissue sarcomas. *Oral Oncol* 1998;34:292-296.
- 87.** Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: A case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:546-552.
- 88.** Grafstrom RC, Dypbukt JM, Sundqvist K, Atzori L, Nielsen I, Curren RD, Haris CC. Pathobiological effects of acetaldehyde in cultured human epithelial cells and fibroblasts. *Carcinogenesis* 1994;15(abs):985-990.
- 89.** Grasso P, Mann AH. Smokeless tobacco and oral cancer: An assesment of evidence derived from laboratory animals. *Food and Chemical Toxicology* 1998;38:1015-1029.
- 90.** Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-38.
- 91.** Greer RO Jr, Poulson TC. Oral tissue alterations associated with the use of smokeless tobacco by teenagers. Part I. Clinical findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;56(abs):275-284.

- 92.** Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(abs):285-298.
- 93.** Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalign lesions. *Oral Oncol* 2003;39:664-671.
- 94.** Haws J, Rhodus NL, Willams B, Griffin RJ. Number of apoptotic cells in brush biopsies of patients with oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:461.
- 95.** Haya-Fernandez MC, Bagan JV, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Disease* 2004;10:346-348.
- 96.** Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988;9(abs):875.
- 97.** Hernandez G, Arriba L, Jimenez C, Bagan JV, Rivera B, Lucas M, Moreno E. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol* 2003;39:87-90.
- 98.** Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer? *Oral Oncol* 2000;36:328-333.
- 99.** Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:205-212.
- 100.** Hsieh LL, Huang RC, Yu MW, Chen CJ, Liaw YF. L-myc, GST M1 genetic polymorphism and hepatocellular carcinoma risk among chronic hepatitis B carriers. *Cancer Lett* 1996;103:171-6.

- 101.** Huang WY, Winn DM, Brown LM, Gridley G, Bravo-Otero E, Diehl SR et al. Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 2003;157:881-887.
- 102.** Iamaroon A, Pattanaporn K, Pongsiriwet S, Wanachantararak S, Prapayasatok S, Jittidecharacks S, Chitapanarux I, Lorvidhaya V. Analysis of 587 cases of oral squamous cell carcinoma in northern Thailand with a focus on young people. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:84-88.
- 103.** IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Volume 44. Alcohol drinking. International Agency for Research on Cancer. Lyons, France, 1988.
- 104.** Ibieta BR, Lizano M, Frias-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ruiz-Godoy LM, Mohar A. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in a Mexican population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:311-315.
- 105.** Ibrahim AI, Short PF, Tunceli K. A profile of cancer survivors in the United States. Population Research Institute Working Paper 04-04. August 2004.
- 106.** Ikeda I, Ishizaka Y, Ochiai M, Sakai R, Itabashi M, Onda M, Sugimura T, Nagao M. No correlation between L-myc restriction fragment length polymorphism and malignancy of human colorectal cancers. *Jpn J Cancer Res.* 1988 Jun;79:674-6.
- 107.** İsbir T, Yaylın İ, Arıkan S, Kaytan E, Karşıdağ T, Bayrak S, Çamlıca H. Close relation between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and susceptibility to gastric cancer. *Cancer Detec Prev* 2002;26:454-457.
- 108.** İsbir T, Yaylın İ, Arıkan S, Küçüçük S, Çamlıca H. Increased frequency of the S-allele of the L-myc oncogene in breast cancer. *Mol Med* 2002;8:521-524.

- 109.** Ishizaki K, Kato M, Ikenaga M, Honda K, Ozawa K, Toguchida J. Correlation of L-myc genotypes to metastasis of gastric cancer and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:238-9.
- 110.** Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia-the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol* 1999;35:151-156.
- 111.** Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- 112.** Jeng JH, Tsai CL, Hahn LJ, Yang PJ, Kuo YS, Kuo MYP. Arecoline cytotoxicity on human oral mucosal fibroblasts related to cellular thiol and esterase activities. *Food and Chemical Toxicology* 1999;37:751-756.
- 113.** Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx-an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. *Acta Oncol* 2000;39(8):985-994.
- 114.** Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease. *Bri Dent J* 2000;189:200-206.
- 115.** Kakehi Y, Taki Y, Yoshida O. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene susceptibility to metastasis in genitourinary cancers. *Urol Int* 1991;47(suppl 1):86-89.
- 116.** Kakehi Y, Yoshida O. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and susceptibility to metastasis in renal cancer patients. *Int J Cancer* 1989;43:391-394.
- 117.** Karadeniz AN. Baş-boyun ve Tiroit Kanserleri. In:Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editörler. *Klinik Onkoloji*. İstanbul: Tunç Matbaası, 2000; 161-200.
- 118.** Kato M, Toguchida J, Honda K, Sasaki MS, Ikenaga M, Sugimoto M, Yamaguchi T, Kotoura Y, Yamamuro T, Ishizaki K. Elevated frequency of a specific allele of the L-

myc gene in male patients with bone and soft tissue sarcomas. *Int J Cancer* 1990;45:47-49.

119. Kaugars GE, Brandt RB, Chan W, Carcise-Edinboro P. Evaluation of risk factors in smokeless tobacco-associated oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:326-331.

120. Kawashima K, Imoto K, Izawa M, Naruke T, Obayashi K, Sawada T, Moriya N, Hojo K, Konda C, Makuuchi M, Nishimura S. Restriction length polymorphism (RFLP) of the L-myc is related to the progression of Human colon and stomach cancers. *Proc JPN Acad* 1987; 63:300-303.

121. Kawashima K, Nomura S, Hirai H, Fukushi S, Karube T, Takeuchi K, Naruke T, Nishimura S. Correlation of L-myc RFLP with metastasis prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients *Int J Cancer* 1992; 50:557-61.

122. Kawashima K, Shikama H, Imoto K, Izawa M, Tsuguo N, Obayashi K, Nishimura S. Close correlation between restriction length polymorphism of the L-myc gene and metastasis of human lung cancer to lymph nodes and other organs. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1988; 85:2353-2356.

123. Kaye F, Battey J, Nau M, Brooks B, Seifter E, de Greve J, Birrer M, Sausville E, Minna J. Structure and expression of human L-myc gene reveal a complex pattern of alternative mRNA processing *Molecular and Cellular Biology* 1988;8:186-95.

124. Kelly K. The regulation and expression of c-myc in normal and malignant cells *Ann Rev Immunol* 1986 ;4:317-38.

125. Kerauola CJ. Oral cancer, smoking and alcohol: the patients' perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:374-376.

126. Kipli A, Rich AM, Kontinen YT, Reade PC. The expression of c-erbB-2 protein in the keratinocytes of oral mucosal lichen planus. *Br J Dermatol* 1995;151(abs):323-327.

127. [Kondratieva TV](#), [Imyanitov EN](#), [Togo AV](#), [Zaitseva OA](#), [Yatsuk OS](#), [Romanenko SM](#), [Bersnev VP](#), [Hanson KP](#). L-MYC and GMSTM1 polymorphisms are associated with unfavourable clinical parameters of gliomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:197-200.

- 128.** Krontiris TG, Dimartino NA, Colb M, Parkinson DR. Unique allelic restriction fragments of the human Ha-ras locus in leucocyte and tumour DNAs of cancer patients. *Nature* 1985;313:369-374.
- 129.** Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003;5:127-138.
- 130.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology* 6th ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000:132-174.
- 131.** Kumimoto H, Hamajima N, Nishimoto Y, Matsuo K, Shinoda M, Hatooka S, Ishizaki K. L-myc genotype is associated with different susceptibility to lung cancer in smokers. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:1-5.
- 132.** Kumimoto H, Hamajima N, Nishizawa K, Nishimoto Y, Matsuo K, Harada H, Shinoda M, Hatooka S, Ishizaki K. Different susceptibility of each L-myc genotype to esophageal cancer risk factors. *Jpn J Cancer Res* 2001;92:735-739.
- 133.** Kuttan NAA, Rosin MP, Ambika K, Priddy RW, Bhakthan NMG, Zhang L. High prevalence of expression of p53 oncoprotein in oral carcinomas from India associated with betel and tobacco chewing. *Oral Oncol* 1995;31(abs):172-173.
- 134.** Küffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 2002;38:125-130.
- 135.** Laskaris G, Bovopoulou O, Nicolis G. Oral submucous fibrosis in a Greek female. *Bri J Oral Surg* 1981;19(abs):197-201.
- 136.** Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, Eisele D, Abemayor E, Elashoff D, Park NH, Wong DT. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res* 2004;10(abs):8442-8450.

- 137.** Lim YC, Kim JW, Koh YW, Kim K, Kim HJ, Kim KM, Choi EC. Perivascular-submandibular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Eur J Cancer Surg* 2004;30:692-698.
- 138.** Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 2003;39:106-114.
- 139.** Llewellyn J. Oral squamous cell carcinoma mouthwashes may increase risk. *Br Med J* 1994;308:1508.
- 140.** Lo Muzio L, Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Greco I, Staibano S, Pannone G, De Rosa G, Di Liberto C, D'Angelo M. HPV DNA and survivin expression in epithelial oral carcinogenesis: a relationship? *Oral Oncol* 2004;40:736-741.
- 141.** Lo Muzio M, Mignogna MID, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998;34:239-246.
- 142.** Macfarlane GJ, Zheng T, Marshall JR, Boffetta P, Niu S, Brasure J, Merletti F, Boyle P. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-controlled studies. *Eur J Cancer* 1995;31(abs):181-187.
- 143.** Makela TP, Saksela K, Evan G, Alitalo K. A fusion protein formed by L-myc and a novel gene in SCLC *The EMBO Journal* 1991;10:1331-1335.
- 144.** Mascarentas AK. Inconclusive evidence to suggest that alcohol-containing mouthwash increases the risk of oropharyngeal cancer. *J Evid Base Dent Pract* 2004;4:249-250.

- 145.** McGurk M, Craig GT. Oral submucous fibrosis: Two cases of malignant transformation in asian immigrants to the United Kingdom. *Bri J Oral Maxillofac Surg* 1984;22(abs):56-64.
- 146.** Mignogna MD, Lo Muzio L, Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001;37:262-267.
- 147.** Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:838-843.
- 148.** Miller CS, Johnstone BM. Human papilloma virus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:622-635.
- 149.** Miller SA, Dykes DD, Polesky HS. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research* 1988;16:1215-1219.
- 150.** Mironov N, Aguelon AM, Potapova G, Gorbunov O, Klimenkov A, Yamasaki H. L-myc allele polymorphism and prognosis for metastases in Russian gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1994;30:1732.
- 151.** Moles DR, Downer MC, Speight PM. Meta-analysis of measures of performance reported in oral cancer and precancer screening studies. *Bri Dent J* 2002;192:340-344.
- 152.** Mork J, Moller B, Glatte E. Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population based study. *Oral Oncol* 1999;35:360-367.
- 153.** Morris RE, Al Mahmeed BE, Gjorgov AN, Al Jazzaf HG, Al Rashid B. The epidemiology of lip, oral cavity and pharyngeal cancers in Kuwait 1979-1988. *Bri J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:316-319.

- 154.** Morse DE, Katz, RV, Pendrys DG, Holford TR, Krutchkoff DJ, Eisenberg E, Kosis DL, Kerpel S, Freedman P, Mayne ST. Mouthwash use and dentature in relation to oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 1997;33(5):338-343.
- 155.** Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer: Biologic prophets of cancer cell aggression *Chest* 1995;108:246-54.
- 156.** Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Miyazaki H, Yano M, Miyazaki H, Warnakulasuriya S. Outcome following a population screening programme for oral kanser and prekancer in Japan. *Oral Oncol* 2000;36:340-346.
- 157.** Nagao T, Ikeda N, Warnakulasuriya S, Fukano H, Yuasa H, Yano M, Miyazaki H, Ito Y. Serum micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol* 2000;36:466-470.
- 158.** Nagao T, Warnakulasuriya S. Annual screening for oral cancer detection. *Cancer Det Prev* 2003;27:333-337.
- 159.** Nagao Y, Sata M, Itoh K, Chiba I, Komiyama K, Yanoma S, Eura M, Tanikawa K, Kameyama T. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatol Res* 1997;7:206-212.
- 160.** Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Tanikawa K, Kameyama T. High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 1997;8:173-177.
- 161.** Nagpal JK, Das BR. Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. *Oral Oncol* 2003;39:213-221.
- 162.** Nasi S, Ciarapica R, Jucker R, Rosati J, Soucek L. Making decisions though Myc. *FEBS* 2001;490:153-162.

- 163.** Nau MM, Brooks BJ, Battey J, McBride OW, Bertness V, Hollis GF, Minna JD. L-myc a new myc-related gene amplified and expressed in human cell lung cancer. *Nature* 1985;318:69-73.
- 164.** Neilsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P. Human papilloma viruses in oral premalignant lesions. *Oral Oncol Eur J Cancer B* 1996;32(abs):264-270.
- 165.** Nesbit CE, Tersak JM, Prochownik EV. Myc oncogenes and Human neoplastic diseases. *Oncogene* 1999;18:3004-3016.
- 166.** Neville BW, Damm MM, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 1st ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995:259-321.
- 167.** Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: Alcohol. *BR J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:247.
- 168.** Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003;39:781-788.
- 169.** Onizawa K, Saginoya H, Furuya Y, Yoshida H. Fluorescence photography as a diagnostic method for oral cancer. *Cancer Letters* 1996;108(abs):61-66.
- 170.** Orbak R, Bayraktar Ç, Kavrut F, Gündoğdu C. Poor oral hygiene and dental trauma as the precipitating factors of squamous cell carcinoma. *Oral Oncol Extra* 2005;41:109-113.
- 171.** Ord RA. Diagnostic Procedures. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;39-48.

- 172.** Ord RA. Types of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;65-77.
- 173.** Östman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989 – An epidemiological study. *Oral Oncol* 1995;31(abs):106-112.
- 174.** Özkan L. Orofarenks kanserleri In: Engin K, Erişen L (eds). Baş-Boyun Kanserleri 1. baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003; 273-302.
- 175.** Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, et al. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24(abs):193-197.
- 176.** Pandey M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ, Mathew B. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral Oncol* 2001;37:103-109.
- 177.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- 178.** Peter ES, McClean MD, Liu M, Eisen EA, Mueller N, Kelsey KT. The ADH1C Polymorphism modifies the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck associated with alcohol and tobacco use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(abs):476-482.
- 179.** Petti S, Scully C. Oral cancer: The association between nation-based alcohol-drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* 2005; (article in press).
- 180.** Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. 1999 *Int J Cancer* 83:18-29.

- 181.** Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglas CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002;81:192-197.
- 182.** Poate TWJ, Buchanan JAG, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist oral medicine unit. *Oral Oncol* 2004;40:829-834.
- 183.** Presti Jr JC, Hincley J, Reuter VE. L-myc allelotype in renal cell carcinoma. *Cancer Genetics Cytogenetics* 1998;88:66-68.
- 184.** Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2001;37:1-16.
- 185.** Prins J, DeVries EGE, Mulder NH. The myc family of oncogenes and their presence and importance in small-cell lung carcinoma and other tumour types *Anticancer Research* 1993;13:1373-1386.
- 186.** Punyammalee B, Crabeel M, de Lannoy C, Perbal B, Glansdorff N. Two c-myb proteins differing by their aminotermini exhibit different transkriptional transactivation activities. *Oncogene* 1991;6:1-19.
- 187.** Qin GZ, Park YJ, Chen SY, Lazarus P. A high prevalence of p53 mutations in premalignant oral erythroplakia. *Int J Cancer* 1999;80:345-348.
- 188.** Rabbitts TH, Hamlyn PH, Baer R. Altered nucleotide sequences of a translocated c-myc gene in Burkitt lymphoma. *Nature* 1983;306:760-765.
- 189.** Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:520-523.
- 190.** Rawashdeh MA, Matalaka I. Malignant oral tumors im jordanians, 1991-2001. A descriptive epidemiological study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:183-188.

- 191.** Regezzi JA, Sciubba J. Oral Pathology Clinical-Pathologic Correlations. 2nd ed. WB Saunders Philadelphia,1995:259-321.
- 192.** Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia-a review. Oral Oncol 2005;41:551-561.
- 193.** Reid BC, Winn DM, Morse DE, Pendrys DG. Head and neck in situ carcinoma: incidence, trends, and survival. Oral Oncol 2000;36:414-420.
- 194.** Reiger PT. The biology of cancer genetics. Sem Oncol Nurs 2004;20:145-154.
- 195.** Reisine S, Morse DE, Psoter WJ, Eisenberg E, Cohen D, Cleveland D, Mohit-Tabatabai M. Sociodemographic risk indicators for depressive symptoms among persons with oral cancer or oral epithelial dysplasia. J Oral Maxillofac Surg 2005;63:513-520.
- 196.** Rizzardi C, Frezzini C, Maglione M, Tireli G, Mauro M. A Look at the Biology of Spindle Cell Squamous Carcinoma of the Oral Cavity: Report of a Case. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:264-268.
- 197.** Ryan KM, Birnie GD. Myc oncogenes:the enigmatic family. Biochem J 1996;314:713-721.
- 198.** Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani KI, Totsuka Y, Shindoh M, Fukuda H. Development of oral squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. Int J Oral Maxillofac Surg 2001;30(abs):49-53.
- 199.** Saksela K, Bergh J, Lehto VP, Nilsson K, Alitalo K. Amplification of the c-myc oncogene in a subpopulation of human cell lung cancer Cancer Research 1985;45:1823-27.
- 200.** Santos DT, Cavalcanti MGP. Osteosarcoma of the temporomandibular joint: Report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94:641-647.

- 201.** Santos-Martinez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, Broquestas JM. Lung cancer at a university hospital : Epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series. *Arch Bronconeumol* 2005;41:307-312.
- 202.** Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed. Mosby St. Louis, 1997, p:156-195.
- 203.** Saranath D, Bhoite LT, Deo MG. Molecular lesions in human oral cancer: the Indian scene. *Eur J Cancer Part B: Oral Oncol* 1993;29(abs):107-112.
- 204.** Saranath D, Bhoite LT, Deo MG, Tandle AT, D'Costa J, Kolhapure RN, Govardhan MK, Banerjee K. Detection and cloning of potent transforming gene(s) from chewing tobacco-related human oral carcinomas. *Eur J Cancer Part B: Oral Oncol* 1994;30(abs):268-277.
- 205.** Saranath D, Chang SE, Bhoite LT, Panchal RG, Kerr IB, Mehta AR, Johnson NW, Deo MG. High frequency mutations in codons 12 and 61 of H-ras oncogene in chewing tobacco-related human oral carcinoma in India. *Br J Cancer* 1991;63(abs):573-578.
- 206.** Saranath D, Khan Z, Tandle AT, Dedhia PM, Sharma B, Contractor R, Shrivastava S, Dinshaw K. HPV 16/18 prevalence in cervical lesions/cancers and p53 genotypes in cervical cancer patients from India. *Gynecol Oncol* 2002;86:157-162.
- 207.** Saranath D, Panchal RG, Nair R, Mehta AR, Sanghavi V, Deo MG. Restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene in oral cancer patients. *Br J Cancer* 1990;61:530-533.
- 208.** Saranath D, Tandle AT, Dedhia PM, Borges AM, Parikh D, Sanghavi V, Mehta AR. p53 inactivation in chewing tobacco-induced oral cancers and leukoplakias from India. *Oral Oncol* 1999;35:242-250.

- 209.** Sasaki T, Moles DR, Imai Y, Speight PM. Clinico-pathologic features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med* 2005;34(abs):129-133.
- 210.** Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004;45(suppl 2):3-9.
- 211.** Sauk JJ, Reynolds MA, Coletta RD. Pathogenesis and Progression of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;9-19.
- 212.** Schantz SP, Byers RM, Goepfert H, Shallenberger RC, Beddingfield N. The implication of tobacco use in young adult with head and neck cancer *Cancer* 1988;62:1374-1380.
- 213.** Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 2004;40:824-828.
- 214.** Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral snuff, smoking habits and alcohol consumption in relation to oral cancer in a Swedish case-control study. *Int J Cancer* 1998;77(abs):341-346.
- 215.** Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1055-1058.
- 216.** Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol* 2000;36:256-263.

- 217.** Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, Miralles P, Bereguer J, Buno I, Pineda AG, Ribera JM, Conde E, Martin JLD. HIV-associated lymphoma succesfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2005;33:487-494.
- 218.** Shibuta K, Inoue H, Sato K, Matsuyama A, Ueo H, Tanaka Y, Mafune K, Barnard GF, Mori M. L-myc restriction fragment length polymorphism in Japanese patients with esophageal cancer. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:199-203.
- 219.** Shibuta K, Mori M, Haraguchi M, Yoshikawa K, Ueo H, Akiyoshi T. Association between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and susceptibility to gastric cancer. *Bri J Surg* 1998;85:681-684.
- 220.** Shih CM, Kuo YY, Wang YC, Jian SL, Hsu YT, Wu HY, Guo MW, Wang YC. Association of the L-myc polymorphism with lung cancer susceptibility and prognosis in relation to age-selected controls and stratified cases. *Lung Cancer* 2002;36:125-132.
- 221.** Shilo BZ, Weinberg RA. DNA sequences homologous to vertebrate oncogenes are conserved in *Drozophilo melanogaster* *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78:6789-92.
- 222.** Siegel MA. Premalignant Lesions. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;49-63.
- 223.** Silins I, Wang X, Tadesse A, Jansen KU, Schiller JT, Aval-Lundqvist E, Frankendal B, Dillner J. A population - based study of cervical carcinoma and HPV infection in Latvia. *Gynecol Oncol* 2004;93:484-492.
- 224.** Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:154-157.
- 225.** Silverman S Jr, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head-neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983;106(abs):33-37.

- 226.** Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991 Dec;72(abs):665-70.
- 227.** Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2004;40:591-596.
- 228.** Smith W, Saba N. Retinoids as chemoprevention for head and neck cancer: where do we go from here? *Crit Rev Oncol/Hematol* 2005;55:143-152.
- 229.** Snyder RC, Miller DM. Regulation of c-myc transcription initiation and elongation *Critical Reviews in Oncogenesis* 1992;3:283-291.
- 230.** Spinola M, Conti B, Ravagnani F, Fabbri A, Incarbone M, Cataldo I, Pira E, Pelucchi C, Vecchia CL, Dragani TA. A new polymorphism (Ser362Thr) of the L-myc gene is not associated with lung adenocarcinoma risk and prognosis. *Eur J Cancer Prev* 2004;13(abs):87-89.
- 231.** Spinola M, Nomoto T, Manenti G, Falvella FS, Brega Massone PP, Conti B, Cataldo I, Valagussa P, Incarbone M, Miyamoto K, Ushijima T, Dragani TA. Linkage between disequilibrium pattern in the L-myc gene in Italian and Japanese non-small-cell lung cancers. *Int J Cancer* 2001;95:329-331.
- 232.** Spinola M, Pedotti P, Dragani TA, Taioli E. Meta-analysis suggests association of L-myc EcoRI polymorphism with cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2004;10:4769-4775.
- 233.** Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon, France:IARC Press;2003.
- 234.** Sudbo J, Ristimakib A, Sondresenc JE, Kildald W, Boysene M, Koppang HS, Reithd A, Risbergb B, Neslandb JM, Brynec M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in high-risk premalign oral lesions. *Oral Oncol* 2003;39:497-505.
- 235.** Suntharalingam M. Principles and Complications of Radiation Therapy. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;111-122.

- 236.** Suzuki H, Yamashiro K. L-myc restriction fragment length polymorphism and histological pattern of invasion in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2002;9:345-347.
- 237.** Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32 (Suppl):59-66.
- 238.** Talamini R, Franceschi S, Bara S, La Vecchia C. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer* 1990;46(abs):391-393.
- 239.** Tamai S, Sugimura H, Caporaso NE, Reseau JH, Trump BF, Weston A, Harris CC. Restriction fragment length polymorphism analysis of the L-myc gene locus in a case control study of lung cancer. *Int J Cancer* 1990;46:411-415.
- 240.** Tanaka N, Mimura M, Ogi K, Amagasa T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from clinical records of 35 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:761-765.
- 241.** Tanda N, Mori S, Salto K, Ikawa K, Sakamoto S. Expression of apoptotic signalling proteins leukoplakia and oral lichen planus:quantitative and topographical studies. *J Oral Pathol Med* 2000;29:385-393.
- 242.** Tauscher AE, Jewell WR, Damjanov I. Malignant melanoma of the lip spreading in a pagetoid manner into the minor salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:341-344.
- 243.** Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, Gallus S, Parpinel M, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral Oncol* 2003;39:695-700.
- 244.** Taylor J, Bell D, Nagorney D. L-myc proto-oncogene alleles and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1993;54:927-30.
- 245.** Tefre T., Borresen A-L, Aamdal S., Brogger A. Studies of the L-myc DNA polymorphism and relation to metastasis in Norwegian lung cancer patients *Br J Cancer* 1990;61:809-812.

- 246.** Togo AV, Suspitsin EN, Grigoriev MY, Ilyushik ES, Karpova MB, Hanson KP, Imyaninov EN. L-myc polymorphism in cancer patients, healthy blood donors and elderly, tumor-free individuals in Russia. *Int J Cancer* 2000;85:747-750.
- 247.** Toida M, Shimokawa K, Makita H, Kato K, Kobayashi A, Kusunoki Y, Hatakeyama D, Fujitsuka H, Yamashita T, Shibata T. Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:528-532.
- 248.** Tominaga S. Major avoidable risk factors of cancer. *Cancer Letters* 1999;143(suppl):19-23.
- 249.** Toporcov TN, Antunes JLF, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol* 2004;40:925-931.
- 250.** Tunca B, Egeli Ü. Baş-Boyun Kanserlerinde Moleküler Biyoloji In: Engin K, Erişen L (eds). Baş-Boyun Kanserleri 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003;49-57.
- 251.** Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. Türkiye’de Kanser Sıklığı. 1.baskı TÜBİTAK, Adana,1994;28-35.
- 252.** Ünür M, Doğan Onur Ö. Ağız hasıllıklarının Teşhis ve Tedavisi. 1.baskı Quintessence Yayıncılık, İstanbul, 2003:75-85.
- 253.** Vainio H. Is Cox-2 inhibition a panacea for cancer prevention? *Int J Cancer* 2001;94(abs):613-614.
- 254.** Valente O, Pagano M, Carrozzo M et al. Sequential immunoistochemical p53 expression in oral lichen planus biopsies undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med* 2001;30(abs):135-140.
- 255.** van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JLN. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005;41:31-37.

- 256.** van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malign transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88(abs):307-10.
- 257.** van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol* 2002;38:521-526.
- 258.** Vineis P., Caporaso N. The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: A review from an epidemiological perspective *Int J Cancer* 1991; 47:26-30.
- 259.** Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 1975;36(abs):1386-1392.
- 260.** Wallis Y.L. Macdonald F. Molecular Pathology Demystified.. *Oncogenes. British Medical Journal* 1999; 52: 55-63.
- 261.** Watt RG, Daly B, Kay EJ. Prevention. Part 1: Smoking cession advice within dental practice. *Bri Dent J* 2003;194(12):665-668.
- 262.** Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW, Linklater KM, Bell J. Cancer of mouth, pharynx and nasopharynx in Asian and Chinese immigrants resident in Thames regions. *Oral Oncol* 1999;35:471-475.
- 263.** Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol* 2005;41:244-260.
- 264.** Weston A., Ling-Cawley H.M., Caporaso N.E., Bowman E.D., Hoover R.N., Trump B.F., Harris C.C. Determination of the allelic frequencies of an L-myc and a p53 polymorphism in human lung cancer *Carcinogenesis* 1994; 15:583-587.
- 265.** World Health Organization. South East Asia Health Report 2002, Geneva, 2002.

266. World Health Organization International classification of diseases for oncology (ICD-0) World Health Organization, Geneva,1990.

267. WHO Global Oral Health Programme, The World Oral Health Report 2003, Geneva, 2003.

268. World Health Organization. Addressing the Worldwide Tobacco Epidemic through Effective Evidence-Based Treatment. Expert Meeting March 1999, Rochester, Minnesota, USA. Tobacco Free Initiative, WHO 2000.

269. World Health Organization. International classification of oral precancerous lesions. Geneva, 1978.

270. Wickholm S, Galanti MR, Söder B, Gilljam H. Cigarette smoking, snuff use and alcohol drinking: coexisting risk behaviors for oral health in young males. Community Dent Oral Epidemiol 2003;31:269-274.

271. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer-a review. Oral Oncol 1998;34:441-447.

272. Williams M, Hovan A, Epstein J, Zhang L, Rosin M. Presence of leukoplakia at previous cancer site predicts tumor recurrence. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;97:457-458.

273. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF Jr. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. N Engl J Med 1981;304(abs):745-749.

274. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: A retrospective study of 77 patients. J Oral Maxillofac Surg 1997;55:450-453.

- 275.** Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb AL. Enviromental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 2004;14:473-486.
- 276.** Wu R, Lin L, Beer DG, Ellenson LH, Lamb BJ, Rouillard JM, Kuick R, Hanash S, Schwartz DR, Fearson ER, Cho KR. Amplification and overexpression of the L-myc proto-oncogene in ovarian carcinomas. *Am J Pathol* 2003;162:1603-1610.
- 277.** Xing D, Tan W, Lin D. Genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer among Chinese population (review). *Oncol Rep* 2003;10(abs):1615-1623.
- 278.** Yaylım İ, İsbir T, Öztürk O, Turna A, İşıtmangil T, Zonüzi F, Çamlıca H. Is there any correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and metastasis of human nonsmall cell lung cancer? *Cancer Gen Cytogen* 2002;134:118-122.
- 279.** Yellowitz JA. The Oral Cancer Examination. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;21-37.
- 280.** Yoshida M, Nagao Y, Sata M, Kusakawa J, Kameyama T. Multipl primary neoplasms and hepatitis C virus infection in oral cancer patients. *Hepatol Res* 1997;9:75-81.
- 281.** Yun YH, Jung KW, Bae JM, Lee JS, Shin SA, Park SM, Yoo T, Huh BY. Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corportion Study. *Cancer Detection and Prevention* 2005;29:15-24.
- 282.** Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer – a brief overview. *Oral Oncol* 2001;37:205-210.
- 283.** Zajac-Kaye M. Myc-oncogene: a key component in cell cycle regulation and its implication for lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:43-46.

- 284.** Zborovskaya I, Gasparian A, Polotzky B, Kitaeva M, Shtutman M, Tatosyan A. Prognostic polymorphic alleles of ha-ras and L-myc in lung tumors of different histological types. *Cancer Detec Prev* 1995;19(abs):1
- 285.** Zhang L, Epstein JB, Poh CF, Berean K, Lam WL, Zhang X, Rosin MP. Comparison of HPV infection, p53 mutation and allelic losses in post-transplant and non-transplant oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31:134-141.
- 286.** Zhang L, Rosin MP. Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalign lesions? *J Oral Pathol Med* 2001;30:513-520.
- 287.** Zheng T, Boyle P, Willett WC, Hu H, Dan J, Evstifeeva TV, Niu S, MacMahon B. A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. *Eur J Cancer Part B: Oral Oncol* 1993;29:45-55.

FORMLAR

Ad-Soyad

Cinsiyet

Doğum Tarihi

Boy-Kilo

Doğum Yeri

Adres

Memleketi

Tel

Meslek

Kan Grubu

1.Sistemik hastalıklar

2.Sürekli kullanılan ilaçlar

3.Alkol kullanımı

4. Sigara kullanımı Gün/adet Yıl

5.Kadınlar için.... Menapoz (HRT?)/Hamilelik

6.Sayılan dışında medikal problem?

7.Hiç ameliyat oldunuz mu?

8.Sürekli gittiğiniz doktor?

9.Diyet yapmadığınız halde son dönemde kilo kaybı var mı?

10.Lezyonu ilk ne zaman fark ettiniz?

11.Lezyonla ilgili problem/semptom var mı?

12.Daha önce bu şikayet için doktora gittiniz mi?

13.Tedaviye yönelik herhangi bir girişim oldu mu?

14.Dudak kanseri ise; güneşe maruz kalma, açık ten, pipo içimi?

15. Ailede kanser olan bireyler var mı? Akrabalık derecesi? Kanserin türü?

16. Ağız kavitesinin muayenesi oral hijyen?

17.Mekanik Travma?

18.Hareketli protez? Sabit protez?

19.Kanserle ilgili olarak

TNM	GRAD	Diferensiasyon	Lokalizasyon
-----	------	----------------	--------------

Tedavi

20.Lökoplaki ile ilgili olarak

Homojen	Nonhomojen	Lokalizasyon
---------	------------	--------------

ETİK KURUL KARARI

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Araştırma Projeleri Fonunun T-146/06032003 nolu kararı ile desteklenmiş olup, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2003/744 sayılı karar ile onaylanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Kıvanç	Soyadı	Bektaş
Doğ.Yeri	İzmir	Doğ.Tar.	02/11/1976
Uyruğu	TC	TC Kim No	37807609808
Email	bektask76@yahoo.com	Tel	021603804338

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	Sağlık Bilimleri Enstitüsü/ Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı	2006
Yük.Lis.	İstanbul Üniv. Dişhekimliği Fakültesi	2000
Lisans		
Lise	İSTEK Vakfı Özel Semiha Şakir Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araş.Gör.	İ.Ü.Dişhekimliği Fak.	2001-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok İyi	Çok İyi	İyi	70	
Almanca	Orta	Orta	Zayıf		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- 1.**Dt. Kıvanç Bektaş**, Prof. Dr. Meral Ünür.Erosiv Oral Liken Planus Tedavisinde Klobetasol Propiyonat. Tebliğ Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi 2. Uluslararası Kongresi 25-28 Eylül 2003 Afyon.
2. Prof. Dr. Meral Ünür, Doç. Dr. Nesimi Büyükbabani, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt. Erdinç Demirez. Pemfigus Vulgariste Öncü Ağız Lezyonları.Akademik Dental Dişhekimliği Dergisi Cilt:5 Sayı:3, 2003:28-32.
3. Prof. Dr. Meral Ünür, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt. Erdinç Demirez Lökoplazide Güncel Görüşler ve Risk Faktörleri. Dişhekimliğinde Klinik Dergisi Cilt 16, Sayı: 3 ,2003.
4. Prof. Dr. Meral Ünür, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt. Erdinç Demirez Menapoz ve Ağız Sağlığı İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Dergisi Cilt 38 Sayı 1-2;2004:47-53.
- 5.**Dt.Kıvanç Bektaş**, Prof.Dr.Meral Ünür. Antioksidanlar ve oral kanserlerle olan ilişkisi Dişhekimliği Dergisi Sayı:60 Kasım/Aralık 2004 26-31.
6. Prof. Dr. Meral Ünür, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt. Erdinç Demirez . Baş-Boyun Kanserleri Tedavisi sonucunda oluşan Kserostomi ve Oral Kandidiazis (Poster). Oral Cerrahi Derneği'nin VI., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VII. Ulusal Bilimsel Kongresi 23- 28 Mayıs 2004 Antalya.
7. Prof. Dr. Meral Ünür, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt. Erdinç Demirez. Akut Primer Herpetik Gingivostomatit; iki olgu nedeniyle (Poster) Oral Cerrahi Derneği'nin VI., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VII. Ulusal Bilimsel Kongresi 23- 28 Mayıs 2004 Antalya.
8. Prof. Dr. Meral Ünür, **Dt. Kıvanç Bektaş**, Dt.Cemil İşler.Latex allergy survey in İstanbul University Faculty of Dentistry 5. International Danubius Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 29 April- 1 May 2004 Budapest.
9. **Dt. Kıvanç Bektaş**, Prof. Dr. Meral Ünür. Erosiv Oral Liken Planus Tedavisinde Klobetasol Propiyonat Akademik Dental Sayı:27 2005:27-33.
10. **Dt.Kıvanç Bektaş**, Dt.Erdinç Demirez, Prof.Dr. Meral Ünür. Orofasiyal Granülamatozis Akademik Dental Sayı:28 2006:4-10.
11. Prof.Dr. Yegane Güven, Prof.Dr.Meral Ünür, **Dt.Kıvanç Bektaş**, Prof.Dr.Emel Uslu, Prof.Dr.Ahmet Belce, Dt.Erdinç Demirez, Araş.Gör.Şule

Can. Salivary Malondialdehyde Levels in Patients with Oral Leukoplakia. Turkish Journal of Medical Sciences Vol:35(5) 2005:329-332.

12. **Dt.Kıvanç Bektaş**, Prof.Dr.Meral Ünür. Oral Kanser ve Beslenme. Dişhekimliği Dergisi. Sayı:68 Mart-Nisan 2006: 64-66.

13. **Dt.Kıvanç Bektaş**, Prof.Dr.Meral Ünür. Antioksidanlar ve oral kanserlerle olan ilişkisi Dişhekimliği Dergisi Sayı:60 Kasım/Aralık 2004 26-31.

14.Prof.Dr.Meral Ünür, **Dt.Kıvanç Bektaş**, Dt.Erdinç Demirez. Sigara ve Ağız Sağlığı. Dişhekimliği Dergisi. Sayı:1 Ocak-Şubat 2004: 35-38.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap okumak, Yüzmek, Fotoğraf