T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

ORAL LÖKOPLAKİLİ OLGULARDA GENOMİK İNSTABİLİTENİN KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİM SIKLIĞI VE MİKRONÜKLEUS SIKLIĞI YÖNTEMLERİYLE ARAŞTIRILMASI

ALP SARUHANOĞLU

DANIŞMAN
PROF. DR. HAKKI TANYERİ

AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİMDALI
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

17 / 02 / 2009

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum	: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı	: Ağız Diş Çene Hastalıkları
Programın seviyesi	: Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı	: Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Ana Bilimdalı
Tez Sahibi	: Alp Saruhanoğlu
Tez Başlığı	: Oral Lökoplakili Olgularda Genomik İnstabilitenin Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı ve Mikronukleus Sıklığı Yöntemleriyle Araştırılması
Sınav Yeri	: İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Altan Gülhan Seminer Salonu
Sınav Tarihi	: 11 / 02 / 2009

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1.Prof. Dr. Hakkı Tanyeri

2.Prof. Dr. Gülsüm Ak

3.Prof. Dr. Gülümser Evlioğlu

4.Prof. Dr. Selçuk Basa

5.Prof. Dr. Şükrü Öztürk

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.

Alp SARUHANOĞLU

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum…

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, her konuda bana destek olan danışman hocam İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Ağız,Diş,Çene Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Doktora eğitimim süresince mesleğimi geliştirmemde yardımlarını ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız,Diş,Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. Meral Ünür ve Sayın Prof. Dr. Gülsüm Ak'a,

Doktora eğitimim süresince deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli olan tüm laboratuar olanaklarının sağlamasının yanı sıra yakın alakasını benden esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Genetik Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Şükrü Öztürk'e,

Tezimin laboratuvar aşamalarını yürüten ve ilgi alakalarını benden esirgemeyen Sayın MSc Bio. Başak Sevinç ve Sayın Dr. Nilgün Duman'a,

Çalışmalarım süresince bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve her zaman destek olan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde bana yol gösteren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme,

Gönülden sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 793

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....**HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.**
BEYAN.....İİ
İTHAF.....İV
TEŞEKKÜR..... V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ..... Xİ
ÖZET .....Xİİİ
ABSTRACT..... Xİİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER ……..3
2.1.ORAL LÖKOPLAKİ……..3
2.1.1.ORAL LÖKOPLAKİ TANIMI VE TARİHÇESİ……....3
2.1.2. TANIMLANABİLİR BEYAZ LEZYONLAR……...……4
2.1.2.1 ORAL LİKEN PLANUS……..…….....4
2.1.2.2 ORAL KANDİDİAZİS…….……5
2.1.2.3 KRONİK YANAK ISIRMASI……..7
2.1.2.4. NİKOTİN STOMATİTİ…….…..7
2.1.2.5 LUPUS ERİTEMATOZUS……..8
2.1.2.6.KILLI LÖKOPLAKİ……....8
2.1.2.7. DİĞER BEYAZ LEZYONLAR……...……9
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ……11
2.1.3.1. ORAL LÖKOPLAKİNİN İNSİDANS VE PREVELANSI……...11
2.1.3.2. ORAL LÖKOPLAKİNİN YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI……11
2.1.4. ETYOLOJİ……....12
2.1.4.1 TÜTÜN KULLANIMI……12
2.1.4.2 ALKOL KULLANIMI……...14
2.1.4.3 CANDİDA ALBİCANS……..15
2.1.4.4 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV)……..15

2.1.4.5. DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ ……..16
2.1.5. ORAL LÖKOPLAKİNİN KLİNİK TİPLERİ……..…17
2.1.5.1 HOMOJEN ORAL LÖKOPLAKİ……..…17
2.1.5.2. NON-HOMOJEN ORAL LÖKOPLAKİ……...…18
2.1.5.2.1. EROZİV TİP ORAL LÖKOPLAKİ……18
2.1.5.2.2.NODÜLER TİP ORAL LÖKOPLAKİ……18
2.1.5.2.3. PROLİFERATİF VERRÜKÖZ ORAL LÖKOPLAKİ……...19
2.1.6. HİSTOPATOLOJİ……20
2.1.7. EPİTEL DİSPLAZİ……...…20
2.1.8. ORAL LÖKOPLAKİNİN SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ……...21
2.1.9. TEDAVİ YAKLAŞIMI……24
2.1.10 MALİGN TRANSFORMASYON……...…29
2.2 SİTOGENETİK TESTLER ……..31
2.2.1. AMES TESTİ……....31
2.2.2. KROMOZOM ABERASYON YÖNTEMİ ……..32
2.2.3. KOMET YÖNTEMİ……32
2.2.4. KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİM SIKLIĞI YÖNTEMİ……....33
2.2.5. MİKRONÜKLEUS SIKLIĞI YÖNTEMİ ……..34
3. GEREÇ VE YÖNTEM……37
3.1. HASTA SEÇİMİ……..37
3.1.1.ORAL LÖKOPLAKİLİ HASTA GRUBU …….....37
3.1.2. ORAL KANSERLİ HASTA GRUBU ……39
3.1.3. SAĞLIKLI BİREYLER GRUBU……40
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ……...41
3.3. YÖNTEM……43
4. BULGULAR……...47
5. TARTIŞMA……63
KAYNAKLAR……86
FORMLAR……....104
ETİK KURUL KARARI……...108
ÖZGEÇMİŞ…….....109

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Geçmiş yıllarda yapılmış olan oral lökoplaki tanımlamaları ……4

Tablo 2.2. Oral lökoplaki teşhisi için elimine edilmesi gereken tanımlanabilir beyaz lezyonlar……..10

Tablo 2.3. Proliferatif Verrüköz Lökoplaki lezyonlarının oral karsinomaya dönüşümü ile ilgili yapılan çalışmalar……..19

Tablo 2.4. Epitelyal displazide görülebilecek hücre değişiklikleri …….....21

Tablo 2.5. Oral Lökoplakinin LSCP sınıflama ve evreleme sistemi……...……22

Tablo 2.6. Oral Lökoplakinin OLEP sınıflama ve evreleme sistemi…….....23

Tablo 3.1 Oral Lökoplaki Hasta Grubunun demografik görünümü…...……38

Tablo 3.2. Oral Kanser Hasta Grubunun demografik görünümü ……...39

Tablo 3.3 Sağlıklı Kontrol Grubunun demografik görünümü ……40

Tablo 4.1 : Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı……47

Tablo 4.2*:* Oral Lökoplakili ve Oral Kanserli Hastaların Lokalizasyon ve Ailesinde Kanser Hikayesi……...48

Tablo 4.3 : Oral Lökoplaki Hastalarının Değerlendirilmesi……49

Tablo 4.4: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi……..50

Tablo 4.5: Gruplara Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirilmesi…….51

Tablo 4.6: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Yaş ile KKD ve Mikronukleus İlişkisi……..53

Tablo 4.7: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Cinsiyete Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi.....54

Tablo 4.8: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Ailede Kanser Hikayesine Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi……..……...55

Tablo 4.9: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Sigara Kullanımına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi.....57

Tablo 4.10: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Alkol Kullanımına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi.....58

Tablo 4.11: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Eğitim Düzeyine Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi……...59

Tablo 4.12: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Lokalizasyona Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi……...61

Tablo 4.13: Lökoplaki Hasta Grubunda Displazi Varlığına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi……...62

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 2.1.Oral Lökoplakinin Tedavi Yaklaşımı……...27

Şekil 2.2. Oral Lökoplakinin Teşhisi……...28

Resim 1. İki Çekirdekli Hücrede Tek Mikronukleus.…….……35

Resim 2. İki Çekirdekli Hücrede Tek Mikronukleus..……35

Resim 3. İki Çekirdekli Hücrede İki Adet Mikronukleus...……....35

Resim 4. Mikronukleus İçermeyen İki Çekirdekli Hücre……...35

Resim 5. Değişim Gözlenen Kromozomlar…….36

Resim 6. Değişim Gözlenen Kromozomlar ……..……..36

Resim 7. Kardeş Kromatid Değişim Sıklığının Oldukça Yüksek Olarak Gözlendiği Metafaz Örneği ……..36

Şekil 4.1: Gruplara Göre Yaş Dağılımı……...50

Şekil 4.2: Gruplara Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı……...……52

Şekil 4.3: Gruplara Göre Mikronukleus Dağılımı……...52

Şekil 4.4: Kanser Hasta Grubunda Yaş ile Mikronukleus İlişki Grafiği…….…53

Şekil 4.5: Kanser Hasta Grubunda Cinsiyete Göre Mikronukleus Dağılımı……...53

Şekil 4.6: Lökoplaki Hasta Grubunda Ailede Kanser Hikayesine Göre Mikronukleus Dağılımı……...……56

Şekil 4.7: Kanser Hasta Grubunda Ailede Kanser Hikayesine Göre Mikronukleus Dağılımı……...56

Şekil 4.8: Lökoplaki Hasta Grubunda Alkol Kullanımına Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı……...…58

Şekil 4.9: Lökoplaki Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı……...60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AIDS: Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu

BrdUrd: 5'-Bromo-2'-deoxyuridine

CA: Kromozom Aberasyon testi

DLE: Diskoid Lupus Eritematozus

DNA: Deoksiribonükleik asit

FPG: Floresan + Giemsa tekniği

KKD: Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı

HIV: Human Immundeficiency Virüs

HPV: Human Papilloma Virüs

LSCP:Lezyon büyüklüğü, lezyon bölgesi, klinik görünümü ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflama sistemi

MN: Mikronukleus

NDMA: (nitrozo-di-metil-amin)

NNK: 4-(metil-nitrozo-amin)-1-(-3piridil)-(bütaton)

NNN: Nitrozo-nor-nikotin

NPYR: (nitrozo-pirolidin)

OLEP: Lezyon büyüklüğü ve epitel displazi özelliklerine göre sınıflama sistemi

OLP: Oral Liken Planus

PVL: Proliferatif Verrüköz Lökoplaki

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Saruhanoğlu A. Oral Lökoplakili Olgularda Genomik İnstabilitenin Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı ve Mikronükleus Sıklığı Yöntemleriyle Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2006.

Anahtar Kelimeler : Lökoplaki, Oral Kanser, Mikronükleus, Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı, Genomik İnstabilite

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 793

Oral lökoplaki, oral mukozanın bilinen diğer hastalık ve rahatsızlıklarının haricinde kanser riski taşıyan beyaz plakları olarak tanımlanmaktadır. Oral lökoplakinin kesin tanısı diğer beyaz lezyonların elimine edilmesi ve alınan biyopsi sonrasında histopatolojik inceleme sonucu konur. Oral lökoplaki lezyonlarının histopatolojik incelemesi basit hiperplaziden skuamoz hücreli karsinoma kadar pek çok farklı şekilde tanımlanabilir. Prekanseröz bir lezyonun malign transformasyonunda genomik instabilitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı (KKD) ve Mikronukleus Sıklığı (MN) yöntemleri genomik instabiliteyi belirlemek için kullanılan yöntemlerdendir. Çalışmamızın amacı oral lökoplaki hastalarının genomik instabilitesini KKD ve MN yöntemleriyle belirleyip, bu sonuçları hem sağlıklı hem de oral kanserli kontrol grupları ile karşılaştırarak genomik instabilitenin malign transformasyondaki etkisini belirlemektir. Çalışmamızda histopatolojik inceleme sonucu oral lökoplaki teşhisi konulmuş 30 hasta çalışma grubumuzu, tedavisine başlanmamış 15 adet oral kanser hastası ve 15 adet sağlıklı birey kontrol gruplarımızı oluşturmaktadır. Hastalarımız tütün ve alkol alışkanlıkları, eğitim düzeyleri, ailede kanser hikayesi ve lezyonların klinik özellikleri açısından değerlendirilmiş ve her bireyin periferik kandaki lenfositlerinde KKD ve MN değerleri belirlenmiştir. Çalışmamız sonucunda ortalama KKD değerleri sağlıklı grupta (5,97±1,18), oral lökoplakili gruba (7,92±2,01) ve oral kanserli gruba (7,93±1,61) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ortalama MN değerleri açısından sağlıklı bireyler (27,07±9,75) oral lökoplaki hasta grubundan (38,76±14,25) ve oral lökoplaki hasta grubu da oral kanser hasta grubundan (52,60±17,41) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda yüksek KKD ve MN değerlerine sahip oral lökoplaki hastalarının klinik olarak yakın takip altında tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca oral lökoplaki hastalarında lökoplakinin etyolojik faktörlerinin yanı sıra genomik instabiliteninde rütin olarak belirlenmesinin hastalığın prognozuna yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Saruhanoglu A. Genomic Instability Determining by Using Sister Chromatid Exchange and Micronucleus Methods in Oral Leukoplakia Patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Anabilim Dalının İngilizce Adı Tezi. İstanbul. 2006.

Key Words: Leukoplakia, Oral Cancer, Micronucleus, Sister Chromatid Exchange, Genomic Instability

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 793

Oral leukoplakia is white plaques on the oral mucous membrane which can transform to a cancer. The diagnosis of the oral leukoplakia is realized by the elimination of other white lesions and histopathological analysis of the biopsy. The histopathological analysis of the oral leukoplakia can be identified in many ways like simple hyperplasia and squamous cell carcinoma. It is predicted that genomic instability plays a role in the malignant transformation of a precancerous lesion. Sister Chromatid Exchange (SCE) and Micronucleus (MN) are biomarkers which are used to determine the genomic instability. The aim of the present study is to assess the genomic instability with SCE and MN and to compare the results with healthy and cancerous control groups and assess the effect of genomic instability in malignant transformation. In the present study, research group is composed of 30 patients who were diagnosed with leukoplakia by histopathological analysis. Control group is composed of 15 patients who were oral cancer patients but their treatment did not start. There were also 15 healthy people in the control group. Tobacco and alcohol habits of the patients, educational levels, cancer family history and the clinical features of the lesions were analyzed. SCE and MN values of peripheral blood lymphocytes were determined. At the end of the study, SCE values of healthy group: (5.97+/-1.18) was significantly lower than oral leukoplakia group (7.92+/-2.01) and oral cancerous group (7.93+/-1.61). Average MN values of healthy group (27.07+/-9.75) were significantly lower than oral leukoplakia patient group (38.76+/-14.25) and values of oral leukoplakia patient group were significantly lower than oral cancerous group (52.60+/-17.41). According to the results of the present study, patients of oral leukoplakia with high SCE and MN values should be follow up frequently. Furthermore, the routine analysis of the genomic instability along with etiologic factors will assist the prognosis of oral leukoplakia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral lökoplaki, oral mukozanın diğer beyaz lezyonlarıyla ilişkilendirilemeyen ve silindiğinde mukozadan uzaklaşmayan beyaz lezyon olarak kabul edilmektedir (110,151,169). Oral lökoplakinin kesin tanısı diğer beyaz lezyonların elimine edilmesi ve alınan biyopsi sonrasında histopatolojik inceleme sonucu konur (169) .

Tütün kullanımı oral lökoplakilerin etyolojisinde en ciddi faktör olarak değerlendirilmekle birlikte tütün kullanmayan bireylerde de oral lökoplaki görülebilir (39).

Oral lökoplakiler yüzey özelliklerine göre homojen tip ve non-homojen tip olarak sınıflanmaktadır. Non-homojen oral lökoplakiler, homojen oral lökoplakilere oranla daha yüksek malign transformasyon riskine sahiptirler. Ancak homojen tip oral lökoplakilerde de malign transformasyon görülebilir (147,154).

Oral mukozada en sık rastlanan prekanseröz lezyon oral lökoplakidir(98,127,150,169).

Oral lökoplaki lezyonlarının histopatolojik incelemesi, hiperplaziden skuamöz hücreli karsinoma kadar pek çok farklı şekilde tanımlanabilir (45,139).

Histopatolojik inceleme sonucu, oral lökoplaki lezyonlarında epitel displazi tespiti lezyonun tedavi planlamasında ve prognozunda önemli yer tutmaktadır. Epitel displazinin şidddetine göre oral lökoplaki lezyonunun malign transformasyon sürecinin hangi evrede olduğuna karar verilmektedir (1,21,22).

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar yüksek kanser riski altında bulunan bireylerin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Karsinojenik prosesin yüksek genomik instabilite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prekanseröz lezyonların yada prekanseröz durumların malign transformasyonunda etkili olan genomik instabiliteyi belirlemek için çeşitli biomarkerlar kullanılmaktadır (137).

Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı (KKD) yöntemi genomik instabilite tespit yöntemlerinden biri olup ilk olarak Perry ve Evans tarafından 1975 yılında tanımlanmıştır. KKD yöntemi, bir kromozomun kardeş kromatidleri arasında meydana gelen resiprokal parça değişimi olayıdır. Karsinojenik ve mutajenik maddelerin, KKD düzeyini artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle, bu yöntemde kardeş kromatidler farklı boyanmakta ve aralarındaki KKD frekansı saptanmaktadır. Çok sayıda farklı KKD yöntemi geliştirilmiş olmakla birlikte, yöntemin temel prensibi DNA replikasyonunun iki hücre siklusu boyunca BrdUrd'li

(5'-Bromo-2'-deoxyuridine) ortamda gerçekleştirilmesidir. Uygun bir boyama yöntemiyle hazırlanan preperatlarda değerlendirme ikinci bölünmedeki metafaz hücrelerinde yapılmaktadır (5,119). Değerlendirilen metafazlarda toplam değişme sayısı metafaz sayısına bölünerek metafaz başına ortalama KKD sıklığı belirlenmektedir.

Mikronükleus yöntemi (MN) ilk kez X ışınlarının neden olduğu genotoksisiteyi araştırmak için Countryman ve Heddle tarafından 1976 yılında geliştirilmiş bir metoddur (33). MN, hücre sitoplazması içinde ana nükleusların yanında, onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özelliği gösteren küçük küresel bir yapıdır. Bu yapılar anafaz evresinde geri kalan kromozomlar, asentrik kromozom fragmentleri veya yavru nükleusa girmeyen kromozomların yoğunlaşmasıyla oluşmaktadır. Bu nedenle MN, kromozomal fragment veya tüm bir kromozom içerebilmektedir. Bu yöntemde kültürde birkez bölünme geçirmiş olan hücrelerde sitokalasin kullanılarak sitokinez bloke edilmektedir. Hazırlanan preperatlarda binukleat hücrelerde MN frekansı saptanmaktadır (5,79). MN testi sitogenetik harabiyetin tespitinde, kromozom analizine göre kolay uygulanabilmesi, daha fazla sayıda hücre sayılması ve istatistiksel yönden daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi avantajı sağlamasıyla yaygın kullanım alanı bulan bir teknik olarak belirtilmiştir (36).

Bu çalışmada amaç oral lökoplakinin genomik instabilitesinin oral lökoplakili, oral kanserli ve sağlıklı bireylerin, periferik kanlarında MN ve KKD testleri ile araştırılması ve genomik instabilitenin malign transformasyondaki etkinliğinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ORAL LÖKOPLAKİ

2.1.1.ORAL LÖKOPLAKİ TANIMI VE TARİHÇESİ

Lökoplaki terimi Yunanca'da beyaz anlamına gelen "leuko" ve leke anlamına gelen "plakia" sözcüklerinden türemiştir (57).

1851'de Sir James Paget, pipo içenlerin damağındaki bu lezyonlara "*leukokeratosis*" adını vermiştir (19,151). 1870'de ise "*icthyosis*" olarak adlandırdığı bu lezyonların lingual karsinoma öncü olduğunu belirtmiştir (89,151,165). 1877'de Macar dermatolog Schwimmer ağız mukozasında beyaz lekeler halinde görülen değişikliği tanımlamış ve "lökoplaki bukkalis" olarak isimlendirmiştir (166). 1936'da McCarthy oral lökoplakinin mikroskobik özelliklerini tanımlamıştır (89,151,165).

İlerleyen yıllarda birçok patolog ve klinisyen lökoplaki terimini displazi ve karsinomla eşanlamlı olarak kullanmıştır. Oral lökoplaki 1978 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz leke veya plak olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada oral lökoplakinin sadece klinik bir terim olduğu vurgulanmıştır (127,151).

Axell ve ark. 1984 yılında oral lökoplakiyi şu şekilde tanımlamışlardır: "Klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan ve tütün kullanımı dışında hiçbir fiziksel veya kimyasal etkenle ilgili olmayan beyazımsı leke veya plak". Bu tanımlamanın üzerinden 10 yıl geçmiş ve yine Axell ve ark. tarafından 1994 yılında yeni bir lökoplaki tanımlaması yapılmıştır. Bu tanımlamada oral lökoplaki oral mukozanın hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz renk ağırlıklı lezyonu olarak tanımlanmış ve bazı oral lökoplakilerin kansere dönüşebileceği vurgulanmıştır (10,172).

1997 yılındaki WHO toplantısında Pindborg ve ark. oral lökoplakiyi oral mukozanın hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz renk ağırlıklı lezyonu olarak tanımlamıştır (122).

Son olarak Warnakulasuriya ve ark. 2005 (172) yılında Londra'da yapılan WHO toplantısında oral lökoplakiyi oral mukozanın bilinen diğer hastalık ve rahatsızlıklarının haricinde kanser riski taşıyan beyaz plakları olarak tanımlamıştır. (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Geçmiş yıllarda yapılmış olan oral lökoplaki tanımlamaları (172)

Çalışma grubu	**Tanımlama**
WHO (1978)	Klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz leke veya plak
İnternasyonel Konferans Malmö, İsveç (1984)	Klinik ve patolojik olarak hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan ve tütün kullanımı dışında hiçbir fiziksel veya kimyasal etkenle ilgili olmayan beyazımsı leke veya plak
İnternasyonel Sempozyum Uppsala, İsveç (1994)	Oral mukozanın hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz renk ağırlıklı lezyonu
WHO (1997)	Oral mukozanın hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz renk ağırlıklı lezyonu
WHO (2005) (Warnakulasuriya ve ark.)	Oral mukozanın bilinen diğer hastalık ve rahatsızlıklarının haricinde kanser riski taşıyan beyaz plaklar

2.1.2. TANIMLANABİLİR BEYAZ LEZYONLAR

Oral lökoplaki tanısı konulabilmesi için diğer tüm tanımlanabilir beyaz lezyonların elimine edilmesi gereklidir (10,110,126,127,150,151,169). Oral mukozanın birçok lezyonu klinik muayene esnasında oral lökoplakiden kolaylıkla ekarte edilebilmektedir. Ancak bazı lezyonların ayırıcı tanısı için histopatolojik değerlendirmeler, direk immunofloresan testler, serolojik testler gibi değerlendirmelere gereksinim duyulmaktadır.

2.1.2.1. ORAL LİKEN PLANUS

Oral liken planus (OLP) en sık görülen non-infeksiyöz ağız mukozası hastalığıdır (40,88,160).

OLP'nin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hücresel immünitenin etyolojide rol oynadığı bilinmektedir (40). Etyolojide infeksiyöz orijin, psikolojik stresler, nörolojik değişiklikler, genetik ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir (152).

OLP lezyonları klinik olarak retiküler, eroziv (ülseratif), atrofik (eritematöz), büllöz, papüler ve plak tip olarak altı ayrı grupta sınıflanmaktadır (152,164).

OLP kimi hastalarda lokalize lezyonlar halinde, kimilerinde ise çok sayıda ve yaygın lezyonlar halinde görülür. Retiküler ve papüler lezyonlar genelde asemptomatik olsa da, dilin arka ve yan kısımları etkilendiğinde yanma ve tat alma bozukluğu görülebilir. Buna karşılık eroziv, atrofik ve büllöz lezyonlar oldukça yaygın ağrı ve yanma gibi şikayetlere neden olurlar(40,42).

OLP lezyonları en sık bukkal ve vestibüler mukozada daha az olarak da dilin laterali ve dişetinde izlenmektedir. Bunun dışında dilin dorsumu, dudak mukozası ve alt dudak vermilyon sınırı sık tutulan alanlar arasındadır. Lezyonlar karakteristik olarak bilateral ve simetrik olarak yerleşim gösterirler. Bu özellik hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir role sahiptir. OLP'nin en karakteristik bulguları Wickham çizgileri adı verilen ağ gibi ince beyaz çizgilerdir. Bu çizgiler zaman içerisinde büyüme ve küçülme gösterebilen stabil olmayan yapılardır(40,152).

OLP'nin plak formu, lökoplakiye çok benzeyen multifokal beyaz plaklar şeklindedir. Dilin dorsumu ve bukkal mukoza en çok etkilenen bölgelerdir. Özellikle sigara içen bireylerde görülen OLP'nin plak formunu klinik olarak oral lökoplakiden ayırt etmek güç olmaktadır. Bu durumda ayırıcı tanı histopatolojik olarak yapılmaktadır(116,126,152,169).

2.1.2.2. ORAL KANDİDİAZİS

Oral kandidiazis ağız mukozasının en yaygın fungal enfeksiyonudur (84).

Oral kandidiazisin etyolojisinde çoğunlukla *candida albicans* rol oynamaktadır. *C. albicans*'ın yanı sıra *C. galabrata*, *C. tropcalis, C. krusei, C. parapsilosis, C. dubliniensis* de oral kandidiazisin etyolojisinde az da olsa görülebilir (84).

Oral kandidiazisin birçok sınıflaması bulunmakla beraber basit olarak oral kandidiazis; psödomembranöz kandidiazis, akut atrofik kandidiazis, kronik atrofik kandidiazis, kronik hiperplastik kandidiazis ve mukokütanöz kandidiazis olarak sınıflanabilir (166).

Psödomembranöz kandidiazis genellikle akut olarak seyreder. Lezyonlar beyazımsı süt köpüğü gibi noktasal yada plaklar halindedir. Lezyonlar oral mukozadan ıslak bir gaz tampon yardımıyla silinebilir. Geride ya normal mukoza yada ertitematöz alanlar ortaya çıkar (57). Lezyonların mukozadan ayrılabilmesi klinik olarak lökoplaki ile en önemli ayırıcı tanı özelliklerinden biridir. Lezyonlar lokalize yada generalize olabilir ve hastalarda çoğunlukla yanma, tat almada bozukluk ve farengeal disfaji şikayetleri görülür (84).

Kronik atrofik oral kandidiazis total protez kullanan bireylerde görülür. Bir diğer adı protez stomatitidir. Lezyon protez sınırlarında lokalize olur. Lezyon sınırları içinde keskin sınırla ayrılan atrofik, ağrılı, eritemli alan görülür.

Kronik hiperplastik kandidiazis diğer bilinen adıyla kandidal lökoplaki ağız mukozasından kazınmakla sıyrılmayan plaklarla karakterizedir. Bu lezyonların oral lökoplakiden ayrılması zordur. Lezyonlar genellikle yanak içi, dudak ve dilde görülür. Lezyon semptom vermeden yıllarca ağızda var olabilir. Lezyonun oral lökoplaki ile ayırıcı tanısı mikroskopik incelemede ortaya çıkan kandida lifleri ile yapılabilir. Histopatolojik olarak kandidal lökoplakide epitel displazi görülebilir fakat antifungal tedavi ile epitel displazi kaybolur(57,166).

2.1.2.3. KRONİK YANAK ISIRMASI

Kronik yanak ısırması aynı zamanda “Morsicato Buccarum” olarakta adlandırılır. Lezyonlar düzenli olarak devam eden ısırma, emme yada sürtünme eylemleri sonucu oluşan yüzeysel aşınmaya bağlı gelişmektedir (57).

Kronik yanak ısırması lezyonları genellikle yanak mukozasında diffüz bir değişiklik olarak görülür. Etkilenen sahalarda küçük, düzensiz, beyazımsı kalınlaşmış pul gibi lezyonlar ve yüzeyel erozyonlar görülür. Lezyonlar beyaz, opak ve homojen görünümdedir. Bazı durumlarda lezyon epitelin kaybolması ile kırmızımsı bir renge bürünebilir. Travmaya maruz kalan alan kalınlaşmış, skarlı ve çevre mukozaya göre daha solgun gözükür (57,166).

Etyolojisinde nörolojik ve nöromuskular rahatsızlıkların yanı sıra okluzal bozukluklar, keskin diş yüzeyleri, stres ve anksiyete rol oynamaktadır (57).

Hastalığın ayırıcı tanısı lökoplaki, white sponge nevus, kimyasal yanma ve kandidiazis ile yapılır. Ayırıcı tanıda ısırma, emme yada sürtünme eylemlerinin kesilmesi sonucu lezyonun kaybolduğu görülür. Bazı durumlarda plastik okluzal splintlerin kullanılması gerekebilir (57).

2.1.2.4 NİKOTİN STOMATİTİ

Nikotin stomatiti tanımlanabilir beyaz lezyonlar sınıflamasında kabul edildiğinden oral lökoplaki tanımlaması içinde yer almamaktadır (169).

Nikotin stomatiti sert damağın en çok görülen mukozal değişikliklerinden biridir ve tütün kullanımı ile ilişkili bir keratozdur(166). Özellikle yoğun pipo, puro ve sigara içen bireylerde veya sigaranın yanan ucunun ağız içinde tutulması (reverse smoking) gibi farklı alışkanlıkları olan bireylerde görülmektedir. Lezyon tütün içindeki kimyasal etkenlerden çok, yüksek ısıya verilen hiperkeratotik bir cevap olarak kabul edilir(19,110,126,166). Nikotin stomatitinin selim bir karakteri olmasına rağmen, tütün kullanımına bağlı lezyonun malignite riskinin mevcut olduğu belirtilmiştir (110,126,169).

Nikotin stomatiti tütün kullanımının kesilmesiyle 2-6 hafta içerisinde kaybolur. Tütün kullanımının bırakılmasını takiben 1 ay içerisinde palatinal lezyonlarda iyileşme gözlemlenmez ise lezyondan biyopsi alınmalı ve oral lökoplaki olarak değerlendirilmelidir (84).

2.1.2.5 LUPUS ERİTEMATOZUS

Lupus Eritematozus kronik infalamatuar, otoimmun bir hastalıktır. Mukokütanöz lezyonların görüldüğü bir çok klinik tiplerde görülebilir. Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) olarak ikiye ayrılır. SLE'de birçok organ tutulumu görülebilir. DLE'nin %15-20'sinde, SLE'nin %30-45'inde oral lezyonlar görülür. Bazen oral lezyonlar hastalığın ilk belirtisi olmaktadır (84).

Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) oral lezyonları, sınırlı, ağız mukozasından hafifçe yüksek, telenjiektatik bir çizgi ile çevrili olabilen beyaz yama şeklindeki lezyonlardır (166).

Lupus eritematozus lezyonlarını klinik olarak oral lökoplakiden ayırmak oldukça güçtür. Lezyonlar başlangıçta düzensiz ve keratoz ihtiva etmeyen kırmızı lezyonlar şeklinde görülür. Hastalıkla birlikte oral bölgede beyaz plaklar ve atrofik alanlar görülür. Klinik diagnoz histopatolojik inceleme, direk immunofloresan testler, serolojik testler ve hematolojik değerlendirmeler ile yapılmalıdır (84,166).

2.1.2.6. KILLI LÖKOPLAKİ

Kıllı lökoplaki dilin lateral kenarlarında meydana gelen alışılmamış beyaz lezyondur. İlk olarak 1984 yılında HIV pozitif homoseksüel erkeklerde görülmüş ve tanımlanmıştır. Kıllı lökoplaki, epitelin Epstein-Barr Virüs infeksiyonuyla ilişkilidir (166). Lezyon çoğunlukla AIDS hastalarında görülmekle birlikte organ transplantasyonu ve uzun süre kortikosteroid kullanan immunsüprese hastalarda da görüldüğü belirtilmiştir (49,110,126,151). Kıllı lökoplakinin klinik görüntüsü çeşitlidir. Unilateral veya bilateral olabilir. Lezyonun düzensiz, dalgalı, buruşuk ve papiller görüntüsü karakteristiktir. Bildirilen olguların büyük çoğunluğu dilin lateral kenarları boyunca lokalizedir. Lezyonun ağız içindeki diğer lokalizasyon bölgeleri dilin dorsal yüzeyi, bukkal mukoza, ağız tabanı ve damaktır. Malignite

potansiyelinden bahsedilmeyen bu lezyon oral lökoplaki olarak kabul edilmemektedir (10,110,126,151,166,169). Bu yüzden klinikte ayırıcı teşhiste ilk olarak göz önünde bulundurulacak hastalık lökoplakidir. Oral lökoplakinin yanı sıra liken planus, kronik hiperplastik kandidiasis, friksiyonel keratosis ve elektro-kimyasal etkileşimlere de ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir (166).

2.1.2.7. DİĞER BEYAZ LEZYONLAR

Oral lökoplakinin kesin tanısı için ayırt edilmesi gereken beyaz lezyonlar arasında ayrıca white sponge nevus, deri greftleri, kimyasal ve fiziksel irritasyonlar, loködem, likenoid reaksiyonlara bağlı lezyonların yanı sıra linea alba ve coğrafik dil gibi anatomik oluşumlarda bulunmaktadır. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2. Oral lökoplaki teşhisi için elimine edilmesi gereken tanımlanabilir beyaz lezyonlar (172)

Hastalık	Teşhis Kriterleri	Biyopsi
White Sponge Nevus	Erken yaşlarda ortaya çıkar, aile hikayesi vardır, geniş alanlar etkilenir, genital mukoza etkilenebilir.	Biyopsi endikasyonu yoktur.
Sürtünmeye bağlı keratoz	Travma hikayesi vardır, travma özellikle okluzal düzlemdedir. Etyolojik etken ortadan kalkınca geri dönüşüm gözlenir.	Etken ortadan kaldırılmasına rağmen devam eden lezyonlardan özellikle tütün kullanan bireylerden biyopsi almak gerekir.
Morsicatio Buccarum	Bilinen yanak-dudak ısırması, beyazımsı pul pul pürüzlü yüzey gözlenir.	Biyopsi endikasyonu yoktur.
Kimyasal hasar	Kimyasal etki hikayesi vardır, lezyon bölgesi kimyasal ajana maruz kalmıştır. Lezyon ağrılıdır.	Biyopsi endikasyonu yoktur.
Psödomembranöz Kandidiazis	Membranın mukozadan ayrılması olasıdır ve ayrılması ile birlikte altında eritematöz bir zemin ortaya çıkar.	Kültür için sürüntü yapılmalıdır.
Loködem	Bilateral bukkal mukozada görülür, lezyon mukozanın gerilmesi ile kaybolabilir, ırksaldır.	Biyopsi endikasyonu yoktur.
Liken Planus (Plak tipi)	Liken planusun diğer formlarının özelliklerini taşıyabilir. (Özellikle retiküler formunun)	Biyopsi gerekir, biyopsi sonucu liken planus ile uyumludur.
Likenoid Reaksiyon	Kullanılan ilaç hikayeleri yada lezyonun amalgam restorasyonlara olan yakınlığı vardır.	Biyopsi gerekir, biyopsi sonucu liken planus yada likenoid reaksiyonlarla uyumludur.
Diskoid Lupus Eritematozus	Lezyonların eritematöz merkezinden çevreye yayılan beyaz ışınsal çizgiler görülebilir.	Biyopsi gerekir, biyopsi sonucu DLE ile uyumludur fakat kesin tanı için immunofloresan testler, serolojik testler ve hematolojik incelemelere gereksinim duyulur.
Deri greftleri	Bilinen bir hikayesi vardır.	Biyopsi endikasyonu yoktur.
Kıllı Lökoplaki	Dilde bilateral keratozis vardır.	Biyopsi gerekir, Epstein-Barr virüs tespit edilir.
Nikotin Stomatitisi	Tütün kullanımı hikayesi ve grimsi-beyazımsı palatinal alan görüntüsü vardır.	Biyopsi endikasyonu yoktur.

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.3.1 ORAL LÖKOPLAKİNİN İNSİDANS VE PREVALANSI

Lökoplaki lezyonlarının insidans ve prevelansı çeşitli coğrafyalara, kültürel farklılıklara ve özellikle tütün kullanımı, beslenme alışkanlığı gibi lökoplaki için önemli olan etyolojik faktörlerin kullanımına bağlı olarak farklılık göstermektedir (107,178).

Sosyoekonomik durum ve yaşam standartları üzerine yapılan araştırmada, sosyoekonomik düzey arttıkça prekanseröz lezyonların azaldığı belirtilmiştir. Kesin olarak bağlantı kurulamasa da prekanseröz lezyon görülme sıklığının, yüksek sosyoekonomik bireylerde azalmasının nedeni yeterli medikal hizmet, yeterli beslenme ve psikososyal faktörlere bağlanmıştır (65).

İsveç yetişkin populasyonunda yapılan çalışmada lökoplaki prevelansı %3,6 olarak bulunmuştur (169).

Petti, (121) populasyonlar arası prevelans farkını dikkate alarak 16 yıl süreyle 23 farklı ülkede yapılmış çalışmasının sonucunda oral lökoplakinin global olarak prevalansının %1,7- 2,7 arasında belirlemiştir.

2.1.3.2. ORAL LÖKOPLAKİNİN YAŞ VE CİNSİYET DAĞILIMI

Orta yaş ve üstü erkeklerde daha fazla görülen oral lökoplakinin (39,126) sıklığı çalışılan popülasyona göre %1,5-12 arasında değişmektedir (139).

Oral lökoplaki genellikle 30 yaş ve üzeri hastalarda özellikle de 50 yaş üzerinde zirve yapmaktadır (169).

Hindistan'da yapılmış olan 10 yıllık prospektif bir çalışmada çok farklı coğrafik bölgelerde, farklı tütün kullanım alışkanlıkları ve kültürel farklılıkları olan 1000 kişilik bir populasyonda lökoplaki insidansı erkeklerde 1,1- 2,4 arasında bayanlarda ise 0,2-1,3 arasında değerlendirilmiştir (169).

Lökoplakilerle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında Hindistan'da yüksek erkek oranı görülürken Batı dünyasında erkek kadın oranları bazı çalışmalarda 1:1 bulunmuştur (169).

2.1.4. ETYOLOJİ

Oral lökoplaki etyolojisi tam olarak açıklanmamasına rağmen bu konuda bazı hipotezler mevcuttur. Tütün kullanımı ana etken olarak düşünülmekte ve bununla beraber alkol kullanımı, Candida albicans, Human Papilloma Virüs (HPV), kronik irritasyonlar ve beslenme bozuklukları incelenen diğer başlıca etyolojik faktörler arasında değerlendirilmektedir. Bu etkenlerin dışında bir çok faktörün etkisi araştırılmaktadır.

2.1.4.1 TÜTÜN KULLANIMI

Tütün kullanımı oral lökoplakinin etyolojisinde en ciddi etyolojik faktör olarak değerlendirilmektedir ve hastaların büyük çoğunluğunun tütün kullandığı belirtilmiştir (11,19,39,41,71,89,110,111,128,151,162).

Dünyada bir milyar sigara kullanıcısı ve 100 milyon kadarda dumansız tütün kullanıcısı mevcuttur (175).

Tütün yüzyıllardır dünyanın çeşitli bölgelerinde yetiştirilen ekonomik açıdan önemli bir bitkidir. Kurutulmuş yapraklarından yararlanılan tek yıllık bir tarım bitkisidir (35).

Orijininde tropikal bir bitki olmasına karşılık, günümüzde yaklaşık 128 farklı ülkede tarımı yapılan en önemli sanayi ürünlerinden birisidir. Gıda maddesi olmadığı halde dünyada tüketimi ve ekonomik önemi yüksek bir bitki olarak dikkat çekmektedir. Tütünü diğer bitkilerden ayıran en önemli özellik yapraklarında bulunan ve organik azotlu maddelerden oluşan bir alkoloid olan nikotindir. Bu sebeple tütün keyif verici madde olarak kullanılmaktadır. Kurutulmuş tütün yaprağı tütün ürünlerinin hammaddesini oluşturmaktadır. *Nicotiana* cinsine ait yaklaşık 65 tür bulunmakla birlikte bunlardan sadece *Nicotiana tabacum* ve *Nicotiana rustica* türleri tütün ürünlerinin yapımında kullanılmaktadır. Dünyada üretilen tütün ürünleri; sigara, puro (sigar), tömbeki, pipo, enfiye, kıyılmış tütün, ve çiğneme tütünüdür(35,60,77).

Dumansız tütün kullanımı tütün kullanımının çeşitli coğrafyalarda yaygın kullanım alanı bulan bir formudur. Tütün içeren maddenin ağızda tutulması ve/veya çiğnenmesi şeklinde kullanılmaktadır. Dumansız tütün kullanımı çeşitli coğrafyalarda farklılık göstermektedir (76,110,126,151,181).

Dünyanın farklı yörelerine özgü değişik isim ve kompozisyonlarda çiğneme tütünleri mevcuttur. "*Betel quid*", Güney ve Güneydoğu Asya toplumları tarafından çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. "*Pan masala*" Hindistan'ın yanı sıra Sri Lanka, Pakistan, Bangladeş, Tayland, Singapur, Filipinler, Tayvan, Çin ve Yeni Gine'de geniş bir kullanıcı kitlesine sahiptir. "*Masheri*", Hindistan'da yaygın olarak kullanılan prolize edilmiş tütünden oluşan bir üründür. Ülkemizde "*Maraş otu*", Kahramanmaraş ve çevre bölgesine özgü, yaygın olarak kullanılan dumansız tütün çeşididir (46,61,173).

Dumansız tütün ürünleri, içerdikleri tütüne spesifik N-nitrozaminlerin (TSNAs) etkisiyle oral kanser başta olmak üzere, özafagus, larinks, mide, böbrek, pankreas ve mesane gibi organlarda kanser oluşumunu indüklediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (4,16,109).

Günümüzde bilinen zararlı etkilerine karşın dumansız tütün kullananların sayısı hızla artmaktadır. Yapılan çalışmalar, dumansız tütün kullanımının gençler arasında da arttığını, çeşitli coğrafyalarda on beş yaş ve altındaki bireylerin dumansız tütün kullanım oranının % 20'lere kadar yükseldiğini göstermektedir (171).

Tütün, periodontal hastalık, kandidal enfeksiyonlar, yara iyileşmesinde gecikme, halitozis gibi pek çok sorunun yanı sıra oral kavitede oral kanser dahil, oral submuköz fibrozis ve lökoplaki gibi prekanseröz lezyonların oluşumuna neden olabilmektedir(71,76).

Sigara içimi tüm histolojik tiplerdeki akciğer kanserlerinin riskini arttırır (135). Ayrıca dumansız tütün kullanımı dahil tütün kullanımının her formunun oral kanser riskini içmeyenlere göre 7-10 kat arttırdığı bildirilmektedir.

Tütünün içerdiği 3000'den fazla maddenin başta alkoloidler olmak üzere birçoğunun toksik olduğu ve insan sağlığını olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir.

Tütünün NNN (nitrozo-nor-nikotin), NNK (4-(metil-nitrozo-amin)-1-(-3piridil)-bütaton), NPYR (nitrozo-pirolidin), NDMA (nitrozo-di-metil-amin) gibi çeşitli toksik ve kanserojenik maddeler içerdiği saptanmıştır. NNN ve NNK grubu maddelerin sigara dumanında bulunduğu, lokal olarak etki ettikleri ve bunları absorbe eden epitel hücrelerinin DNA replikasyonu mekanizmalarına zarar verdikleri bildirilmektedir (4,67,75,153).

Oral lökoplaki hastalarının %80 oranında sigara ve tütün kullandığı bilinmektedir (110) Ancak tütün kullanmayanlarda görülen lökoplakilerin malign transformasyon riski daha yüksek olarak belirlenmiştir (45,110).

Tütün kullanan bireylerde oral lökoplaki görülme riskinin içmeyenlere oranla daha yüksek oluşu tütünün etyolojideki rolünü güçlendirmektedir (45,110,126,127,147). Tütün kullanımının bırakılmasını takiben oral lökoplaki lezyonunun gerilemesi veya kaybolması tütünün etyolojik faktör olarak rolünü güçlendiren bir başka görüştür (11,19,83,110,126,127,166).

2.1.4.2 ALKOL KULLANIMI

Tek başına alkol kullanımının lökoplaki oluşumunda bağımsız etyolojik faktör olarak değerlendirilmesi tartışmalıdır (169).

Oral kanser ve prekanseröz lezyonlarda alkolün bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışmalar (70,163) mevcut olsa da, kabul edilen genel görüş, alkolün primer etkisinin olmadığı fakat destekleyici etkisi ile riski arttırdığıdır (27,142).

Alkolün kanserojen etki mekanizması etonolün yüksek toksisitesi olan asetaldehite metabolize olması, hücre membranlarının geçirgenliklerinin artışı ve normal hücresel DNA tamirinin engellenmesi olarak belirtilmiştir. Bu etkilere ek olarak alkolün sistemik etkilerinin de ayrıca etkili olabileceği belirtilmiştir (113).

Lökoplakinin etyolojisi değerlendirildiğinde tütün kullanımı veya diğer lokal etyolojik faktörler olmaksızın sadece alkol kullanımının tek başına yeterli etyolojik faktör olarak değerlendirilmediğini gösteren çalışmalar vardır (169).

Alkol etyolojik faktör olarak değerlendirilirken içilen miktar, zaman ve kullanılan alkolün türünün önemli olduğu vurgulanmıştır (6).

Oral kanser oluşumunda alkol kullanımı ile tütün kullanımının sinerjist etkisi yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (71,76,78,141,149).

Devamlı olarak alkol kullanan bireylerde oral lökoplaki görülme sıklığı alkol kullanmayan bireylere oranla daha yüksektir. Bu bireylerde genellikle alkol ile birlikte aynı zamanda tütün kullanımına da rastlanmaktadır (71,120). Tütün ile alkolün sinerjist etkisi düşünüldüğünde alkolün oral lökoplaki etyolojisindeki bağımsız etkisi tartışılmaktadır (27,39,71,106,142,169).

2.1.4.3 CANDİDA ALBİCANS

Candida albicans'ın oral lökoplakinin etyolojik faktörlerinden biri olduğu ve malign transformasyona olan etkisi hala tam olarak netleşmemiştir (169).

Lökoplaki etyolojisinde sıklıkla adı geçen *Candida Albicans* aslen eritroplakide daha sık gözlenir (45). *Candida albicans*'ın oral lökoplakide etken olup olmadığı, önce oluşanın mantar enfeksiyonu mu yoksa lökoplaki mi olduğu henüz netlik kazanmamıştır (45,139).

Yapılan çalışmalarda kandida enfeksiyonu bulunan ve antifungal tedavi öncesi non-homojen tipte olan lökoplaki lezyonlarının bazılarının antifungal tedavi sonrasında homojen tipe geçiş yapabileceği bildirilmiştir (19,127,151). Epitel displazisi olan lezyonlarda *Candida albicans* miktarının displazi görülmeyen lezyonlara göre daha fazla olduğu ve displazi derecesiyle beraber arttığı belirtilmiştir (94).

Ayrıca oral lökoplakinin etyolojik faktörlerinin kandida oluşumunu tetiklediği belirtilmiştir. Özellikle tütün kullanımının yanı sıra protez ve okluzal sürtünmelerin, keratinizasyonu arttırdığı, tükürükteki immunglobulin A konsantrasyonunu azalttığı ve polimorfonuklear lökosit fonksiyonunu baskılayarak kandida kolonizasyonlarının oluşmasına yol açtığı belirtilmiştir (57).

Günümüzdeki genel görüş ayırıcı tanıda öncelikle antifungal tedavinin yapılması, cevap alınamayan lezyonlarda, lezyonun oral lökoplaki olarak değerlendirilmesinin doğru yaklaşım olacağı savunulmaktadır (89,110,127,169).

2.1.4.4 HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV)

Bazı Human Papilloma Virüs (HPV) tiplerinin serviks uteri ve anogenital karsinomalarda yüksek karsinojenik potansiyeli olduğu bilinmektedir. Buna rağmen HPV'nin oral karsinogenezisteki etkisi hala tartışmalıdır (96,128). Bazı spesifik HPV tiplerinin (HPV 16,18 31,33) oral karsinogenezde rol oynadıkları düşünülmektedir (3,26).

Campisi ve ark.(26) 68 oral lökoplakili hastanın HPV ile olan ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, hastaların %17,6'sında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek HPV seviyesi bulmuş fakat çalışma sonucunda HPV ile oral lökoplakinin herhangi klinik tipinin arasında kesin bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir.

Miller ve ark. 1980 ile 1997 yılları arasında HPV ve oral premalign ve malignite arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaları değerlendirmiş ve HPV'nin normal epitele sahip bireylerde %10, oral lökoplakili olgularda %22 oranında saptandığını belirtilmiştir. Çalışmada normal epitele oranla prekanseröz dokularda 2-3 kat daha fazla, karsinomalarda ise 4-5 kat daha fazla HPV saptanabileceği belirtilmiştir (96). Bunun yanı sıra yapılan araştırmaların çoğunda HPV ile premalign yada malign durumlar arasında kesin ilişki ortaya konulmamıştır (3,26,127,128,151).

2.1.3.6 DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

Beslenme ile ilgili olarak Hindistan'da lökoplakili hastaların serum vitamin değerleri ölçülmüş ve lökoplakili hastaların serumlarında vitamin A, B12, C, beta karoten ve folik asid değerlerinde kontrol grubuna oranla anlamlı azalma saptanmıştır. Lökoplakili hastalarla kontrol grubu arasında serum Vitamin E değerlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışma sonucuna göre taze meyve ve sebze tüketiminin lökoplaki ve diğer prekanseröz lezyonlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu vurgulanmıştır (169).

Japonya'da oral lökoplaki riski ile serumda bulunan antioksidan mikrobesinler arasındaki olası ilişki araştırılmış ve erkek lökoplaki hastaların serum likopen ve beta karoten seviyeleri kontrol grubuna oranla belirgin derecede düşük bulunmuştur (106).

Alkol içeren gargaralar kimi çalışmalarda oral kanser ve prekanseröz lezyonlar açısından risk faktörü olarak değerlendirilirken, kimi çalışmalarda ise gargaraların herhangi bir rolünün olmadığı vurgulanmıştır (87,93). Oral displazilerle alkol içeren ağız gargaraları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada lezyon gelişimi ile gargara kullanımı arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır (101). Çeşitli ağız gargaraları ve diş macunu kullanımı sonrası oral lökoplaki lezyonlarının oluştuğu ve etkenin ortadan kaldırılmasına rağmen oral lökoplaki lezyonlarında gerileme olamadığı bildirilmiştir (8,48,89,104,110,111).

2.1.5.ORAL LÖKOPLAKİNİN KLİNİK TİPLERİ

Oral lökoplakiler oral mukozada tek, multipl, lokalize veya diffüz olarak görülebilir(169). Oral kavitede yanak mukozası görülme sıklığı açısından çoğunlukla ilk sıradadır (20,97,110,126). Lökoplakilerin oral mukozadaki lokalizasyonları dünya genelinde tütün ve diğer alışkanlıkların kullanımına göre değişim göstermektedir (52,169). Yapılan çalışmalar incelendiğinde oral lökoplakiler sıklıkla bukkal mukozada, ağız tabanında, bukkal kommissuralarda, dilin yan yüzeylerinde ve alveol kretlerinde yer alırlar (139). Dil ve ağız tabanında lokalizasyon gösteren oral lökoplakiler diğer bölgelerde görülen oral lökoplakilere göre daha yüksek malign transformasyon riskine sahip oldukları bildirilmektedir (110,126,169).

Oral lökoplakiler yüzey özelliklerine göre homojen lökoplakiler ve non-homojen lökoplakiler olmak üzere iki ana grupta incelenirler.

2.1.5.1. HOMOJEN ORAL LÖKOPLAKİ (LÖKOPLAKİ SİMPLEKS)

Homojen oral lökoplakiler klinik olarak çevre dokulardan belirgin bir sınırla ayrılmıştır. Homojen oral lökoplaki lezyonunun yüzeyi her yerde aynı kalınlıktadır. Bu lökoplakilerde genellikle subjektif semptom görülmez (57,84,116,167). Sadece renk olarak homojen beyaz dağılım görülen lezyonlar homojen lökoplaki olarak değerlendirilmemelidir. Lezyonların homojen olup olmadığı renk, yüzey özellikleri ve pürüzsüz olup olmamalarına göre değerlendirilmelidir (169).

Homojen tip oral lökoplakiler kaybolabilir veya değişmeden kalabilir(166). Çoğunlukla benign bir prognoza sahip olmalarına rağmen zaman zaman epitel displazi ve malign transformasyon bu lezyonlarda da görülebilmektedir (28,110,127,147,169).

2.1.5.2. NON-HOMOJEN ORAL LÖKOPLAKİ

Homojen olmayan oral lökoplakiler düzensiz yüzeylere sahip çoğunlukla beyaz veya beyazımsı-kırmızımsı olarak görülen lezyonlardır (169). Homojen lökoplakilerin çoğunlukla asemptomatik olmasına karşın non-homojen lökoplakilerde yemek yemede rahatsızlık, yanma ve ağrı gibi subjektif şikayetler olasıdır (116,169).

Non-homojen oral lökoplakilerde malign transformasyon riski homojen tipe göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir(89,111,151).

Non-homojen oral lökoplakiler klinik özelliklerine göre çeşitli araştırmacılara göre faklı gruplandırılmaktadır (84,110,116,126,166,169). Non-homojen oral lökoplakilerin en sık benimsenmiş gruplaması eroziv lökoplaki (eritrolökoplaki), nodüler lökoplaki (benekli lökoplaki) ve proliferatif verrüköz lökoplakidir(110,116,126).

2.1.5.2.1. EROZİV TİP ORAL LÖKOPLAKİ

Eroziv lökoplaki aynı zamanda eritrolökoplaki olarakta isimlendirilmektedir(169). Lezyon beyazlıklar arasında, kenarında veya çevresinde belirgin olarak eritem, erozyon bazen fissürlerin görüldügü tablodur (116). Lezyonda bulunan kırmızı alanlarda epitel atrofi görülebilir ve bu alanlar keratin içermemektedir (28).

2.1.5.2.2 NODÜLER TİP ORAL LÖKOPLAKİ

Nodüler tip oral lökoplaki, bazı araştırmacılar tarafından benekli lökoplaki olarakta isimlendirilmektedir (84,169). Lezyon eritematöz bir zemin üzerinde küçük beyaz benekler veya beyaz nodüller şeklinde görülebilmektedir (57,116,169). Nodüler oral lökoplakide *candida albicans* enfeksiyonu görülebilir. Bu lezyonların %20-30 oranında malign transformasyon riski bildirilmektedir (84).

2.1.5.2.3. PROLİFERATİF VERRÜKÖZ ORAL LÖKOPLAKİ

Proliferatif verrüköz oral lökoplakide (PVL) oral lökoplakinin diğer klinik tiplerine oranla daha sık residiv ve daha yüksek malign potansiyel görülmektedir (111,126,151).

PVL genellikle bayanlarda ve 60 yaş üzerindeki bireylerde görülmektedir. Oral lökoplakinin diğer klinik tiplerinin aksine PVL'de tütün kullanımı ile lezyonun oluşması arasında kuvvetli bir bağ bulunmamaktadır (103).

PVL lezyonları yayılımcı bir karaktere sahip olmakla birlikte lezyonun progresif bir hal alması zaman almaktadır. Başlangıçta lezyonun gerek klinik gerekse histopatolojik olarak basit bir hiperkeratoz olarak izlenmesi mümkündür. Zamanla lezyon büyüme eğilimi gösterir ve leyonun verrüköz bir yapıya dönüşmesi oral lökoplakinin diğer klinik tiplerinden ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır. Lezyonun yayılımcı karakteri ve tedaviye karşı direnci nedeniyle prognozunun diğer lökoplakilere oranla daha kötü olduğu belirtilmiştir (14,25,89,97,110,111,151).

Yapılan çalışmalarda PVL lezyonu olan bireylerin çoğunluğunda oral karsinoma geliştiği belirtilmiştir. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. PVL lezyonlarının oral karsinomaya dönüşümü ile ilgili yapılan çalışmalar(25)

Çalışma	Erkek	Bayan	Tütün Kullanımı	Ortalama Yaş(yıl)	Oral Kanser görülen hastalar	Ortalama takip süresi (yıl)
Morton ve ark.	1	2	1	80	3 (%100)	3.7
Bagan ve ark.	6	24	7	71	19 (%63)	4.7
Fettig ve ark.	6	4	3	65	6 (%60)	4.4
Siverman ve Gorsky	11	43	17	62	38 (%70)	11.6
Zakrzewska ve ark.	5	5	5	64	10 (%100)	6.6
Hansen ve ark.	6	24	18	66	26 (%87)	6.1

2.1.6.HİSTOPATOLOJİ

Oral lökoplaki lezyonlarında histopatolojik inceleme, hem lezyonun diğer beyaz lezyonlardan ayırıcı tanısına, hem de lezyondaki displazi varlığını, eğer displazi mevcutsa şiddetini belirlemeye yardımcı olmaktadır (169).

Lökoplaki lezyonlarında histopatolojik inceleme, hiperplaziden skuamöz hücreli karsinoma kadar pek çok farklı şekilde tanımlanabilir (45,139).

Lökoplakinin histopatolojik özellikleri epitel atrofisi ile hiperplazi arasında değişebilir. Her iki durumda da hiperkeratoz görülebilir (45,110). Oral lökoplaki lezyonlarında karakteristik olan beyaz görünüm, hiperkeratoz ve alttaki bağ dokusundaki normal vasküler yapıyı ve kırmızı-pembe rengi gizleyen spinal tabakanın kalınlaşması (akantoz) nedeniyle ortaya çıkmaktadır (110).

Eğer incelemede epitelyal displazi görülürse displazinin şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak tanımlanır. Bazı ender durumlarda lezyonun histopatolojik sonucu karsinoma in situ yada skuamoz hücreli karsinoma olarak belirlenebilir. Dolayısıyla lökoplaki lezyonları histopatolojik olarak, hiperkeratozdan, akantoz, displazi, in situ karsinom ve invaziv skuamöz hücreli karsinoma kadar değişen çeşitli şekillerde gözlemlenebilir (45,110).

2.1.7. EPİTEL DİSPLAZİ

Displazi basit olarak büyümede bozukluk olarak tanımlanabilir (126). Epitel displazisi çok katlı yassı epiteldeki hücresel atipi, normal maturasyon ve sıralanmanın kaybı olarak tanımlanmıştır (110,126,127). Değişen derecelerdeki displazi epitel yapının hafif, orta veya şiddetli değişimlerini tarif eder. Epitel displazi mikroskobik 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, genişleşmiş nükleolus, bazal hücre tabakasının polarizasyon kaybı ve intersellüler adherens kaybı şeklinde görülür (126). Oral lökoplaki de görülen epitel hücrelerinde displazi varlığı lezyonun malign transformasyonu hakkında en önemli işaretlerden biri olarak kabul edilmektedir (89,110,126,147,169). (Tablo 2.4)

Her ne kadar orta ve şiddetli epitelyal displazi görülen lezyonların malign transformasyonu displazi göstermeyen lezyonlara göre daha sık gerçekleşse de, non-displazik lökoplaki lezyonlarından da malign transformasyon gerçekleşebilmektedir (169).

2.1.8 ORAL LÖKOPLAKİNİN SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ

Oral ökoplakinin çok çeşitli klinik durumlarının, malign transformasyon oranlarının, epidemiyolojik bulguların tek tipte değerlendirilebilmesi için 1994 yılında Schepman ve van der Waal kanser evreleme sisteminden esinlenerek lökoplaki için sınıflama ve evreleme sistemi geliştirmişlerdir (Tablo 2.5). 1997 ve 2000 yıllarında modernize edilen bu sistem son olarak 2002 yılında van der Waal ve Axell tarafından son halini almıştır (167,168,168). (Tablo 2.6)

Tablo 2.4. Epitelyal displazide görülebilecek hücre değişiklikleri (169).

Genel olarak kullanılan epitelyal displazinin histopatolojik özellikleri
1. Bazal tabakadaki hücrelerde polarizasyon kaybı 2. En az bir katman bazaloid görünümün ortaya çıkması 3. Nuklear/sitoplazmik oranın artması 4. Damla şeklindeki rete peg yapısı 5. Düzensiz epitelyal katman 6. Mitotik figürlerin sayısının artması (birkaç abnormal mitoz görülebilir) 7. Mitotik figürlerin, epitelin süperfisiyal yarısında gerçekleşmesi 8. Hücresel pleomorfizm 9. Nuklear hiperkromatizm 10. Genişlemiş nukleoli 11. Hücresel kohezyonda azalma 12. Tek bir hücrenin yada hücre gruplarının uç tabakada görülen keratinizasyonu

Tablo 2.5 Oral lökoplakinin LSCP sınıflama ve evreleme sistemi
(Schepman ve van der Waal 1996) (148)

1.Sembol
- L = Lezyonun büyüklüğü
- L0 = Lezyon bulgusu yok
- L1 = Lezyon ≤ 2cm
- L2 = Lezyon 2-4 cm
- L3= Lezyon ≥ 4cm
- Lx= Lezyon büyüklüğü belirlenmemiş

2. Sembol
- S= Lezyon bölgesi
- S1= Dil ve/veya ağız tabanı hariç tüm oral bölge
- S2= Dil ve/veya ağız tabanı
- Sx= Lezyon bölgesi belirlenmemiş

3.Sembol
- C= Lezyonun klinik görünümü
- C1= Homojen görünümlü
- C2= Non-homojen görünümlü
- Cx= Lezyonun klinik görünümü belirlenmemiş

4. Sembol
- P= Lezyonun histopatolojik özellikleri
- P1= Displazi yok
- P2= Hafif dereceli displazi
- P3= Orta dereceli displazi
- P4= Şiddetli dereceli displazi
- Px= Lezyonun patolojisi belirlenmemiş

Evreleme
- Evre 1: Herhangi L, S1, C1, P1 yada P2,
- Evre 2: Herhangi L, S1, C2, P1 yada P2,
  Herhangi L, S2, C1, P1 yada P2,
- Evre 3: Herhangi L, S2, C2, P1 yada P2,
- Evre 4: Herhangi L, herhangi S, herhangi C, P3 yada P4,

LSCP sınıflama ve evreleme sistemi ile ilgili genel kurallar:
1. Eğer L,S,C ve P sınıflamasında herhangi bir kuşku söz konusu ise daha düşük kategori seçilmelidir. Aynı durum evreleme sırasında da geçerlidir.
2. Multipl lökoplaki lezyonlarının varlığında daha büyük L ve/veya daha büyük S kategorileri sınıflamaya katılmalı ve bu parantez içinde (m) ile belirtilmelidir.
3. Lökoplakinin değişik klinik tiplerinin mevcudiyetinde yüksek skorlu lökoplakiler tercih edilmelidir.
4. Tek bir lökoplaki lezyonundan birden fazla yada multipl lökoplakilerden alınan birden fazla biyopsilerde en yüksek patoloji skoru kullanılmalıdır.

Tablo 2.6 Oral lökoplakinin OLEP sınıflama ve evreleme sistemi
(van der Waal ve Axell 2002) (167)

L (Lökoplaki lezyonunun büyüklüğü)

L1 Tek bir lökoplaki yada multipl lökoplakilerin beraber büyüklüğü < 2cm
L2 Tek bir lökoplaki yada multipl lökoplakilerin beraber büyüklüğü 2-4 cm
L3 Tek bir lökoplaki yada multipl lökoplakilerin beraber büyüklüğü > 4 cm
Lx Lezyon büyüklüğü belirlenmemiş

P (Patoloji)

P0= Epitel displazi yok
P1= Belirgin epitel displazi
Px= Patoloji raporunda displazinin belirtilmemiş olması

OLEP evreleme sistemi;

Evre 1= L1 P0,
Evre 2= L2 P0,
Evre 3= L3 P0 yada L1L2 P1,
Evre 4= L3 P1

OLEP sınıflama ve evreleme sistemi ile ilgili genel kurallar

1. Eğer L ve P kategorilerinde herhangi bir kuşku söz konusu ise daha düşük kategori seçilmelidir. Aynı durum evreleme sırasında da geçerlidir
2. Tek bir lökoplaki lezyonundan birden fazla yada multipl lökoplakilerden alınan birden fazla biyopsilerde en yüksek patoloji skoru kullanılmalıdır.

2.1.9. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Oral lökoplakinin tanısı, Dünya Sağlık Örgütünün 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 (45,110).

Oral lökoplaki lezyonlarının tedavi yaklaşımında öncelikli olarak lezyonun gelişmesine sebep olabilecek predispozan faktörlerin değerlendirilmesi ve ortadan kaldırılması önerilmektedir (110,116,151,166,169)(Şekil 2.1).

Oral lökoplaki lezyonlarının tedavi planlaması lezyonun evresini belirleyen kriterlere göre yapılmaktadır. Lezyonun klinik tipi, epitel displazi varlığı, lezyonun büyüklüğü ve lezyonun oral kavitedeki lokalizasyonu tedavi planlamasında önem taşımaktadır (110,151,169).

Herhangi bir beyaz lezyona lökoplaki teşhisi konulabilmesi için lezyondan biyopsi almak gerekmektedir. Her ne kadar histopatolojik inceleme lökoplakinin teşhisinde diğer beyaz lezyonlarla ayırıcı tanı için kullanılsa da histopatolojik incelemenin esası varsa displazi derecesinin belirlenmesi üzerine kuruludur (139). Biyopsi yapılacak lezyon 2 cm'den küçükse yapılacak biyopsinin eksizyonel biyopsi olması tercih edilmektedir. Eğer lezyon 2 cm'den büyük veya eksize edilmesine engel bir durum söz konusu ise lezyondan insizyonel biyopsi yapılması tercih edilmektedir (126,169) (Şekil 2.2).

Biyopsi ile histopatolojik olarak lezyonun değerlendirilmesi yapılabilir ve epitel displazinin varlığı ve derecesi belirlenebilir. Biyopsi sonucunda görülen displazi veya karsinom gerekli görülen cerrahi veya medikal metodlarla tedavi edilmelidir (126,169).

Oral lökoplaki lezyonunun klinik tipi ister homojen tip ister non-homojen tip oral lökoplaki olsun her iki tip lökoplaki lezyonundan da biyopsi alınması gerekmektedir. Homojen tip lökoplakilerde displazi görülme olasılığı az, dolayısıyla malign transformasyon olasılığının da az olmasına rağmen bazı homojen görüntüdeki oral lökoplaki lezyonlarında histopatolojik inceleme sonuçları klinik özelliklere göre şaşırtıcı olabilmektedir.

Malign transformasyon açısından değerlendirildiğinde özellikle ;

1- Dil ve/veya ağız tabanında oluşan lezyonlara

2- Erkeklere oranla kadınlara

3- Sigara içmeyenlerde görülen oral lökoplaki lezyonlarına

4- Oral lökoplakinin uzun süre oral kavitede oluşuna

5- Non-homojen tip oral lökoplaki lezyonlarına

6- *Candida albicans* etkisine

7- Epitel displazisi varlığına dikkat edilmelidir.

Oral lökoplaki tedavisinde en sık kullanılan tedavi şekli cerrahi eksizyondur. Cerrahi tedavinin yanı sıra kryocerrahi, lazer tedavisi, retinoidler, çeşitli ilaçlar ve fotodinamik terapi kullanılabilmektedir (169).

Cerrahi eksizyon: Oral lökoplakinin histopatolojik sonucu her ne olursa olsun geleneksel tedavisi cerrahi eksizyondur. Lökoplaki eksizyonunda insizyon sınırlarının lezyonun çevresindeki sağlam dokuda sonlanması gerekmektedir. Yapılacak olan insizyon yeterli genişlikte ve yeterli derinlikte olmalıdır. Yapılan eksizyondan sonra tercihen yara yeri mukozal flap kaydırılması ile kapatılabilir (57,169).

Oral lökoplakinin rekürrens oranları geleneksel cerrahi eksizyon sonrası %20-%35 arasında değişmektir (169).

Hindistan'daki kanser tarama programına göre 2001 yılında cerrahi olarak eksize edilmiş tüm non-homojen lökoplakilerin 1 yıllık takibi sonucu lezyonların %16,1'inde rekkürens görülmüştür.(117).

Kryocerrahi: Oral lezyonların terapatik amaçlı dondurulma işlemleri 1960'lardan itibaren uygulanmaktadır. Oral lezyonların bu tedaviye cevabı değişkenlik göstermektedir. Tedavinin dezavantajları arasında cerrahi alanın rahat görülememesi ve postoperatif bir ila iki hafta süreyle hastada oluşan şişlik ve ağrılar gösterilmektedir (169).

Lazer cerrahisi: Lökoplaki lezyonları lazer ile eksize edilebilir veya lökoplaki lezyonunun epitel tabakası lazer ile evaporize edilebilir. Her iki durumda da lezyonun histopatolojik özelliklerinin belirlenmesi amacıyla lazer tedavisi öncesi biyopsi alınması gerekliliği savunulmaktadır. Bazı araştırıcılar tarafından lazer tedavisi ile sekonder iyileşme ve epitelyal rejenerasyonda büyük avantaj sağlandığı düşünülmektedir (32,130,169).

Lazer tedavilerinde rekkürrens oranları %9 ile %22 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. 167 lökoplakili hastada yapılan 5 yıllık retrospektif çalışma sonucu hastaların 31'inde rekkürens, 27'sinde yeni lezyon, 5'inde karsinoma ve 6'sında ise diğer neoplazmlar gözlenmiştir (32).

Vitamin A: Oral lökoplakilerin vitamin A (retinol) ve vitamin A'nın doğal yada kimyasal türevleri olan retinoidler ile başarılı tedavileri literatürde bulunmaktadır. Retinoidlerin apoptozisi uyardıkları ve bu sayede karsinogenezin baskılanmasında etkili oldukları düşünülmektedir. Retinol ve retinoidler hem topikal hem de sistemik olarak uygulanmış ve tedaviye cevap alınmıştır. Fakat toksik etkilerinin yanısıra teratojenik etkileri ve lokal uygulama zorlukları nedeniyle rütin olarak kullanılmamaktadır(44,59,151,169).

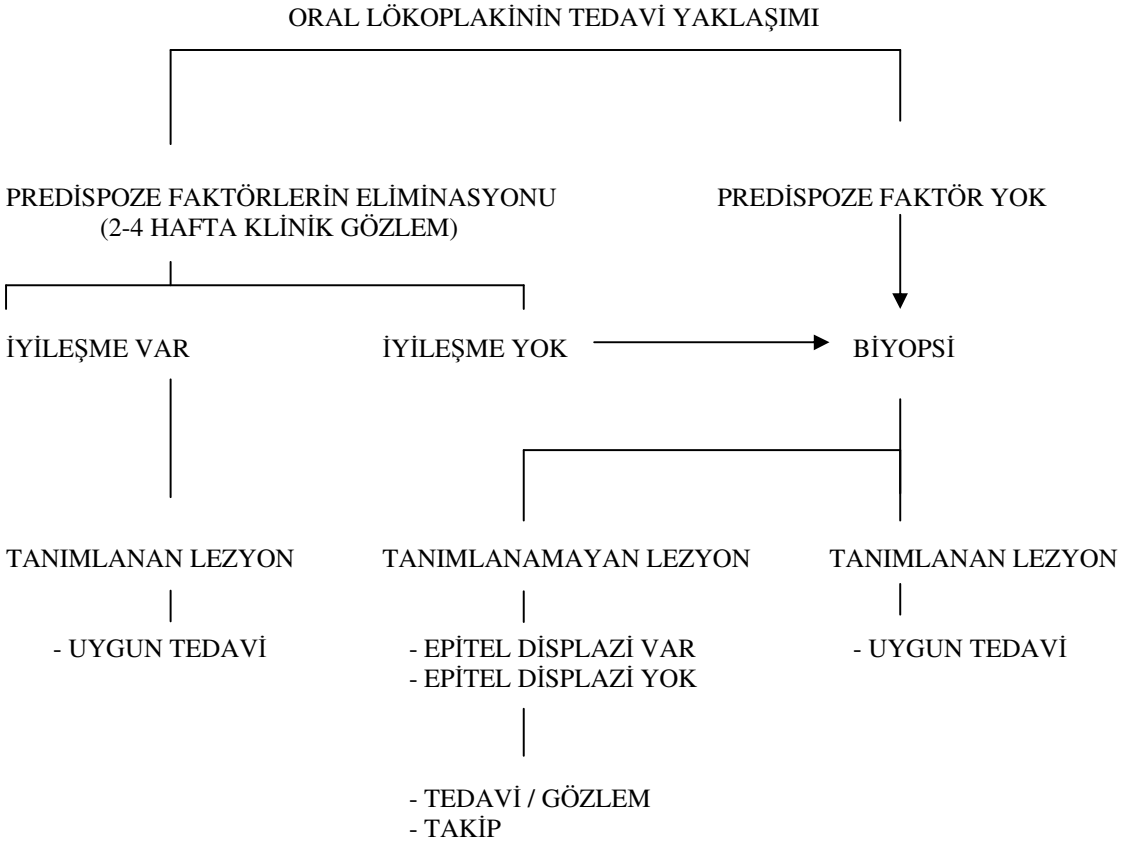
Bazı çalışmalar cerrahi eksizyondan sonra sentetik retinoid olan N-(4-hydroxyphenyl)-retinamide (4-HPR)'nin günde 200 mg topikal olarak uygulanmasının lökoplazi rekkürensini engellemekte faydalı olduğunu bildirmişlerdir (169).

Sitotoksik bir ilaç olan bleomisinin oral lökoplaki lezyonlarına topikal uygulaması sonucu olumlu gelişmeler elde edilmiştir fakat rütin kullanımı için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (43,44,91,151,169).

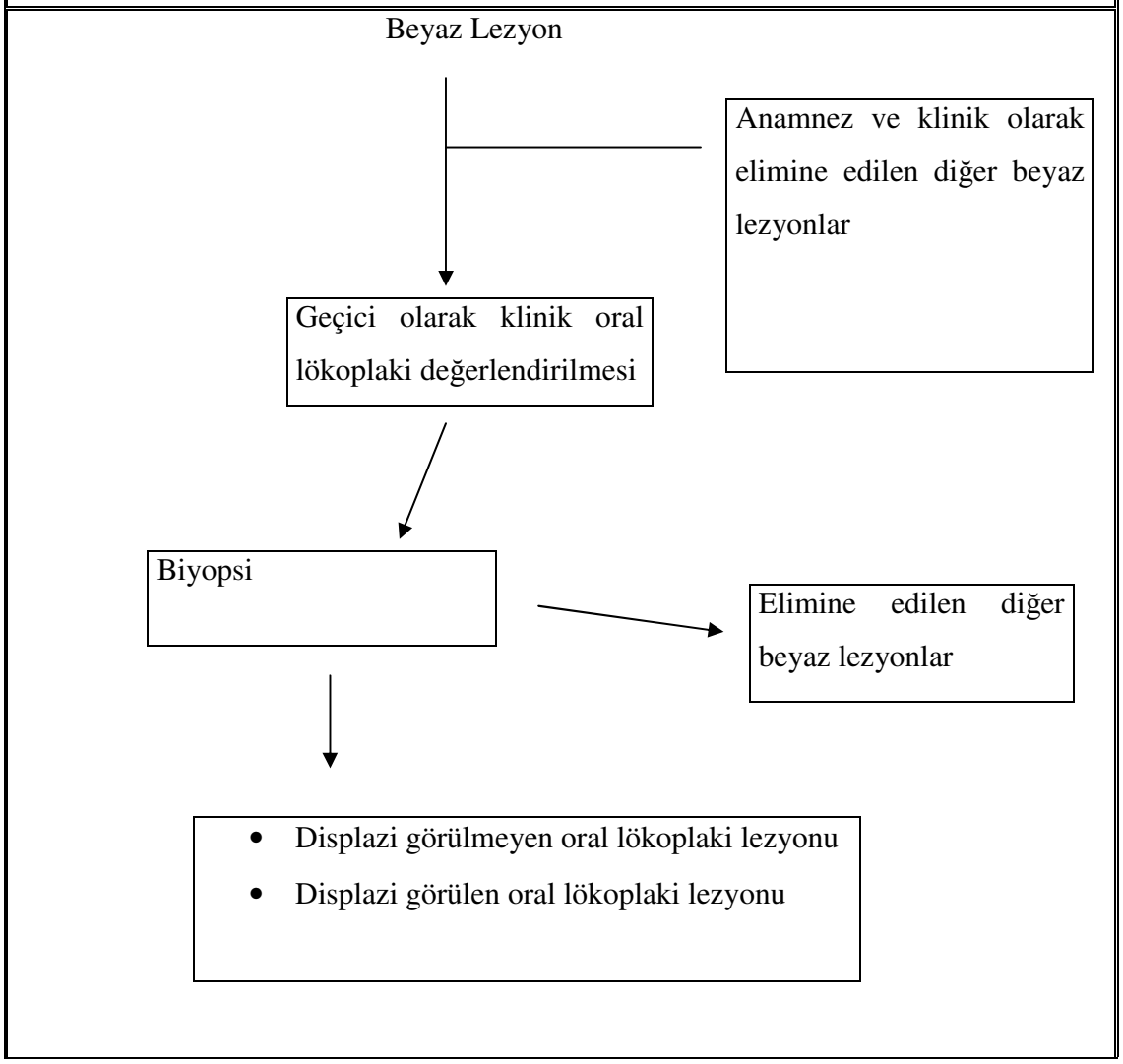
Lökoplaki lezyonları için hangi tedavi metodu uygulanırsa uygulansın hastalığın tamamıyla ortadan kalktığını düşünmemek gerekir. Hastalık tedavi esnasında yada tedaviden sonra tekrarlayabilir yada malign transformasyon gösterebilir. Bunun yanı sıra bazı lökoplakiler tedavi edilmeseler dahi geriler hatta bazen tamamen yok olurlar (169).

Lökoplaki lezyonları histopatolojik inceleme sonuçlarının displazi gösterip göstermediğine bakılmaksızın 6-12 aylık periyotlarla hayat boyu takip edilmelidir (108,167).

Şekil 2.1.ORAL LÖKOPLAKİNİN TEDAVİ YAKLAŞIMI (169)



Şekil 2.2. Oral lökoplakinin teşhisi (172)



2.1.10. MALİGN TRANSFORMASYON

Oral lökoplaki, oral mukozanın en sık rastlanan prekanseröz lezyonu olarak kabul edilmektedir (85,90,97,127,150,169).

Prekanseröz lezyon, komşu olduğu mukozaya göre kanser gelişim olasılığı daha yüksek, morfolojik olarak değişime uğramış doku olarak tanımlanır (50,81,110).

Bir çok araştırmacı oral lökoplakiden karsinom gelişimini incelemiş ve değişik malign transformasyon oranları ortaya koymuşlardır (121,145). Oral lökoplakilerin farklı coğrafyalarda değişik yüzdelerde görülmesi çeşitli kültürel ve beslenme alışkanlıklarına bağlanmaktadır (107,178).

Oral lökoplakinin malign transformasyon oranı %1 ile %20 arasındadır (45,66,81,139). Ancak malign transformasyonun en sık bildirildiği aralık %2-6 arasındadır (45,126).

Yapılan çalışmalarda oral lökoplakinin malign transformasyonunda birçok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etkenler aşağdaki gibi sıralanabilir:

1. Özellikle bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek malign transformasyon riski belirtilmiştir.
2. Lökoplakinin ağızda varolduğu süre ne kadar artarsa malign transformasyon ihtimalinin de arttığı belirtilmiştir.
3. Sigara veya tütün ürünü kullanmayan bireylerde görülen lökoplaki lezyonlarında daha yüksek malign transformasyon riski belirtilmiştir.
4. Lökoplaki lezyonunun lokalizasyonu özellikle ağız tabanı ve/veya dilde lokalize olmuşsa malign transformasyon riski daha yüksek olarak belirtilmiştir.
5. Non-homojen lökoplaki lezyonlarının daha yüksek malign transformasyon riski bulunduğu belirtilmiştir.
6. Lökoplaki lezyonları ile birlikte *Candida albicans* varlığında daha yüksek malign transformasyon riski belirtilmiştir.
7. Epitelyal displazi varlığında daha yüksek malign transformasyon riski belirtilmiştir (89,94,126,147,151,169,180).

Epitelyal displazi görülen hastalarda malign transformasyon riski displazi göstermeyen hastalara oranla 5 kat fazla olarak belirtilmiştir (169).

Lökoplakinin malign transformasyonu üzerine yapılmış birçok çalışmada, oral kavitede dil kenarları ve ağız tabanı yüksek risk bölgeleri olarak tanımlanmıştır (86,169,170).

Waldron ve ark. oral lökoplaki lezyonlarının malign transformasyonu ile ilgili 3256 lökoplaki olgusunu araştırmış ve çalışma sonucunda oral kavitede en sık malign transformasyonun görüldüğü bölgeyi, ağız tabanı olarak belirtmişlerdir (170).

Lökoplakinin hangi sıklıkla oral karsinomaya döndüğü ile ilgili çalışmalar arasında Japonya'da yapılan çalışma sonucunda malign transformasyonun %17, Batı dünyasında yapılan bir başka çalışmada ise malign transformasyon oranı %35 olarak belirtilmiştir (169).

Haya-Fernandez ve ark. (66) yaptıkları çalışmada oral lökoplaki ile oral skuamöz hücreli karsinom arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Oral skuamöz hücreli karsinomu olan 138 hastanın teşhis anında oral lökoplakisi olup olmadığı araştırılmış ve hastaların %19,57'sinde oral lökoplakiye rastlanmıştır.

2.2 SİTOGENETİK TESTLER

Moleküler epidemiyolojik çalışmalar yüksek kanser riski altında bulunan bireylerin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Karsinojenik prosesin yüksek genomik instabilite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Prekanseröz lezyonların yada prekanseröz durumların malign transformasyonunda etkili olabilecek genetik instabiliteyi belirlemek için çeşitli biomarkerlar kullanılmaktadır (137).

Bir maddenin mutajenik veya genotoksik etkili olup olmadığını saptamak amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler; Salmonella thyhimurium mutant suşlarının kullanıldığı bakteriyel Ames testi, Kromozom Aberasyon testi , Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı (KKD) ve Mikronukleus (MN) frekanslarının araştırıldığı sitogenetik yöntemler ve alkali ortamda DNA elektroforezinin yapıldığı Komet yöntemidir (Single Cell Gel Electrophoresis, SCGE). Bu yöntemler laboratuar çalışmalarında olduğu kadar populasyon taramalarında ve çevre kirliliği araştırmalarında da kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler ile doğal ürünlerin anti-karsinojenik ve anti-mutajenik özellikleri de incelenebilmektedir (159).

2..2.1. AMES TESTİ

İlk defa 1973 yılında Dr. Bruce N. Ames tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. Ames testi olarak da adlandırılan Salmonella/mikrozom test sistemi, kimyasal maddelerin mutajenik etkilerinin araştırılmasında en yaygın olarak kullanılan, mutajen-karsinojen etkisi en iyi bilinen kimyasallar ile geçerliliği en fazla kabul edilmiş kısa süreli bakteriyel test sistemlerinden birisidir. Tanımlandığı yıldan bu yana 5000'den fazla kimyasal maddenin mutajenik ve karsinojenik etkileri bu test ile araştırılmıştır. Ayrıca bu test sisteminde karaciğer mikrozom enzimleri (S9) kullanılarak, kimyasal maddenin metabolitlerinin de mutajenik olup olmadığı araştırılabilmektedir. S9 kullanıldığında pozitif sonuç alınması, bu kimyasal maddenin kendisinin zararsız olduğunu, fakat canlı vücuduna alındığında ortaya çıkacak metabolitlerin zararlı etkiye sahip olduğunu gösterir (7,102).

Ames yönteminde genellikle Salmonella typhimurium mutant suşları (TA98 ve TA100) kullanılmaktadır. Her test suşu histidin operonunun değişik bölgelerinde çeşitli mutasyonlar içermektedir. Bunlar ya DNA'daki tek bir bazın değişmesi ile ortaya çıkan baz değişimleri ya da bir bazın eklenmesi veya çıkarılması ile kendini gösteren çerçeve kayması mutasyonlarıdır (7,102).

2.2.2 KROMOZOM ABERASYON YÖNTEMİ

Kromozom Aberasyon yöntemi (Kromozomların homojen boyanması) ile kromozomların sayısal ve yapısal anormallikleri incelenmektedir. Mutajen ve karsinojenlerin kromozom aberasyonlarını indüklediği saptanmış ve aberasyon frekansının kanser riski taşıyan grupların tanımlanmasında önemli olduğu görülmüştür. Yöntemde genellikle kolsemid ve kolsisin gibi tubilin polimerizasyon inhibitörü kullanılmakta böylece hücre bölünmesinde metafaz safhasında kalmış kromozomlar sayı ve aberasyon yönünden değerlendirilmektedir. Bu yöntemle incelenebilen yapısal aberasyonlar; kromatid kırığı, kromozom kırığı, asentrik fragmenti, disentrik kromozom, halka kromozom, kardeş kromatidlerin birleşmesi, traslokasyon, izokromozom ve endoreduplikasyondur (18,63).

2.2.3 KOMET YÖNTEMİ

Komet (Single Cell Gel Electrophoresis) yöntemi daha ucuz olması ve kısa sürede güvenilir sonuçlar alınabilmesi nedeniyle sitogenetik analizlere alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. İlk olarak 1978'de Rydberg ve Johanson tarafından tanımlanan yöntemi, Singh ve arkadaşları 1988'de modifiye ederek alkali komet yöntemini geliştirmişlerdir. Yöntem temel olarak çalışılacak dokudan izole edilen DNA'nın elektroforezi prensibine dayanmaktadır. DNA'nın pozitif kutba hareketi kuyruklu yıldıza benzeyen bir şeklin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ethidium bromid ile boyandıktan sonra DNA'daki hasar floresan mikroskobu ile incelenmektedir. Kuyruk uzunluğu, DNA hasarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (140,157).

2.2.4 KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİM SIKLIĞI YÖNTEMİ (KKD)

Kardeş kromatid değişimi (KKD), eş kromozom lokuslarında iki kromatid arasında meydana gelen ve kromozom morfolojisinde değişikliğe neden olmayan karşılıklı segment değişimi olarak tanımlanır (47). Artan kardeş kromatid değişimi sıklığı mutajenik etkinin varlığını gösterebilir. Kardeş kromatid değişimi çeşitli mutajenik ve karsinojenik etkenlerin genotoksik potansiyelinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (13).

KKD sıklığı, DNA'nın duplikasyonunda meydana gelen kromatidler arası değişim sırasında her DNA sarmalında oluşan kırıkları içerir. Bu olay, hücre siklusunun S fazında meydana gelmektedir ve DNA replikasyonunu engelleyen mutajenler nedeniyle oluşmaktadır. KKD formasyonu onarım ile nokta mutasyonlarının, gen amplifikasyonlarının ve sitotoksisitenin indüksiyonu ile yakından ilişkilidir (47).

KKD sıklığının araştırılması yöntemi, periferik kanda lenfositler üzerinde uygulanabilmektedir. İşlem *in vivo* uygulanabileceği gibi (bir replikasyon siklusu yeterli olmaktadır) *in vitro* olarak da uygulanabilmektedir (en az iki replikasyon siklusu gerekmektedir). Lenfositlerin spesifik bir antijen olan fitohemaglutinin ile stimule edilerek bölünmeleri sağlanır (134).

KKD sıklığının araştırılması yöntemi, tekniğe özgün hassasiyet gerektirmektedir. Kültüre ilave edilen timidin analoğu olan 5'-Bromodeoksiuridin (BrdU) konsantrasyonlarındaki minör değişimlerin, sonuçları anlamlı derecede etkilediği bildirilmiştir (134). KKD, bir kromozomun kardeş kromatidleri arasındaki sayısal değişimi ifade etmektedir. Bu moleküler değişimler ışık mikroskobu altında metafaz plaklarında kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Artan kardeş kromatid değişimi sayısı mutagenik etkinin varlığını gösterebilir (34). Sağlıklı kişilerin periferik kan lenfosit kültürlerinde KKD sıklığı laboratuardan laboratuara farklılık göstermektedir (2).

Viral enfeksiyonlar, malign hastalıklar, kimyasal maddeler ve ultraviyole ışığına maruz kalmanın KKD sıklığını artırdığı gösterilmiştir (31,80,95,114,115).

Kardeş Kromatid Değişim sıklığının belirlenme yöntemi sofistike bir sitomoleküler teknik olup, genotoksisitenin veya genomik instabilitenin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır (62).

2.2.5 MİKRONÜKLEUS SIKLIĞI YÖNTEMİ (MN)

Mikronükleus yöntemi (MN) ilk kez X ışınlarının neden olduğu genotoksisiteyi araştırmak için Countryman ve Heddle tarafından 1976 yılında geliştirilmiş bir metoddur (33).

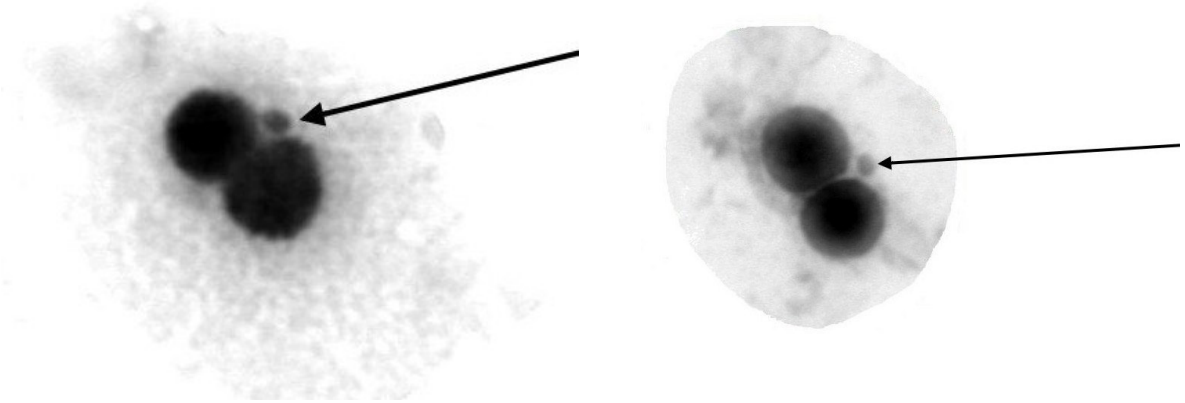
MN, hücre sitoplazması içinde ana nukleusların yanında, onunla aynı şekil, yapı ve boyanma özelliği gösteren küçük küresel bir yapıdır. Mikronukleuslar boyanma özellikleri açısından nukleusa benzemekle birlikte; büyüklük açısından değişiklik gösterebilmektedirler (131).

Bu yapılar anafaz evresinde geri kalan kromozomlar, asentrik kromozom fragmentleri veya yavru nukleusa girmeyen kromozomların yoğunlaşmasıyla oluşmaktadır. Bu nedenle MN, kromozomal fragment veya tüm bir kromozom içerebilmektedir. MN yönteminde preperatların hazırlanması ve sonuçların değerlendirilmesi , kromozom aberasyon yöntemi ve kardeş kromatit değişim sıklığı yöntemlerine göre daha hızlı ve kolaydır.

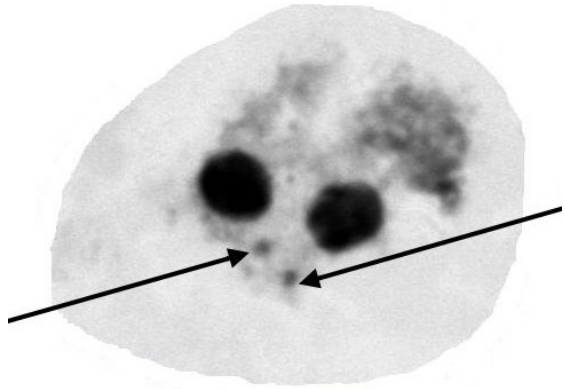
Mikronükleusun oluşumunda, mitotik asentrik fragmentlerin kaybı, kromozomal kırık ve değişimlerin mekanik sonuçlarındaki çeşitlilik, mitoz sırasındaki mitotik iğ ipliklerindeki hatadan veya anafazdaki kompleks konfigurasyonlardan dolayı bütün kromozomun kaybı ve apoptozis olmak üzere tanımlanmış 4 mekanizma vardır (15,131).

MN testi sitogenetik harabiyetin tespitinde, kromozom analizine göre kolay uygulanabilmesi, daha fazla sayıda hücre sayılması ve istatistiksel yönden daha anlamlı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle yaygın kullanım alanı bulan bir teknik olarak belirtilmiştir (36).

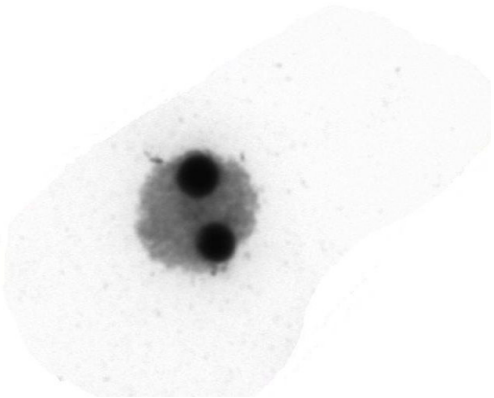
Mikronukleus (MN) sıklığı kanser hastalarının radyoterapi ve kemoterapiye duyarlılıklarının araştırılmasında ve bir çok maddenin kromozomlar üzerindeki etkilerini araştırmakta kullanılan, güvenilir biyolojik sonuçlar gösteren, çok geniş kullanım alanına sahip bir yöntemdir (5,79).



Resim 1-2: İki çekirdekli hücrede tek mikronukleus

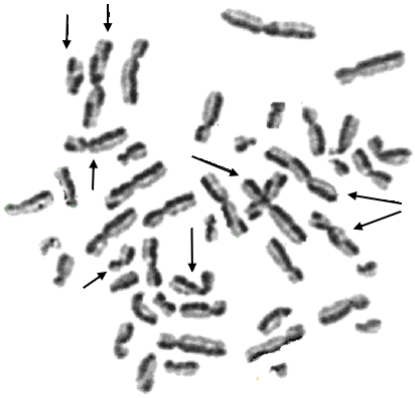


Resim 3: İki çekirdekli hücrede iki adet mikronukleus



Resim 4: Mikronukleus içermeyen iki çekirdekli hücre

Resim 5 : Değişim gözlenen kromozomlar okla işaretlendi



Resim 6: Değişim gözlenen kromozomlar okla işaretlendi

Resim 7: Kardeş Kromatid Değişim sıklığının olduça yüksek olarak izlendiği metafaz örneği

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma kapsamına Nisan 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran yaşları 17 ile 80 arasında değişmekte olan; 30'u kadın ve 30'u erkek olmak üzere toplam 60 olgu dahil edildi. Hastaların 30'u lökoplaki çalışma grubunu, 15'i oral kanserli kontrol grubunu ve 15'i de sağlıklı kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma 10713 no ile İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yerel Etik Kurulunun 26.03.2007 tarihli, 04 sayılı toplantısında onaylanarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. ORAL LÖKOPLAKİLİ HASTA GRUBU

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahii Anabilim dalı Ağız Diş Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine başvuran, klinik olarak tanımlanabilir diğer beyaz lezyonlarla ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra histopatolojik inceleme ile oral lökoplaki tanısı konmuş oral lökoplaki lezyonu bulunan 30 hasta çalışma grubu kapsamına alınmıştır. (Tablo 3.1)

Oral lökoplaki lezyonuna sahip hastaların çalışma grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Klinik olarak diğer tanımlanabilir beyaz lezyonlardan ayırıcı tanısı yapılmış olması
- Histopatolojik olarak lökoplaki lezyonu ile uyumlu olması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir malignitenin var olmaması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması
- Çalışmada yer aldığı tarihte herhangi bir enfeksiyonun bulunmaması

Tablo 3.1 Oral Lökoplaki Hasta Grubunun demografik görünümü

Hasta Adı	Yaş	Cinsiyet	Ailede Kanser	Öğrenim	Lökoplaki Çeşidi	Displazi	Alkol	Sigara	Lokalizasyon
V. S.	18	E	Yok	Lise	Non homojen	Hafif	Yok	Yok	Dil
M.Y.	59	B	Var	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Yok	Bukkal
B.K	36	B	Yok	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Ağız tabanı
F.S.	58	B	Yok	Lise	Non homojen	Hafif	Yok	Var	Retromolar
M.K.	51	E	Yok	Lise	Non homojen	Yok	Var	Var	Palatinal
C.S.	47	E	Yok	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Yok	Bukkal
H.S.	32	B	Yok	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Var	Bukkal
Z.K.	53	B	Var	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Yok	Dil
N.Ç.	39	B	Yok	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Ağız tabanı
D.Ç.	30	B	Yok	İlkokul	Homojen	Hafif	Yok	Var	Bukkal
Y.D.	43	E	Yok	İlkokul	Non homojen	Hafif	Var	Var	Dudak
F.A.	67	E	Yok	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Palatinal
N.G.	58	E	Var	Lise	Homojen	Yok	Var	Var	Bukkal
M.M.	78	E	Yok	İlkokul	Non homojen	Yok	Yok	Var	Bukkal
H.T.	25	E	Yok	Yükseköğrenim	Non homojen	Hafif	Var	Var	Bukkal
İ.U.	63	E	Yok	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Dudak
A.S.	35	B	Var	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Palatinal
G.L.	38	B	Var	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Var	Bukkal
H.K.	63	B	Yok	İlkokul	Homojen	Yok	Yok	Yok	Dil+ağıztabanı
Y.G.	29	B	Yok	Lise	Non homojen	Hafif	Yok	Yok	Bukkal
Ş.D.	59	B	Var	İlkokul	Non homojen	Yok	Yok	Var	Palatinal
A.B.	43	B	Yok	İlkokul	Non homojen	Yok	Yok	Yok	Bukkal
S.K.	46	B	Yok	İlkokul	Homojen	Yok	Yok	Var	Palatinal
B.G.	56	E	Var	İlkokul	Homojen	Yok	Var	Var	Bukkal
S.Ç.	17	B	Yok	Lise	Homojen	Yok	Yok	Yok	Dil
S.Y.	37	E	Var	Lise	Homojen	Yok	Yok	Var	Bukkal
M.A.	42	E	Yok	Lise	Homojen	Yok	Var	Yok	Bukkal
S.G.	47	E	Var	Yükseköğrenim	Homojen	Yok	Yok	Yok	Bukkal
A.A.	52	E	Var	İlkokul	Non homojen	Hafif	Var	Var	Ağız tabanı
İ.K.	51	E	Yok	İlkokul	Homojen	Yok	Yok	Yok	Ağız tabanı

3.1.2.ORAL KANSERLİ HASTA GRUBU

Oral kanser hasta grubu İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği, İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahii Anabilimdalı Ağız Diş Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğinde histopatolojik olarak oral kavite malignitesi belirlenmiş ve primer oral kanser tanısı konmuş, 15 hasta kontrol grubu kapsamına alınmıştır. (Tablo 3.2)

Oral kanserli hastaların kontrol grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Tipi ve evresi fark etmeksizin primer oral kanser tanısı konmuş olması
- Tedavisinin henüz başlamamış olması
- Tanısı konmuş malignitesinden önce herhangi bir malignite görülmemiş olması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması

Tablo 3.2. Oral Kanser Hasta Grubunun demografik görünümü

Hasta Adı	Yaş	Cinsiyet	Alkol	Sigara	Öğrenim	Ailede Kanser	Lökalizasyon
S.D.	67	E	var	var	İlkokul	yok	Ağız tabanı
M.Ş.	61	E	var	var	Lise	yok	Ağız tabanı
K.E.	74	E	yok	yok	İlkokul	yok	Bukkal mukoza
A.K.	70	B	yok	yok	İlkokul	var	Bukkal mukoza
N.A.	57	B	yok	yok	İlkokul	var	Bukkal mukoza
M.K.	42	E	yok	var	Lise	yok	Bukkal mukoza
A.A.	60	E	yok	yok	Lise	yok	Dil
M.K.	80	B	yok	yok	İlkokul	var	Bukkal mukoza
S.Ö.	52	B	yok	var	Lise	var	Dil
E.P.	63	B	yok	yok	İlkokul	var	Ağız tabanı
A.T.	39	E	yok	yok	Lise	yok	Bukkal mukoza
H.D.	43	E	var	var	İlkokul	yok	Bukkal mukoza
A.P.	68	E	yok	var	İlkokul	yok	Bukkal mukoza
E.K	44	E	yok	yok	İlkokul	yok	Bukkal mukoza
G.U	47	B	yok	var	Lise	var	Dil

3.1.3. SAĞLIKLI BİREYLER GRUBU

Sağlıklı kontrol grubu, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine herhangi bir sebep ile başvuran sağlıklı bireyler arasından kontrol grubu kriterlerimize uyum sağlayan 15 kişiden oluşturulmuştur. (Tablo 3.3)

Sağlıklı bireylerin kontrol grubuna dahil olma kriterleri aşağıdaki gibidir:

- Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmaması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir malignitenin var olmaması
- Çalışmada yer aldığı tarihte herhangi bir enfeksiyonun bulunmaması
- Çalışmada yer aldığı tarih dahil olmak üzere tüm hayatı boyunca herhangi bir sitotoksik ilaç kullanmamış olması

Tablo 3.3 Sağlıklı kontrol grubunun demografik görünümü

Hasta Adı	Yaş	Cinsiyet	Alkol	Sigara	Öğrenim
F.C.	36	B	yok	yok	Yükseköğrenim
M.D.	35	E	var	yok	İlkokul
M.A.	52	B	yok	yok	İlkokul
A.T.	62	B	var	yok	Lise
F.A.	45	B	yok	yok	Lise
M.A.	37	E	var	yok	Lise
G.K	58	B	yok	var	Lise
T.E.	38	E	var	yok	Yükseköğrenim
V.K.	74	E	var	var	İlkokul
B.K	42	B	yok	yok	İlkokul
S.B	42	B	yok	yok	Lise
H.A	63	E	var	var	İlkokul
M.M	41	E	yok	yok	İlkokul
A.Ç.	44	E	yok	yok	İlkokul
C.K	34	B	yok	var	Yükseköğrenim

3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce sözlü olarak araştırma yöntemi anlatılmıştır. Her hastanın "Gönüllü Bilgilendirme Formu"nu (Form 1) okuması istenerek hastaların çalışmaya katılımları için yazılı onay alınmıştır. Çalışma grubuna alınan hastalardan sistemik anamnezleri, varsa kullandıkları ilaçlar, eğitim durumları, tütün ve alkol kullanma alışkanlıkları, akrabalarında kanser hikayesi olup olmadığı, varsa mevcut şikayetleri hakkında bilgi alınmış ve alınan bilgiler "Anamnez Formu"na (Form 2) kaydedilmiştir.

Hastaların tütün kullanma alışkanlıkları kullanıp kullanmamasına ve kullanıyor ise ne kadar süredir kullanmakta olduğuna ve miktarına (adet/gün) daha önce kullanıp bırakmış olmasına göre kaydedilmiştir. Vakalarımız arasında sigarayı bırakmış olgulara rastlanmadığından bu grup çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalar alkol kullanma alışkanlıklarına göre düzenli alkol kullanan veya kullanmayan olarak gruplandırılmıştır. Eğer birey günde 12 g etanol (40ml yüksek konsantrasyonlu alkol, 330 ml bira yada 125 ml şarap) tüketimi gerçekleştiriyorsa kişi düzenli alkol kullanmakta olarak değerlendirilmiştir. Kişi günlük 12 g etanolün altında alkol tüketmekte ise düzenli alkol kullanmayan gruba kaydedilmiştir.

Vakaların eğitim durumları çalışma başlangıcında hiç eğitim görmeyen, ilkokul eğitimi görmüş, lise eğitimi görmüş ve yüksek öğrenim görmüş olmak üzere 4 ayrı grup olarak kaydedilmiştir. Vakalarımız arasında hiç eğitim görmeyen birey bulunmamasından dolayı bu grup çalışmadan çıkarılmıştır.

Oral lökoplaki grubunda, oral lökoplaki lezyonları, oral kavitedeki lokalizasyonları, büyüklükleri, histopatolojisi, klinik tipleri ve evrelerine göre van der Waal ve Schepman'ın ortaya koyduğu evreleme ve sınıflama kriterlerine göre kaydedilmiştir. Aynı hastada birden fazla sayıda lezyon varlığında histopatolojik olarak en ileri derecedeki bulguya sahip lezyon değerlendirmeye alınmıştır.

Oral kanserli hasta grubunda lezyonun ağız bölgesinde birden fazla lokalizasyonu kapsadığı durumlarda hastada primer olarak görülmüş lezyon lokalizasyonu değerlendirmeye katılmıştır.

Tüm gruplarda bulunan vakalardan Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı ve Mikronukleus yöntemi için kan örnekleri, periferik kandan 5 ml sodyum heparinli tüplere alınarak labarotuvarda incelemeler yapılmıştır.

3.3 YÖNTEM

Kardeş Kromatid Değişimi sıklığı analizi ve Mikronikleus yöntemi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Bilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.3.1. KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİM YÖNTEMİ

Solüsyonlar :

- Kültür Medyumu ;

RPMI 1640	100 ml
Fetal Calf Serumu	%15
L-Glutamin	%2
Penisilin-Stereptomisin	%1

- Stok Bromodeoksiuridin (BrdU) Solüsyonu ;

50 ml distile suda 0,025 g BrdU eritilip mikropor filtreden geçirilerek derin dondurucuda saklandı.

- Harvest Solüsyonları ;

Kolşisin	10µg/ml
Hipotonik solüsyon	0,075 mol/l KCL
Fiksatif	3:1 metanol : asetik asit

Harvest :

Kültürün 72. saatinde 0,1 ml colşemid ilave edilerek 20 dk beklendi. 1500 rpm de 5 dk santrifüj edildi. Süpernetant atıldı ve pelletin üzerine 37 ^{0}C'de ısıtılmış KCL eklenip 5 dk bekletildi. Tekrar santrifüj edilip, pellet üzerine damla damla fiksatif eklenip, çalkalandı. Fiksasyon işlemi 2-3 kez tekrar edildi. Bu aşamaları takiben hazırlanan lamlar üzerine yayma işlemi yapıldı. Pasteur fırınında 90^{0}C'de 2 saat yaşlandırıldı ve fluoresan +giemsa işlemine geçildi.

KKD İncelenmesi için Fluoresan + Giemsa Tekniği (FPG) :

Solüsyonlar ;

- PBS ; NaCl 8 g

  KCL 0,2 g

  Na_2HPO_4 0,92 g

  KH_2PO_4 0,2 g / 1 lt distile suda

- Stok Hoechst 33258 solüsyonu ; 10ml PBS'de 0,05 g Hoechst 33258 eritilerek stok solüsyon hazırlandı.

- Hoechst 33258 çalışma solüsyonu ; 99,9 ml PBS'de 0,1 ml stok Bisbenzemid (Hoechst 33258) solüsyonu dilüe edildi.

- 2×SSC solüsyonu ; NaCl 17,5 g

  $Na_3C_6H_5O_7$ 8,82 g / 1 lt distile suda

- Buffer ; 1 tablet buffer (Gurr's buffer) / 1 lt distile suda

- Giemsa boya ; 1:4 Leishman : Buffer

Metod :

Yaşlanmış olan preparatlar 5dk PBS'de tutuldu.

10 dk Hoechst 33258 çalışma solüsyonunda bekletildi.

Çıkarılan preparatlar 3-4 damla Hoechst 33258-PBS konup üzeri 24×50 mm lamelle kapatıldı.

1 saat siyah ışığa (GE Black light F20 T12-BLB) maruz bırakıldı.

Preparatlar distile su ile yıkandı.

60-65^{0}C'deki 2 × SSC'de 1 saat bekletildi.

Leishman çalışma solüsyonunda 3 dk boyandı

Distile suyla yıkanan preparatlar mikroskopta incelendi.

Mikroskop İncelemesi

Kardeş Kromatid Değişimi FPG (Floresan + Giemsa tekniği) ile boyanan preparatlarda, kardeş kromatid değişimi sayıları ve kromozomlara dağılımı Applied İmaging Karyotipleme sistemindeki Olympus BX51 ışık mikroskobunda slaytlar uygun metafazlar seçilerek incelendi. Terminal değişimler bir, interstisyel değişimler iki değişiklik olarak sayıldı. Bir olguda sayılan toplam KKD sayısı incelenen metafaz sayısına bölünerek bir hastanın metafaz başına düşen ortalama KKD sayısı tespit edildi. Hasta ve kontrollerde ortalama 30 metafaz sayıldı ve fotoğraflandı.

3.3.2. MİKRONÜKLEUS YÖNTEMİ

Kültür :

100 ml. RPMI 1640 medyumuna %15 fetal calf serum, %2 L-Glutamin, %1'lik Penisilin-steroptomisin, fitohemaglütinin konularak hazırlanan periferik kan kültüründen 10 cc. alınarak kültür kabına konuldu. Kültüre 6-7 damla periferik kan 37 ^{0}C'lik etüvde kültüre edildi. 48 saatte % 1'lik sitokalasin B eklendi.

Kültüre edilen periferik kan 10 dk 1500 rpm santrifüj edildi. Süpernetant atıldı, geri kalan dip materyalinin üstüne 0,05 Mol/l'lik soğuk KCL solüsyonu eklenerek, 5 dk bekletildi.

Tekrar 10 dk 1500 rpm.'da çevrildi ve süpernetanat atılarak, geriye kalan pellet üzerine 1:3 oranında soğuk asetik asit : metanol ilave edildi.

Dip materyali birkaç damla alınarak lamlara yayıldı ve oda sıcaklığında bir gece yaşlandırıldı.

Giemsa boyası ile boyandı ve 1000 hücre analiz edildi.

Mikroskop İncelemesi

Giemsayla boyanmış preperatlar Applied İmaging Karyotipleme sistemindeki Olympus BX51 ışık mikroskobunda incelendi. Hasar görmemiş, diğer hücrelerle füzyon oluşturmamış binükleotid 1000 hücre sayıldı. Etrafı düzgün ve büyüklüğü ana nukleusun 1/3'ü kadar büyüklükte ve aynı boyanma özellikleri gösteren mikronükleuslar değerlendirildi.

3.3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One way Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi Mc Nemar testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 2007-2008 tarihleri arasında yaşları 17 ile 80 arasında değişmekte olan; 30'u (%50) kadın ve 30'u (%50) erkek olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 49,03±14,30'dur.

Tablo 4.1 : Olguların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		n	%
Öğrenim durumu	İlkokul	26	43,3
	Lise	24	40,0
	Üniversite	10	16,7
Sigara kullanımı	Var	30	50,0
	Yok	30	50,0
Alkol kullanımı	Var	16	26,7
	Yok	44	73,3

Olguların öğrenim durumu bakımından dağılımı incelendiğinde, % 43,3'ü ilkokul, %40'ı lise ve %16,7'si üniversite mezunudur.

Olguların %50'si sigara kullanmakta ve % 50'si kullanmamaktadır.

Alkol kullanımı incelendiğinde olguların %26,7'si alkol kullanmakta ve %73,3'ü kullanmamaktadır.

Tablo 4.2: Oral Lökoplakili ve Oral Kanserli Hastaların Lokalizasyon ve Ailesinde Kanser Hikayesi

		n	%
Lokalizasyon	Ağız tabanı	7	15,6
	Bukkal mukoza	23	51,1
	Dil	7	15,6
	Retromolar	1	2,2
	Palatinal	5	11,1
	Dudak	2	4,4
Ailede Kanser Hikayesi	Var	16	35,6
	Yok	29	64,4

Olguların lokalizasyon dağılımları incelendiğinde, %15,6'sının lezyonu ağız tabanında, %51,1'i bukkal mukozada, %2,2'si retromolar bölgede, %11,1'i palatinal bölgede ve %4,4'ü dudakta bulunmaktadır.

Olguların %35,6'sının yakınlarında kanser öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 4.3 : Oral Lökoplaki Hastalarının Değerlendirilmesi

		n	%
Evreleme	1	13	43,3
	2	14	46,7
	3	3	10,0
Lökoplazi çeşidi	Homojen	20	66,7
	Non homojen	10	33,3
Displazi	Hafif	7	23,3
	Yok	23	76,7

van der Waal'ın 2000'de modifiye etmiş olduğu evreleme sistemine göre lökoplaki olgularının %43,3'ü evre 1, %46,7'si evre 2 ve % 10'u evre 3'tür.

Olguların lökoplaki çeşitlerine bakıldığında, %66,7'sinin homojen ve %33,3'nün non homojen olduğu görülmüştür.

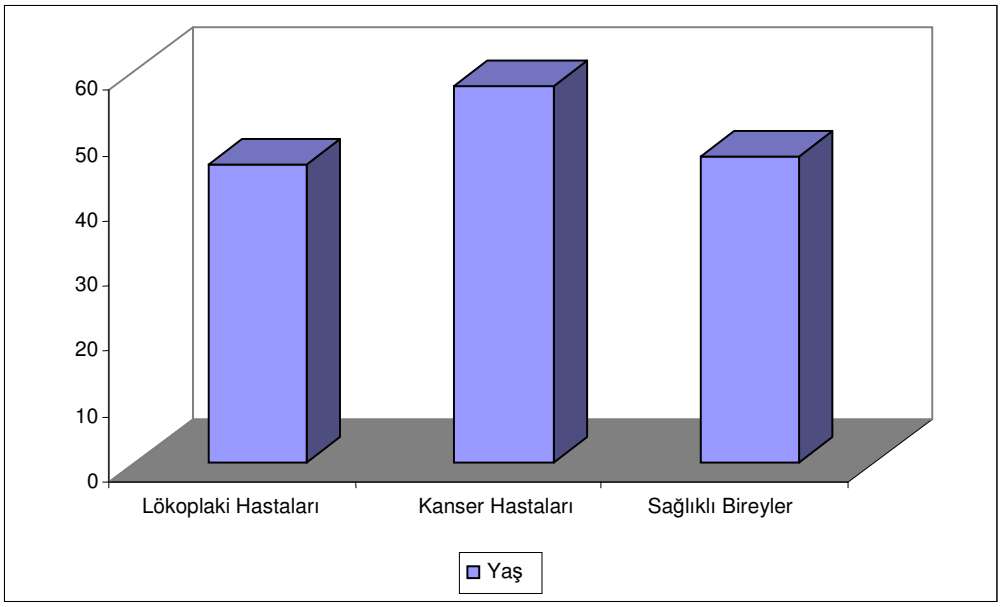
Olguların %23,3'ünde diplazi bulunmakta ve %76,7'sinde diplazi bulunmamaktadır.

Tablo 4.4: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Lökoplaki Hastaları	Kanser Hastaları	Sağlıklı Bireyler	p
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
+Yaş		45,73±14,57	57,80±12,81	46,87±12,16	0,020*
		n (%)	n (%)	n (%)	
++Cinsiyet	Kadın	15 (%50,0)	7 (%46,7)	8 (%53,3)	0,936
	Erkek	15 (%50,0)	8 (%53,3)	7 (%46,7)	
++Eğitim durumu	İlkokul	10 (%33,3)	9 (%60,0)	7 (%46,7)	0,254
	Lise	13 (%43,3)	6 (%40,0)	5 (%33,3)	
	Üniversite	7 (%23,3)	0 (%0,0)	3 (%20,0)	
++Alkol Kullanımı		7 (%23,3)	3 (%20,0)	6 (%40,0)	0,392
++Sigara Kullanımı		19 (%63,3)	7 (%46,7)	4 (%26,7)	0,065

+ Oneway ANOVA Test ++ Ki-kare test ** p<0.01

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Kanser hastalarının yaş ortalamaları, lökoplaki hastalarının yaş ortalamalarından (p:0.018; p<0.05) ve sağlıklı hastaların yaş ortalamalarından (p:0.049; p<0.05) anlamlı düzeyde yüksektir. Lökoplaki hastalarının ve sağlıklı bireylerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.962; p>0.05).



Şekil 4.1: Gruplara Göre Yaş Dağılımı

Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların alkol kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

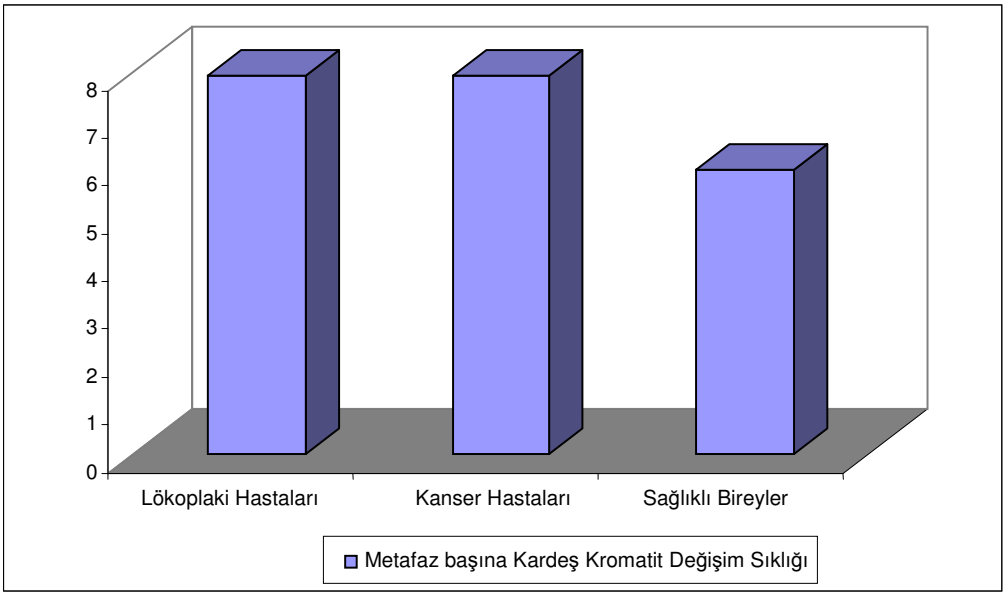
Gruplara göre olguların sigara kullanım oranları arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Sağlıklı grupta sigara kullanım oranının (%26,7); Lökoplaki hastalarının (%63,3) ve Kanser hastalarının (%46,7) sigara kullanım oranlarından daha düşük oluşu dikkat çekicidir.

Tablo 4.5: Gruplara Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirilmesi

	Lökoplaki Hastaları	Kanser Hastaları	Sağlıklı Bireyler	P
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	7,92±2,01	7,93±1,61	5,97±1,18	0,002**
Mikronukleus	38,76±14,25	52,60±17,41	27,07±9,75	0,001**

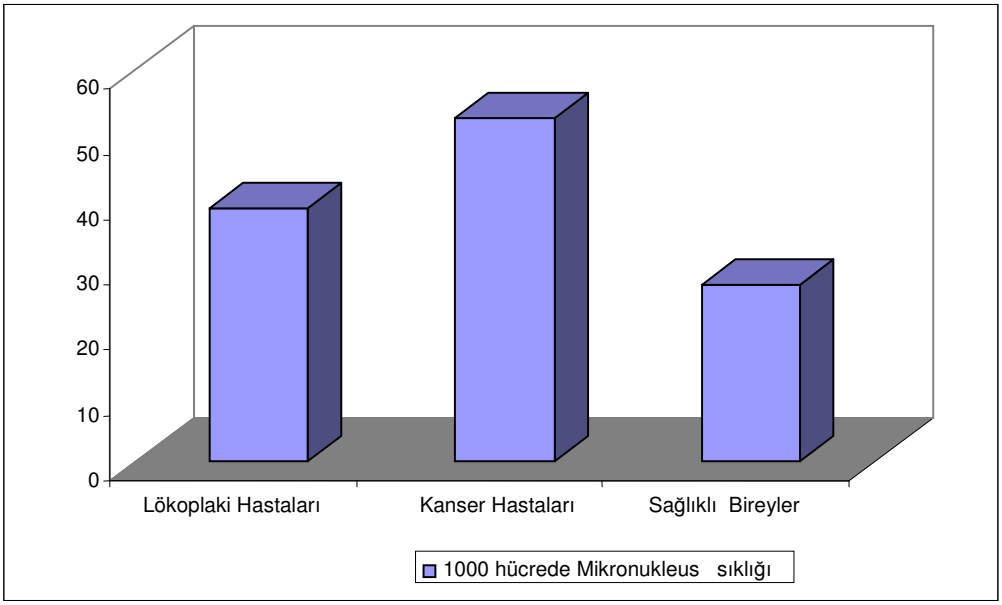
Oneway ANOVA Test kullanıldı ** p<0.01

Gruplara göre olguların kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Sağlıklı hastaların kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları, Lökoplaki hastalarından (p:0.002; p<0.01) ve Kanser hastalarından (p:0.009; p<0.01) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Lökoplaki hastalarının ve Kanser hastalarının kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:1.000; p>0.05).



Şekil 4.2: Gruplara Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı

Gruplara göre olguların mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Sağlıklı bireylerin mikronukleus ortalamaları, lökoplaki hastalarından ($p:0.001$; $p<0.01$) ve kanser hastalarından ($p:0.001$; $p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Lökoplaki hastalarının mikronukleus ortalamaları, kanser hastalarının mikronukleus ortalamalarından ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p:0.009$; $p<0.01$).



Şekil 4.3: Gruplara Göre Mikronukleus Dağılımı

Tablo 4.6: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Yaş ile KKD ve Mikronukleus İlişkisi

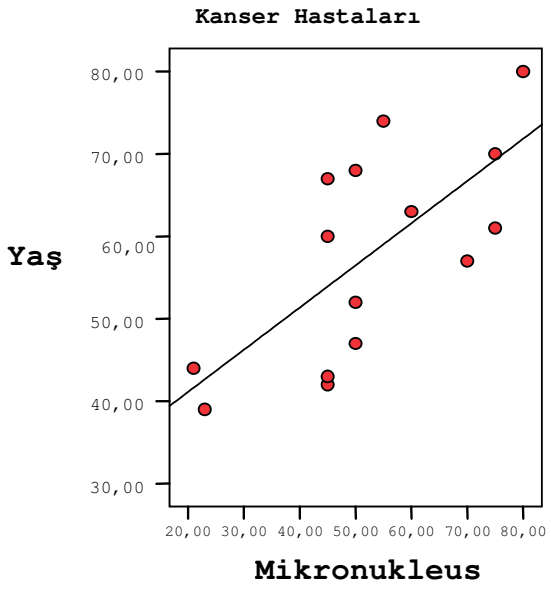
		Yaş	
		R	P
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	0,259	0,168
	Mikronukleus	-0,043	0,820
Kanser Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	-0,098	0,729
	Mikronukleus	0,695	0,004**

Pearson korelasyon testi kullanıldı

** p<0.01

Lökoplaki hastalarında; yaş ile kardeş kromatit değişim sıklığı ve mikronukleus düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Kanser hastalarında; yaş ile kardeş kromatit değişim sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Yaş ile mikronukleus arasında pozitif yönde, %69,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p<0.01).



Şekil 4.4: Kanser Hasta Grubunda Yaş ile Mikronukleus İlişki Grafiği

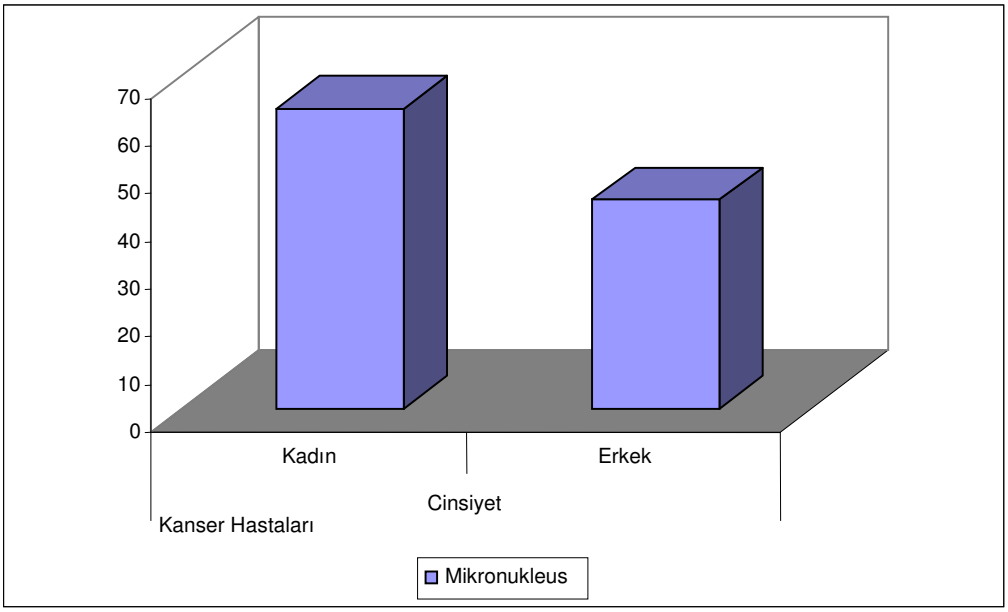
Tablo 4.7: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Cinsiyete Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Cinsiyet		p
		Kadın	Erkek	
		Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	7,65±1,42	8,20±2,49	0,464
	Mikronukleus	41,20±12,22	36,33±16,08	0,359
Kanser Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,40±2,13	7,52±0,94	0,308
	Mikronukleus	62,85±12,19	43,62±16,77	0,026*

Student t Test kullanıldı. * $p<0.05$

Lökoplaki hastalarında; cinsiyete göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Cinsiyete göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kanser hastalarında; cinsiyete göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kadın hastaların mikronukleus ortalamaları, erkek olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



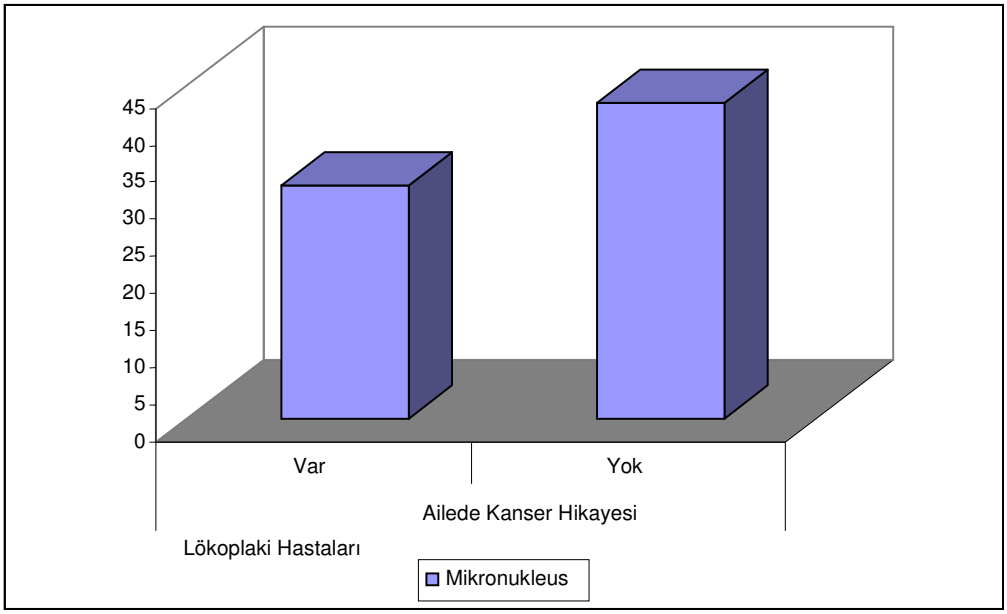
Şekil 4.5: Kanser Hasta Grubunda Cinsiyete Göre Mikronukleus Dağılımı

Tablo 4.8: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Ailede Kanser Hikayesine Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Ailede Kanser Hikayesi		p
		Var	Yok	
		Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,02±2,35	7,88±1,89	0,862
	Mikronukleus	31,30±13,46	42,50±13,42	0,040*
Kanser Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,44±2,33	7,59±0,91	0,432
	Mikronukleus	64,16±12,81	44,88±16,14	0,029*

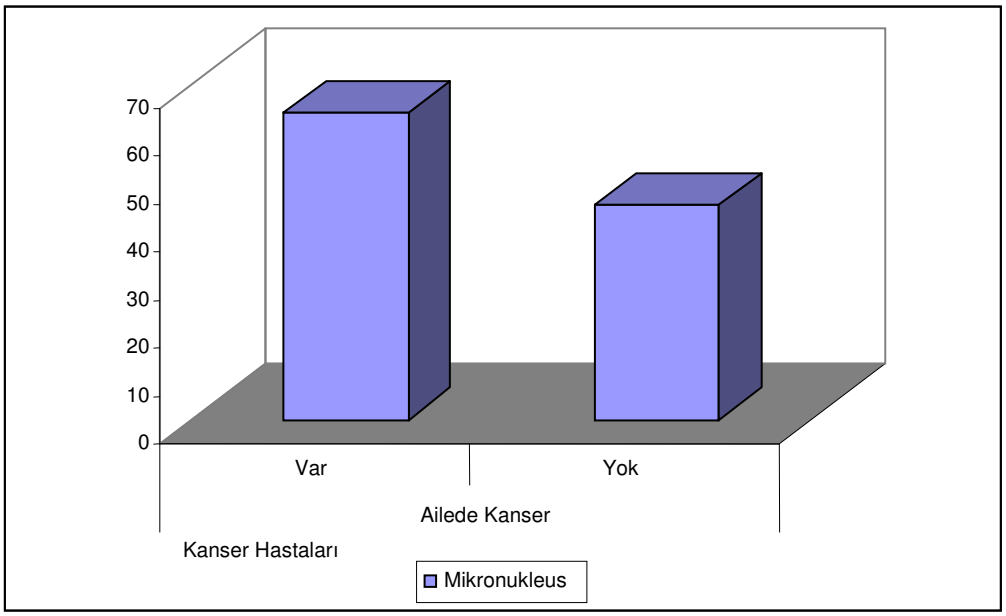
Student t Test kullanıldı. * $p<0.05$

Lökoplaki hastalarında; ailede kanser varlığına göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ailesinde kanser görülen lökoplaki hastalarında hastaların mikronukleus ortalamaları, ailesinde kanser vakası görülemeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.05$).



Şekil 4.6: Lökoplaki Hasta Grubunda Ailede Kanser Hikayesine Göre Mikronukleus Dağılımı

Kanser hastalarında; ailede kanser varlığına göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ailesinde kanser görülen oral kanserli hastaların mikronukleus ortalamaları, ailesinde kanser vakası görülmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



Şekil 4.7: Kanser Hasta Grubunda Ailede Kanser Hikayesine Göre Mikronukleus Dağılımı

Tablo 4.9: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Sigara Kullanımına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Sigara Kullanımı		P
		Var	Yok	
		Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,38±2,23	7,13±1,29	0,063
	Mikronukleus	37,00±12,40	41,81±17,21	0,382
Kanser Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,03±2,14	7,85±1,10	0,838
	Mikronukleus	51,42±10,69	53,62±22,48	0,818

Student t Test kullanıldı.

Lökoplaki hastalarında; sigara kullanan hastaların kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları, sigara kullanmayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sigara kullanımına göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kanser hastalarında; sigara kullanımına göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Sigara kullanımına göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

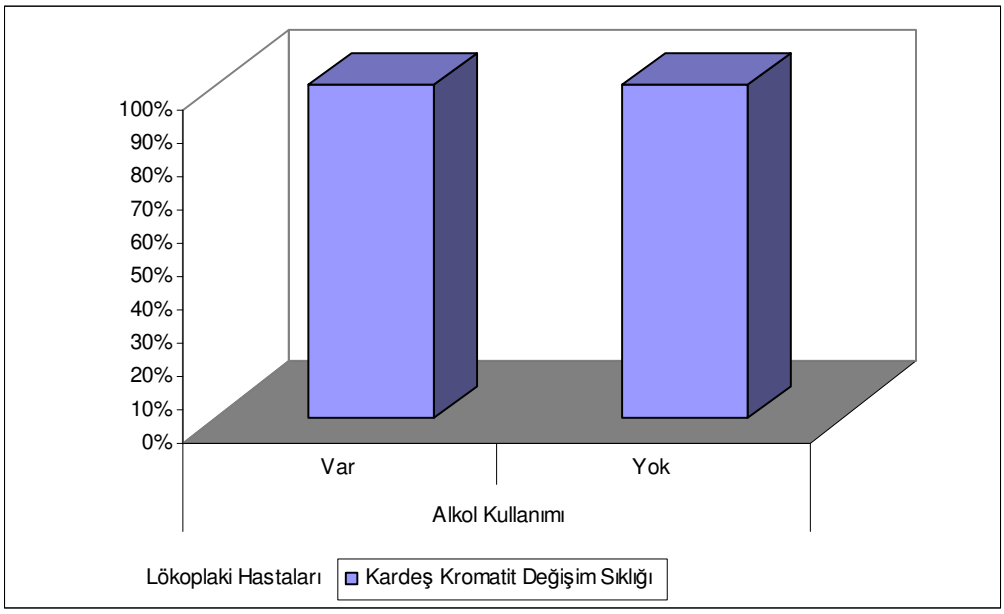
Tablo 4.10: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Alkol Kullanımına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Alkol Kullanımı		P
		Var	Yok	
		Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	+Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	9,55±1,96	7,43±1,79	0,012*
	+Mikronukleus	35,71±15,39	39,69±14,12	0,527
Kanser Hastaları	++Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	6,88±0,81 (6,5)	8,19±1,67 (7,7)	0,219
	++Mikronukleus	55,00±17,32 (45)	52,00±18,14 (50)	0,801

+Student t Test ++ Mann Whitney U Test

* p<0.05

Lökoplaki hastalarında; alkol kullanan hastaların kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları, alkol kullanmayanların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Alkol kullanımına göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4.8: Lökoplaki Hasta Grubunda Alkol Kullanımına Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı

Kanser hastalarında; alkol kullanımına göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Alkol kullanımına göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.11: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Eğitim Düzeyine Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

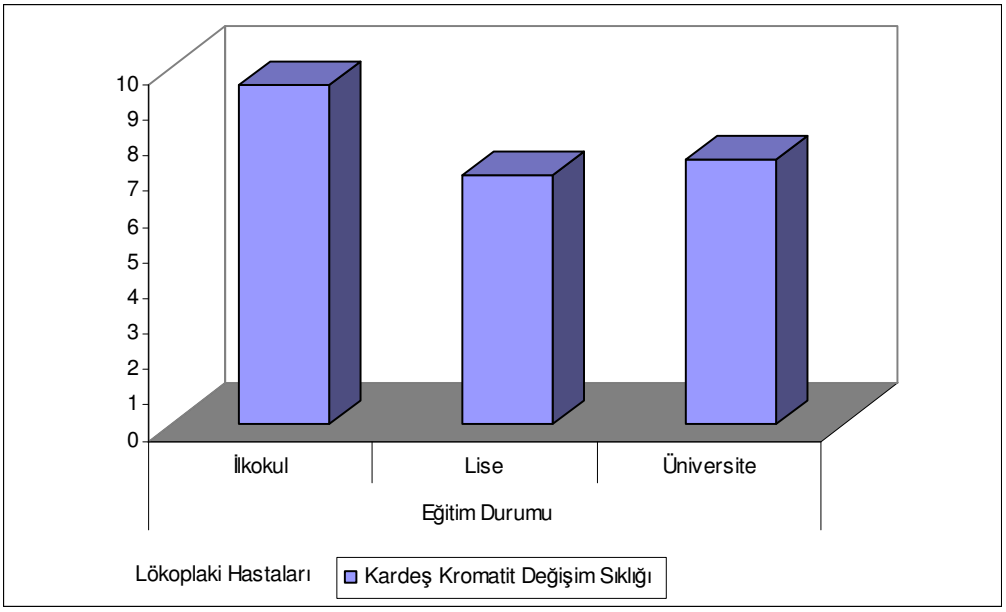
		Eğitim Durumu			p
		İlkokul	Lise	Üniversite	
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	++Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	9,51±2,18	6,97±1,24	7,43±1,72	0,005**
	++Mikronukleus	39,30±17,42	38,07±9,25	39,28±18,80	0,975
Kanser Hastaları	+Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	7,72±1,15	8,25±2,22	-	0,555
	+Mikronukleus	55,66±18,20	48,00±16,61	-	0,424

+Student t Test ++ Oneway ANOVA Test

* p<0.05

Oral lökoplaki hastalarında; eğitim düzeyine göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). İlkokul mezunlarının kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları, lise (p:0.004; p<0.01) ve üniversite (p:0.050; p<0.05) mezunlarının ortalamalarından anlamlı şekilde yüksektir. Lise ve üniversite mezunlarının kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.836; p>0.05).

Eğitim düzeyine göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4.9: Lökoplaki Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre Kardeş Kromatit Sıklığı Dağılımı

Kanser hastalarında; eğitim düzeyine göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Eğitim düzeyine göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.12: Lökoplaki ve Kanser Hasta Gruplarında Lokalizasyona Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Lokalizasyon					p
		Ağız tabanı	Bukkal mukoza	Dil	Palatinal	Dudak	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,31±2,06 (7,97)	8,20±2,49 (7,30)	7,09±1,55 (7,30)	7,48±1,01 (7,33)	7,29±2,17 (7,29)	0,976
	Mikronukleus	46,25±14,93 (45)	34,64±15,37 (30)	42,50±15,54 (37,5)	37,60±12,60 (40)	42,50±10,60 (42,5)	0,601
Kanser Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	7,54±0,93 (7,82)	7,73±1,21 (7,34)	8,93±3,09 (7,30)	-	-	0,910
	Mikronukleus	60,00±15,00 (60)	51,55±21,06 (50)	48,33±2,88 (50)	-	-	0,722

Kruskal Wallis Test kullanıldı

Lökoplaki hastalarında; lokalizasyona göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Lokalizasyona göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kanser hastalarında; lokalizasyona göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Lokalizasyona göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.13: Lökoplaki Hasta Grubunda Displazi Varlığına Göre KKD ve Mikronukleus Değerlendirmesi

		Displazi		p
		Var	Yok	
		Ort±SD	Ort±SD	
Lökoplaki Hastaları	Kardeş Kromatit Değişim Sıklığı	8,84±2,43	7,65±1,84	0,175
	Mikronukleus	43,57±11,80	37,30±14,84	0,317

Student t Test kullanıldı.

Lökoplaki hastalarında; displazi varlığına göre kardeş kromatit değişim sıklığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Displazi varlığına göre mikronukleus ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Oral lökoplaki, oral mukozanın diğer beyaz lezyonlarıyla ilişkilendirilemeyen ve silindiğinde mukozadan uzaklaşmayan beyaz lezyonu olarak kabul edilmektedir (110,151,169).

Oral lökoplakiler oral mukozanın en sık rastlanan prekanseröz lezyonu olarak kabul edilmiştir (98,127,150,169). Oral lökoplakiler diğer oral mukozal lezyonlara oranla daha yüksek malignite riskine sahip olduklarından birçok araştırmacı tarafından etyolojik faktörlerin oral lökoplakilerin üzerine etkileri, demografik bulgular, klinik özellikler, histopatolojik özelllikler ve son yıllarda genetik özelllikler açısından incelenmiştir.

Oral lökoplaki lezyonlarının insidans ve prevelansı çeşitli coğrafyalara, kültürel farklılıklara ve özellikle tütün kullanımı gibi lökoplaki için önemli olan etyolojik faktörlerin kullanımına bağlı olarak farklılık göstermektedir (107,178).

Çoğu araştırmacıya göre oral lökoplaki daha çok 40 yaşın üzerindeki bireylerde görülmektedir ve 50 yaş üzerinde zirve yapmaktadır(20,121,126,128,169).

Lapthanasupkul ve ark. Thai populasyonunda yapmış oldukları çalışmalarında oral lökoplakinin erkek olgularda 4. dekatta, bayan olgularda ise 5. dekatta zirve yaptığını belirtmişlerdir (82).

Dietrich ve ark.(39) Amerikan populasyonunda oral lökoplakinin risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında yaşları 20-86 arasında değişen oral lökoplaki hastalarının ortalama yaşlarını 57,5 olarak belirlemiştir.

İran'da yapılan çalışmada yaşları 23-58 arasında değişen 43 lökoplaki hastasının yaş ortalamaları 37,6 olarak tespit edilmiştir(73).

Schepman ve ark.(147) Hollanda'da hastanede yatan 166 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise oral lökoplaki hastalarının ortalama yaşları 57 olarak belirtilmiştir.

Taiwan da oral lökoplakinin prevelansı ve risk faktörleri üzerine yapılmış olan çalışmada 1046 oral lökoplakili hasta incelenmiş ve hastaların yaş ortalamaları 50 olarak bulunmuştur(86).

Literatürde farklı coğrafya ve farklı kültürel alışkanlıklarda değişen yaş ortalamaları gözlense de oral lökoplakinin en sık görüldüğü yaş grubu 40 yaş üzerindeki bireyler olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda oral lökoplaki hastalarının yaşları 17 ile 78 arasında değişmekte olup çalışma grubunun yaş ortalaması literatüre paralel olarak 45,73±14,57' dir.

Oral lökoplaki ile ilgili yapılmış olan çeşitli çalışmalarda kadın erkek oranı, incelenen topluma, sosyal ve kültürel alışkanlıklara göre değişiklik göstermektedir. Scheifele ve ark. (144) 2003 yılında Amerikan halkının oral lökoplaki prevelansını belirlemek için yaptıkları çalışmada 16128 birey incelemişler ve 68 olguda lökoplaki teşhis etmişlerdir. Bu çalışmada oral lökoplaki olgularında erkeklerin kadınlara oranı 3,14:1 olarak tespit edilmiştir. Yine Amerika' da Bouquot ve ark. (20) tarafından yapılmış çalışmada oral lökoplaki olgularında erkek kadın oranı 2:1 olarak tespit edilmiştir.

Avrupa kıtasına bakıldığında Schepman ve ark.(147) Hollanda'da yaptıkları 166 oral lökoplaki olgusunu inceledikleri çalışmada erkek kadın oranı 1: 1,15 olarak tespit edilmiştir. Salonen ve ark. (133) İsveç populasyonu üzerine yaptıkları çalışmada oral lökoplakinin erkek kadın oranını 5: 1 olarak tespit etmişlerdir.

Japonya'da Nagao ve ark. (106) 2005 yılında yapmış olduğu çalışmada ise oral lökoplaki olgularının erkek kadın oranı 5,84 : 1 olarak tespit edilmiştir.

Hindistan'da Mishra ve ark.(97) yaptıkları 2920 oral lökoplaki olgusunu inceledikleri çalışmada ise erkek kadın oranı 1,17:1 olarak bulunmuştur.

Lee ve ark. Taiwan da 1046 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında erkek:kadın oranı 10,6: 1 olarak belirtilmiştir (86).

Çalışmamızda erkek hastaların (n=15) kadın hastalara (n=15) oranı 1:1 şeklindedir. Bu oran araştırma yapılan populasyonuna göre farklılık göstermekle birlikte konu ile ilgili ülkemizde yüksek populasyonlu araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Oral lökoplakide etyolojik faktörler değerlendirildiğinde tütün kullanımı ana etken olarak düşünülmektedir (11,39,71,89,110,111,128,150). Birçok araştırmaya göre tütün kullanan bireylerde oral lökoplakiye rastlama ihtimali tütün kullanmayan bireylere oranla 5-6 kat fazladır. Literatürde lökoplakinin ana etkeni olarak düşünülen tütün kullanımı ile lökoplaki arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında çok yüksek tütün kullanım oranı görülmektedir. Yüksek tütün kullanımına örnek çalışmalardan biri Silverman ve ark.'nın (155) Hindistan'da yaptıkları çalışmada 6718 oral lökoplaki olgusunun %98,3'ünün tütün kullandığını tespit etmişlerdir. Freitas ve ark. (54) oral lökoplaki teşhisi konmuş 73 hastanın %79'unun tütün kullandığını ve tütün kullanan bireylerin % 78'ini erkeklerin %22'sini bayanların oluşturduğunu belirtmiştir. Hogewind ve van der Waal (68) Hollanda'da yaptıkları çalışmalarında oral lökoplaki olgularının %64'ünün tütün kullanımı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Einhorn (41) 782 oral lökoplaki olgusunu incelemiş ve çalışma grubundaki bireylerin %83'ünün tütün kullandığını bildirmiştir.

Literatürde ülkelere göre değişen tütün alışkanlıkları mevcuttur. Çiğneme ve inhalasyon gibi dumansız tütün kullanımının yaygın olduğu toplumlarda artmış prekanser ve oral kanser oranları bildirilmektedir (45,74,138,174). Genel olarak değerlendirildiğinde oral skuamöz hücreli karsinom hastalarının yarısından fazlasının (45,78), kimi çalışmalara göre de %80-90 kadarının (55,156) yoğun tütün kullanan bireylerden oluştuğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda tütün kullanım oranları göz önüne alındığında oral lökoplaki hastalarının %63,3 'ünün tütün kullandığı belirlenmiştir. Bu oran literatürde özellikle Avrupa'da yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına benzerlik teşkil etmektedir. Hastalarımız arasında sigara haricinde başka bir tür tütün formunu kullanan hastaya rastlanmamıştır. Gerek kanserli hasta grubu gerekse oral lökoplaki grubu, sağlıklı hasta grubu ile kıyaslandığında sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlıya yakın olmakla birlikte gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sağlıklı grubun tütün kullanımı %26,7 iken oral lökoplaki hastalarının % 63,3'ü tütün kullanmaktadır. Oral lökoplaki hasta grubunda tütün kullanan bireylerin 10'u erkek (%52,6) 9'u bayandır (%47,4).

Dietrich ve ark.'ın (39) oral lökoplakinin risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında 15811 birey taramışlar ve teşhis edilen 65 oral lökoplaki hastalarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada günlük 20 adet ve üzerinde sigara kullanan kişiler yoğun içici olarak değerlendirilmiş ve bu kişilerde içmeyen bireylere oranla 2,5-15 kez oral lökoplaki lezyonu görülme olasılığı tespit edilmiştir.

Jaber ve ark. (71) çalışmalarında 630 displazi olgusunu incelemişler ve günlük sigara tüketimi 20 adet ve üzerinde olan kişilerde 1,44-7,11 kez daha fazla epitel displazisi görülme riski saptamışlardır.

Çalışmamızda lökoplaki hastalarında epitel displazi tespit edilmiş 7 bireyin 5'inde (%71,4) günlük 20 adet ve üzerinde sigara kullanımı tespit edilmiştir. Epitel displazi tespit edilmiş ve sigara kullanmayan bireylerin sayısı ise 2 (%28,6) olarak tespit edilmiştir.

Stefani ve ark. (158) 425 oral karsinoma hastasını değerlendirdikleri çalışmada günlük 25 adet ve üzerinde sigara kullanan kişilerde 5,1-12,9 kez daha fazla oral karsinoma görüldüğünü belirtmişlerdir. Vakalar karsinom görülme riski açısından sigarayı bırakma yıllarına göre değerlendirildiğinde, sigara alışkanlığının bırakılmasından 10 yıl sonraki risk oranı, sigara içmeyen olgulara yakın değerlerde tespit edilmiştir.

Bu çalışmaya benzer sonuçlar elde eden Jaber ve ark.'ı (71) 10 yıl önce sigarayı bırakan epitel displazi olgular ile hiç içmeyen olguları kıyaslamış ve gruplar arasında epitel displazi görülme riskinin yakın olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda önceden sigara kullanıp daha sonra bırakan olgu bulunmadığından sigara bırakmış bireyler ile sigara içmeye devam eden bireyler kıyaslanamamıştır.

Sigara haricinde farklı tütün kullanımlarının lökoplaki üzerine etkisi üzerine yapılan araştırmalarda dumansız tütün kullanımının lökoplaki riskini arttırdığı belirlenmiştir(53,71,76). Fisher ve ark. (53) lökoplaki risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada dumansız tütün kullanan bireylerin kullanmayanlara oranla 3,7 kat fazla lökoplaki riski taşıdığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tütün kullanan bireylerin tümü sigara kullanıcısı olmakla birlikte sigara haricinde başka bir tütün formu kullanmamıştır. Literatüre dumansız tütün kullanımı ile ilgili çalışmamızın herhangi bir katkısı bulunmamaktadır.

Schepman ve ark.(147) 166 hastada oral lökoplaki lezyonlarını incelemiş ve malign transformasyon oranının kadın hastalarda erkek hastalara göre daha fazla olduğunu saptamışlardır. Özellikle sigara içmeyen kadın hastaların yüksek risk altında olduğunu bildirmişlerdir. Buna benzer çalışmada Silverman ve ark.'ı (154) ortalama 7,2 yıllık bir süreyle 257 oral lökoplaki lezyonunu malign transformasyon açısından değerlendirmiş, kadınlardaki malign transformasyon oranını (%58) erkeklerden (%42) yüksek olarak tespit etmiştir.

Bir başka çalışmada hiç sigara içmemiş ve düzenli sigara kullanan 52 oral lökoplaki hastası kıyaslanmıştır. Çalışmada sigara içmeyenler arasında kadın hasta oranı %82 olarak belirtilmiştir. Sigara içmeyen grupta displazi tanısı anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksek bulunmuştur (54).

Displazinin malign transformasyon kriteri olarak değerlendirilmesi halinde çalışmamızda displazi görülen bireyler 7 kişidir (%23,3). Displazi görülen 7 bireyin 3 tanesi bayandır. Sigara kullanmayan ve displazi görülen bireylerin 1'i bayan 1'i erkektir. Çalışmamızda sigara içmeyen ve lökoplakisi olan bayan hastalar 6 kişidir. Bu hastalar arasında 1 kişide epitel displazi tespit edilmiştir. Oral lökoplakisi olan erkek hastaların epitel displazisi değerlendirildiğinde 3 hastanın sigara kullandığı 1 hastanın ise sigara kullanmadığı ve epitel displazisi bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda sigara kullanmayan ve epitel displazi tespit edilmiş bireylerin sayısının azlığı herhangi bir genelleme yapmayı olanaksız kılmaktadır.

Tütün kullanımının oral lökoplakinin ana etkeni olarak değerlendirilmesinin bir nedeni de tütün kullanan bireylerin tütün kullanımını kestikten sonra oral lökoplaki lezyonlarında gerileme görülebilmesidir(11,19,83,110,126,127,166).Tütün kullanımının kesilmesi sonucu oral lökoplaki lezyonunun kesinlikle gerileyeceğini söylemek mümkün değildir. Bu konuda Martin ve ark.(92) dumansız tütün kullanımını bıraktıktan 6 hafta sonra oral lökoplaki lezyonlarında klinik olarak belirgin bir iyileşme gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Silverman ve ark. (154) ortalama 7,2 yıllık takip ettikleri hastalarının sigarayı bıraktıktan sonra %44'ünde gerileme tespit etmişlerdir. Silverman ve ark. yaptıkları çalışmanın ilginç yanı ise sigarayı bırakmalarına rağmen

hastaların %12'sinde malign transformasyon gerçekleşmiştir.

Tütün kullanımı her ne kadar oral lökoplakinin en ciddi etyolojik faktörü olarak kabul edilse de tütün kullanmayan bireylerde de oral lökoplaki görülebilmektedir. Birçok araştırmacı tütün kullanmayan bireylerde görülen oral lökoplaki lezyonlarının prognozunun tütün kullanan bireylere oranla daha kötü olduğunu savunmaktadır (19,45,54,110,127).

Çalışmamızda oral lökoplaki hastalarının %63,3'ünün yoğun sigara içici sınıfında değerlendirildiğini göz önüne alırsak, literatüre paralel olarak çalışmamızda tütün kullanımının oral lökoplaki oluşumunda ana etken olduğu varsayımını destekleyebiliriz. Fakat çalışmamızda displazi-sigara ilişkisi değerlendirildiğinde diğer çalışmalara paralellik göstermemesini, displazi olgularımızın sayısal azlığı ve diğer etyolojik faktörlerin etkisi ile ilişkilendirmekteyiz. Sigara kullanımının oral lökoplaki hastaları, oral kanser hastaları ve sağlıklı bireyler arasında değerlendirdiğimizde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen sağlıklı bireylerin (%26,7) oral kanser hastalarından (%46,7) ve lökoplaki hastalarından (%63,3) belirgin derecede az sigara kullanımı dikkat çekmektedir.

Alkol kullanımı, oral lökoplakinin tütün kullanımından sonra değerlendirilen başlıca etyolojik faktörlerindendir. Alkolün bağımsız risk faktörü olarak değerlendirildiği çalışmalar (70,163) mevcut olsa da, kabul edilen genel görüş, alkolün primer etkisinin olmadığı fakat destekleyici etkisi ile riski arttırdığıdır (27,142). Alkolün lökoplaki üzerine etkisi araştırma yapılan topluma, alınan alkolün tipine ve alınan alkol miktarına göre değişmektedir(120) ve tek başına alkol kullanımının lökoplaki oluşumunda bağımsız etyolojik faktör olarak değerlendirilmesi tartışmalıdır (39,71,106,169).

Tütün kullanımı gibi alkol kullanım alışkanlığı da ülke ve toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin alkol kullanma alışkanlığı Müslüman ülkelerde %2'lerin altında bildirilirken (100), İtalya'da yapılan çalışmada sigara içmeyen oral kanser grubunda en yüksek risk alkol kullananlarda bildirilmiştir (51).

Petti ve Scully (120) alkolün lökoplaki ile olan ilişkisini araştırdıkları 187 oral lökoplaki olgusunda alkol kullanımı ile oral lökoplaki arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Özellikle kırmızı şarap içen bireylerde lökoplakinin daha az saptandığını tespit etmişler ve şarabın içinde bulunan polifenol gibi etanol antagonist özellikteki bileşenlerin oral lökoplaki oluşumunu azalttığı görüşünü savunmuşlardır.

Harris ve ark.(64) Londra'da 693 oral mukozal lezyonu olan hastayı çeşitli tip alkol kullanımı ile lezyonların ilişkisi açısından incelemişler ve bira kullanımının diğer sert içki ve şaraba oranla lökoplaki oluşumunda daha yüksek riske sahip olduklarını vurgulamışlardır.

Dietrich ve ark. (39) Amerikan toplumunda yapmış oldukları araştırmalarında alkolün oral lökoplaki açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir.

Fisher ve ark. (53) yine Amerika'da yaptıkları çalışmada 90 adet oral lökoplaki olgusunun risk faktörleri açısından alkol ile istatistiksel ilişki tespit edememişlerdir.

Alkol ile oral lökoplaki arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar dikkate alındığında alkolün lökoplaki üzerinde özellikle tütün kullanımı ile birlikte sinerjist etkisi olduğu kabul edilen genel görüştür. Halen daha tek başına bağımsız bir faktör olarak kabul edilmesine ait fikir birliği bulunmamaktadır (39,71,106,169).

Çalışmamızda 60 olgunun 16'sı (%26,7) düzenli alkol kullanan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızda bireylerin günlük 12 g etanol (40ml yüksek konsantrasyonlu alkol, 330 ml bira yada 125 ml şarap) kullanımı baz alınmıştır. Birey günde 12 g veya üzerinde alkol tüketiyorsa düzenli alkol kullanıcısı olarak kaydedilmiş daha az alkol tüketimi olan bireyler düzenli alkol kullanımı değerlendirilmesine katılmamıştır. Alkol kullanımı lökoplaki hastaları arasında incelendiğinde 30 hastanın 7'sinin (%23,3) alkol kullandığı diğer 23 (%76,7) hastanın alkol kullanmadığı tespit edilmiştir. Displazi görülen 7 olgunun 4'ünde (%42,8) alkol kullanımı tespit edilmiştir. Bu bireylerden 3'ünün hem alkol hem sigara kullanıyor olması dikkat çekicidir. Alkol kullanan hastaların (n=7) %85,7'sinin aynı zamanda tütün kullanan bireyler olması literatürde kabul edilmiş olan lökoplaki oluşumunda alkolün tütün ile sinejist etkisini destekler niteliktedir.

Oral lökoplaki ve oral kanserli hastalar ile ilgili yapılan birçok sosyo-demografik çalışmada araştırıcılar hastaların eğitim düzeylerini değerlendirmişlerdir. Genellikle eğitim düzeyi düşük hastalarda oral lökoplaki gibi prekanseröz lezyonların ve oral karsinomaların görülme oranı daha yüksektir (73,179).

Hashibe ve ark.(65) Hindistan'da yaptıkları çalışmalarında oral prekanseröz lezyonları sosyo-ekonomik statü açısından incelemişler ve 927 lökoplaki olgusunda eğitim düzeyi arttıkça oral lökoplaki riskinin azaldığını belirtmişlerdir. Yapılmış olan bu çalışmada eğitim düzeyinin çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, medikal bakım ve psikolojik faktörler ile ilişkisinin lökoplaki oluşum riskine etki edebileceği belirtilmiştir.

Schiefele ve ark. (144) yaptıkları araştırmalarında 65 oral lökoplaki olgusunda eğitim düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda gruplar arası eğitim düzeyleri kıyaslandığında sağlıklı hasta grubu, lökoplaki hasta gurubu ve oral kanserli hasta grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Lökoplaki grubu eğitim düzeyi açısından değerlendirildiğinde lise mezunu olan grup (%43,3) en yüksek grubu oluşturmakta bu grubu sırasıyla ilkokul mezunu (%33,3) ve üniversite mezunu (%23,3) hastalar izlemektedir. Lökoplaki grubunda epitel displazi görülen hastalar dikkate alındığında bireylerin %42,9'u ilkokul, %42,9'u lise ve %14,2'si üniversite mezunu olarak belirlenmiştir. Oral kanserli hasta grubunda ise literatürü destekleyici nitelikte en yüksek grubu eğitim düzeyi en düşük olan ilkokul mezunları (%60), sonrasında ise lise mezunları (%40) izlemektedir. Oral kanserli hasta grubunda üniversite mezunu bulunmaması eğitim düzeyi ile oral kanser arasında belirgin bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Eğitim durumunun oral lökoplakinin prevelansı ve prognozu ile ilişkisi kişinin sosyoekonomik statüsü ve dolayısıyla beslenme, alkol ve tütün alışkanlıkları, gerekli olduğunda medikal bakım elde edebilmesi ve psikolojik faktörler açısından önemlidir. Fakat incelenen toplumun genel eğitim düzeyi de dikkat edinilmesi gereken bir başka husus olarak ortaya çıkmaktadır.

Oral lökoplakinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde yanak mukozası oral lökoplakinin en sık görülen lokalizasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır(20,97,110,117,126,154,155). Çalışmalarda lokalizasyon ile oral lökoplaki prognozu değerlendirildiğinde ağız tabanı ve dilde lokalize olan lezyonların diğer lezyonlara oranla daha yüksek malignite riski içerdiği belirtilmektedir (19,89,127).

Oral lökoplakinin yüksek risk bölgelerinin araştırıldığı retrospektif çalışmada 3256 oral lökoplaki olgusu değerlendirmeye katılmış ve dilde lokalize olmuş oral lökoplaki lezyonlarında displazi ya da karsinom görülme oranı %24,2 , ağız tabanında lokalize olmuş lezyonlarda ise bu oran %42,9 olarak belirtilmiştir (170).

Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada 236 oral lökoplaki hastası malign transformasyon açısından değerlendirilmiş ve ağız tabanı ile dilde tespit edilen lezyonların diğer lokalize lezyonlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (69).

İspanya'da Haya-Fernandez ve ark.(66) oral lökoplakiden oral karsinomaya dönüşmüş lezyonlu hastalarda yapmış oldukları çalışmalarında en sık %48,1 ile dil, sonrasında ise %22,2 ile ağız tabanı lokalizasyonu belirlemişlerdir.

Jaber ve ark. (72) Batı Avrupa'da epitel displazisi bulunan 630 hastada yaptıkları çalışmada en sık epitel displazi görülen bölgenin %21,1 ile bukkal mukoza bu bölgeyi sırasıyla %18,8 ile ağız tabanı ve %15,3 ile dil izlemektedir. Çalışmada epitel displazinin derecesine göre lokalizasyonlar değerlendirildiğinde ise şiddetli epitel displazi vakalarının %23,3'ünün ağız tabanında lokalize olduğu, %20,2'sinin ise dilde lokalizasyon gösterdiği belirtilmiştir.

Taiwan da 1046 oral lökoplaki hastası üzerinde yapılan çalışmada dil yada ağız tabanında lökoplakisi olan bireylerin bukkal mukozada lökoplakisi olan bireylere oranla 2,72 kat daha yüksek malignite riskine sahip olduğu belirtilmiştir (86).

Çalışmamızda oral lökoplaki olgularının lokalizasyonları değerlendirildiğinde bukkal mukoza (%46,6) ilk sırada yer almaktadır. Bukkal mukozayı sırasıyla palatinal bölge (%16,6), dil (%13,3), ağız tabanı (%13,3), dudak (%6,6) ve retromolar bölge (%3,3) izlemektedir. Çalışmamızda bukkal mukozanın en sık görülen lokalizasyon olarak belirlenmesi literatüre uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda bukkal mukozadan sonra en sık görülen lokalizasyon palatinal bölgedir. Palatinal bölgede lökoplakisi olan hastaların tümünün yoğun sigara kullanan hastalardan oluşuyor olması dikkat çekicidir. Çalışmamızda dilde lokalize olmuş olan lökoplaki olgularının ise hiçbirinin sigara kullanmaması bir başka dikkat çekici saptama olmakla beraber sigara ve tütün alışkanlıklarının lezyonun lokalizasyonu üzerinde büyük etkisi olduğunu düşündürmektedir. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda Schepman ve ark. (146) sigara kullanmayan kişilerde dil lokalizasyonunun istatistiksel olarak anlamlı

şekilde fazla olduğunu saptamışlardır. Freitas ve ark.'nın (54) sigara içmeyen 11 OL olgusunu inceledikleri çalışmalarında Schepman ve ark.'na benzer sonuç elde etmişler ve sigara kullanmayan 7 (%63,6) dil lokalizasyonu tespit ederek sigaranın lökoplaki lokalizasyonu üzerine değişkenliğe neden olabileceğini vurgulamıştır. Çalışmamızda dil lokalizasyonu bulunan tüm bireylerin sigara kullanmaması ve palatinal bölgedeki tüm hastaların yoğun sigara kullandıkları dikkate alınırsa çalışmamız literatüre bu konuda destek vermektedir.

Yapılan çalışmalarda oral kanserin en sık lokalizasyonu dudak olarak görülür Dudak karsinomları tüm oral karsinomaların %30-40'ını oluştururlar (50,136). İntraoral karsinomlar arasında en yüksek sıklık dil karsinomalarıdır (>%50) (110) ve tüm oral karsinomaların %25'ini oluştururlar (136). Ağız tabanı karsinomaları ise tüm oral karsinomaların %20 (136) ve intraoral karsinomaların %35 kadarını oluştururlar (110).

Oral kanserli hastalarımızın lokalizasyonları, lezyonun primer sahası göz önüne alınarak tespit edilmiş olup, ağız içerisinde birden fazla bölgeyi kapsayan lezyonların varlığında primer olarak ortaya çıkmış olan lezyon dikkate alınmıştır. Oral kanserli hastaların %60'ı bukkal mukoza, %20'si ağız tabanı ve %20'sinde de lezyonların dilde lokalizasyon gösterdiği saptanmıştır. Oral kanserli olgu sayımız genelleme yapmak için yeterli olmasa da, bulgularımız oral karsinomaların bildirilen görülme yüzdeleri ile birebir örtüşmemektedir. Olgularımızın primer tümör alanlarının esas olarak sigara içimine bağlı risk artışı görülen bölgelerde yoğunlaştığını söyleyebiliriz. Dil karsinomu hastalarımızın %66'sında ve ağız tabanı karsinomu hastalarımızın da %66'sı yoğun sigara kullanıcısı olarak tespit edilmiş olup bu bulgular öngörümüzü doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda oral lökoplaki hastalarında görülen displazi olguları değerlendirildiğinde lezyonların % 42,8'inin bukkal mukoza ile ilk sırada yer aldığı ve bunu aynı oranlarda bulunan dil (%14,2), retromolar bölge (%14,2), dudak (%14,2) ve ağız tabanı (%14,2) izlemektedir.

Oral lökoplaki lezyonlarında ağız tabanı ve dilin diğer lökoplaki lezyonlarına oranla daha yüksek malign transformasyon riski taşıdığı çoğu araştırmacı tarafından kabul edilen bir görüştür. Bu konu ile ilgili genel düşünce bu bölgenin anatomik yapısı ve konumlarına bağlı olarak karsinojenlere daha çok maruz kalmasına bağlanmıştır (75,180).

Yapılan birçok klinik çalışmada oral lökoplakinin klinik tipleri değerlendirilmiş ve non-homojen tip oral lökoplaki olgularının, homojen tip oral lökoplaki olgularına oranla daha yüksek displazi ve malign transformasyon riski mevcut olduğu belirtilmiştir (28,69,89,110,111,151,154).

Oral lökoplakilerin klinik tiplerinin displazi ve malign transformasyonu ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda 66 non-homojen oral lökoplaki vakasının ortalama 6,8 yıllık takip edildiği bir çalışmada malign transformasyon oranı %20 olarak belirtilmiştir (69). 59 non-homojen olgunun değerlendirmeye katıldığı bir başka çalışmada ise displazi oranı %67,7 olarak bildirilmiş (117), buna benzer bir çalışma Schepman ve ark. (147) tarafından 53 non-homojen oral lökoplaki olgusunun %76,47'sinde histopatolojik inceleme sonucu displazi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada araştırıcılar homojen tip oral lökoplaki olgularını da displazi açısından değerlendirmiş ve 60 homojen lökoplaki hastasının %26'sında histopatolojik inceleme sonucu displazi tespit edilmiştir (147).

Çalışmamızda 30 oral lökoplaki olgusunun %66,6'sı homojen tip, %33,3'ü non-homojen tip olarak belirlenmiştir. Non-homojen lökoplaki tiplerinin %60'ında displazi tespit edilmiş olması ve tüm displazi lezyonlarının %85,7'si non-homojen tip lökoplaki olgularından oluşması literatüre paralellik göstermektedir. Bunun yanısıra homojen tip oral lökoplakiler değerlendirildiğinde tüm homojen oral lökoplaki olgularının %5'inde displazi tespit edilmiştir. Çalışmamızda ve literatürde her ne kadar non-homojen oral lökoplakilerin daha yüksek displazi ve dolayısıyla malign transformasyon riski taşıdıkları belirtimişse de, homojen tip oral lökoplakilerde de displazi ve malign transformasyon görülebileceği unutulmamalıdır.

Oral kanser ve prekanseröz lezyonların aile bireylerinde görülüp görülmemesi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Norveç'te 45 yaş altındaki 127 baş-boyun kanseri olgusunun incelendiği çalışmada hastaların birinci derece akrabalarının (anne, baba, kardeş) kanser ile ilişkileri incelenmiştir. Erkek hastalar ile kadın hastalar ayrı grupta incelenmiş ve kadın hastaların birinci derece akrabalarında %4,3 oranında kansere rastlanırken, erkek hastaların birinci derece akrabalarında bu oran %1 olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda her ne kadar erken yaşlarda görülen oral kanserlerde tütün ve alkol karsinogenezde etkin rol oynuyor olsa da erken yaşta ortaya çıkan kanser olgularında genetik faktörlerin etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (99).

Baş-boyun kanserlerinin biyolojik karakteristiğinin incelendiği bir başka çalışmada 83 baş-boyun kanseri hastasının 9'unun ailesinde yine baş-boyun kanseri tespit edilirken, bu hastalarda sigara içmeyen 18 baş-boyun kanseri hastasının 5'inin ailesinde baş-boyun kanseri tespit edilmiştir (143).

Çalışmamızda, lökoplaki hastalarının ve oral kanserli hastaların ailelerinde kanser hikayesi kayıt altına alınmıştır. Toplam 45 (30 oral lökoplaki, 15 oral kanser) hasta değerlendirmeye alınmış, hastaların %35,6'sının ailelerinde kanser hikayesine rastlandığı görülmüştür. Oral lökoplaki hastalarınının ailelerinde kanser hikayesi incelendiğinde hastaların %33,3'ünün ailelerinde kanser hikayesi bulunmaktadır. Displazi görülen 7 birey incelendiğinde hastaların 1'inin (%14,2) ailesinde kanser hikayesine rastlanmıştır. Oral kanser grubu incelendiğinde ise hastaların %40'ının ailesinde kanser hikayesine rastlanmıştır. Olgu sayımızın azlığı ve hastalarımızın akrabalarındaki tüm kanserler dikkate alınmış olması nedeniyle bu oranlar literatürde izlenen oranlara göre daha yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sonuçlar oral prekanseröz lezyonlarda ve oral kanserlerin etyolojisinde genetiğin rolünü vurgulayıcı niteliktedir.

Son yıllarda kanser ve prekanserler üzerinde yapılan araştırmalarda moleküler epidemiyolojik çalışmalar bireylerin genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır. Genomik instabilitenin karsinogenezis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (137). Çalışmamız bu amaç doğrultusunda oral kavitede en sık görülen prekanseröz lezyon olarak değerlendirilen oral lökoplakinin genomik instabilitesini kardeş kromatit değişim sıklığı ve mikronukleus testleri ile belirlemektir.

Kardeş Kromatid Değişim (KKD) sıklığının araştırılması sofistike bir sitogenetik teknik olup, klastogenesitenin, genotoksisitenin veya genetik instabilitenin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Artmış KKD sıklığı bazı çalışmalarda artmış kanser riskini ifade eden biomarker olarak kabul edilmektedir (62).

Parkes ve arkadaşları, tedavisine henüz başlanmamış farklı kanser hastalarından ve sağlıklı kontrol grubu bireylerinden elde ettikleri lenfositleri, fitohemaglutinin stimulasyonu sonrası farklı zamanlarda ikinci mitozlarını tamamladıktan sonra KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Sağlıklı kontrol grubu bireylerinin lenfositlerinde, özellikle 54. ve 78. saatlerde spontan KKD sıklığı yönünden yüksek oranda değişim miktarları gözlemlerken, kanser hastalarından elde edilen lenfositlerde

zamana bağlı bu değişim miktarının daha az olduğu belirlemişlerdir. Bu durumun nedenini, sağlıklı bireylerde farklı KKD sıklığı özelliği gösteren lenfosit alt gruplarının varlığına, kanser hastalarında ise bu lenfosit alt gruplarının sayıca değişikliğine bağlamışlardır. Her iki grup arasında zamandan bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğunu belirtmişlerdir (118).

Privitera ve arkadaşları, cerrahi operasyon geçirmiş fakat radyoterapi veya kemoterapi görmemiş 36 malign melanoma hastası ile bu hastaların malignite göstermeyen 1. derecede akrabalarını KKD sıklığı yönünden incelemişlerdir. Bu grupları, benzer yaş ve cinsiyet özellik gösteren 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. İncelemeler sonunda, malign melanoma hastaları ile hem akrabaları hem de sağlıklı kontrol grubu bireyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Kanser hastalarının 1. derece akraba grubunda bazı bireylerin istatistiksel anlamlı derecede yüksek KKD sıklığı nedeniyle ailesinde kanser hikayesi bulunan bireyler için KKD sıklığının malignite gelişimi açısından yüksek prognostik değerinin bulunduğunu belirtmişlerdir (124).

Ghidoni ve arkadaşları, aile bireyleri içinde malign melanoma hastası veya prekanseröz lezyonu bulunan üç aile ve yakın akrabaları ile sağlıklı kontrol grubu bireylerini (n=20) KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucunda, bazı ailelerde henüz malignite gelişmemiş bireylerde melanoma hastalarının değerlerine benzer yüksek KKD sıklığına rastlamışlar, bu durumun bu bireyler için kanser gelişimi açısından risk anlamına gelebileceğini bildirmişler, fakat bu hipotezin desteklenmesi için tüm aile bireylerinin klinik statülerinin uzun yıllar boyu takibinin gerektiğini vurgulamışlardır (56).

Roy ve arkadaşları, histopatolojik olarak meme kanseri olduğu kanıtlanmış aynı zamanda ailesinde 2. veya 3. derece akrabalarının herhangi birinde meme kanseri hikayesi bulunan 11 hastayı (1. grup), ailesinde veya 2. derece akrabalarında meme kanseri hikayesi bulunan 36 sağlıklı bireyi (2. grup) ve aile veya akrabalarının hiçbirinde meme kanseri hikayesi bulunmayan 22 sağlıklı bireyi (3. grup) birbirleriyle KKD sıklığı ve kromozomal aberasyon yönünden karşılaştırmışlardır. İncelemeler sonunda, KKD sıklığı yönünden 1. ve 2. grup arasında, 1. ve 3. grup arasında ve 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılıklar bulunmuştur. Buna göre KKD sıklığı açısından 1. grup 2.gruptan, 2. grupta 3. gruptan daha yüksek ortalama

KKD sıklığına sahip olduğu belirtilmiştir. Ailesinde meme kanseri olan sağlıklı bireylerden meme kanseri grubu ortalama KKD sıklığından yüksek KKD sıklığı bulunanların, meme kanseri gelişimi yönünden daha yakın takip edilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (132).

Cefle ve ark. 20 meme kanseri hastasının ve bu hastaların 20 adet birinci derecedeki akrabalarının ortalama KKD sıklığını sağlıklı 20 bireylerin ortalama KKD sıklıklarıyla kıyaslamışlardır. Yapılan çalışmada meme kanseri hastalarının (7,17±1,81) ve birinci derecedeki akrabaların (6,44±0,98) ortalama KKD değerleri sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Meme kanseri hastalarının ortalama KKD değerleri ile birinci derecedeki akrabaların ortalama KKD değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Araşatırmada birinci derecedeki akrabaların genomik instabilite sonucu şüphe uyandıran durumlarında hastaların uzun süreli takiplerinin gerekliliği vurgulanmıştır (29).

Yapılan başka bir çalışmada, tanısı konmuş fakat henüz tedavi edilmemiş 24 prostat kanserli hasta, yaşları 35 ile 60 arasında değişen sağlıklı 40 birey, atipik metafaz frekansı, kromozomal sapma ve KKD sıklığı yönünden değerlendirilmiştir. Dhillon ve arkadaşlarının bu çalışmalarında kanser hastalarının ortalama KKD sıklığını her bir metafaz için 9,24± 0,24 ve her bir kromozom için 0,203 bulmuşlardır. Kontrol grubu için ortalama KKD sıklığını her bir metafaz için 5,94± 0,24 ve her bir kromozom için 0,24 olarak bildirmişlerdir ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark bulunduğunu, bu durumun prostat kanserinin teşhisinde önemli bir yarar sağlayacağını bildirmişlerdir (38).

Desai ve ark. oral prekanseröz lezyonu bulunan toplam 33 hastayı (20'si oral submüköz fibrozis, 6'sı oral lökoplaki, 7'si oral liken planus) sitogenetik hasar açısından MN ve KKD sıklığı yönünden değerlendirmişlerdir. KKD sıklığı değerlendirmesi hastaların periferik kanlarındaki lenfositleri üzerinde yapılmıştır. Araştırıcılar, çalışma ve kontrol gruplarını KKD sıklığı yönünden incelediğinde, çalışma grubunun kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmada oral submüköz fibrozis, oral lökoplaki ve oral liken planus lezyonlarının KKD değerleri açısından anlamlı herhangi bir farkları bulunmamıştır(37).

Norppa ve ark.'ı Avrupa'da çok merkezli olarak kromozomal aberasyonun ve KKD'nin kanserde biomarker olma ihtimali üzerinde yaptıkları çalışmalarında 22.000 denek değerlendirmişlerdir. Çalışma Finlandiya, İsveç, Norveç, İtalya, Çek Cumhuriyeti, Fransa, Danimarka, Macaristan, Litvanya, Polonya ve Hırvatistan'daki araştıma merkezlerinde gerçekleşmiş ve çalışma sonucunda kromozom aberasyonunun kanser risk biomarkerı olarak değerlendirilebilineceği fakat KKD'nin kanser risk biomarkerı olarak değerlendirilmemesi gerekliliği vurgulanmıştır. KKD çalışmalarında laboratuar ve mikroskop altında birçok varyasyon ile değerlendirilmesinin KKD skorlarını etkilemesi araştırıcıları bu sonuca ulaştırmaktadır. Araştırmada her ne kadar KKD'nin kanser risk biomarkerı olarak değerlendirilmemesi vurgulansa da araştırıcılar KKD'nin genotoksik etkilerin araştırılmasında kullanılabileceğini vurgulamışlardır (112).

Murthy ve ark. tedavi edilmemiş 81 oral kanserli hastayı KKD sıklığı açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış oldukları çalışmalarında oral kanserli hastaların ortalama KKD değerleri 10,80±1,38, sağlıklı bireylerin ortalama KKD değerleri ise 4,15±1,15 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada hem alkol hem de sigara kullanan bireylerin ortalama KKD değerleri 13,43±2,16 olarak belirtilmiştir. Sigara kullanımına ilişkin yapılan kıyaslamada sigara kullanan bireylerin ortalama KKD değerleri sigara kullanmayan bireylere oranla daha yüksek bulunmuş ve buna ek olarak günlük sigara miktarı göz önüne alındığında günde 10 sigaradan fazla kullanan bireylerin ortalama KKD değerleri günde 10 sigaradan az kullanan bireylere oranla daha yüksek tespit edilmiştir. En az 10 senedir sigara içen bireylerin ortalama KKD değerleri, 10 seneden daha az zamandır sigara kullanan bireylere oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada kanserin klinik evresindeki artışın orantılı olarak KKD değerlerini de arttırdığı belirtilmektedir (105).

Popp ve ark. yaptıkları çalışmalarında tedavi edilmemiş 24 oral kanserli hastada KKD değerlerinin alkol ile olan ilişkisini incelemişlerdir. Araştırıcılar yaş, cinsiyet ve sigara kullanımını standardize ettikleri çalışmalarında alkol kullanımının KKD değerlerinde artışa neden olduğunu belirtmişlerdir ve alkolün ko-karsinojen etkisini vurgulamışlardır (123).

Ankathil ve ark. 25 oral kanserli hastanın KKD değerlerini inceledikleri araştırmalarında oral kanserli grubun ortalama KKD değerlerini 8,31, sağlıklı bireylerin ortalama KKD değerlerini ise 6,60 olarak belirtmişlerdir. Çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen 7 oral kanser hastasının operasyondan sonra yapılan kontrollerinde 6'sının ortalama KKD değerlerinin sağlıklı bireylerle aynı seviyeye gerilediği belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda ortalama KKD değerleri sırasıyla lökoplakili hasta grubunda 7,92 ±2,01, kanserli hasta grubunda 7,93±1,61, sağlıklı bireylerde ise 5,97±1,18 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında oral kanserli ve oral lökoplakili hastaların ortalama KKD değerleri, sağlıklı bireylerin ortalamalarından istatistiksel olarak yüksek bulunmaktadır. Bu sonuç konu ile ilgili literatürde yapılmış olan benzer çalışmalara parellellik göstermekle birlikte oral kanser hastaları ile oral lökoplaki hastalarının yakın KKD ortalamaları dikkat çekicidir. KKD değerleri göz önüne alındığında, genomik instabilite açısından çalışma grubundaki oral kanserli ve oral lökoplakili hastaların ortalama değerleri kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin ortalama değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Ghosh ve ark. oral lökoplakili 59 hastada KKD sıklığını inceledikleri çalışmalarında ortalama KKD değerlerini oral lökoplakili hastalarda 8,61±1,89 olarak, sağlıklı kontrol grubunda ise ortalama KKD değerlerini 5,58±1,26 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada oral lökoplakili hastaların tütün kullanımı ayrıca incelenmiş ve sadece tütün çiğneyen hastalarda ortalama KKD değer 7,95±1,63, sigara içen bireylerde 8,17±1,66, hem tütün çiğneyen hem de sigara kullanan bireylerde ise bu oran 9,23 ±2,14 olarak bildirilmiştir (58).

Ortalama KKD değerlerinin sigara kullanımı sonucu arttığı literatürde benimsenmiş olan genel bir görüştür. Çalışmamızda bu konu ile ilgili literatüre destek verici nitelikte olup lökoplaki hastalarımızda ortalama KKD değerleri sigara içenlerde 8,38±2,23, sigara kullanmayanlarda ise 7,13±1,29 olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzdaki hastalarda sigara harici herhangi bir tütün kullanımı tespit edilmediğinden, sigara haricindeki diğer tütün formlarının KKD sıklığı üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda alkolün KKD üzerine etkisi incelendiğinde oral lökoplaki hastalarında düzenli alkol kullanan bireylerde ortalama KKD değeri 9,55±1,96, alkol kullanmayan bireylerde ise 7,43±1,79 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu sonuçlar literatüre destek verse de alkol kullanan hastalarımızın %71,4 'ünün aynı zamanda sigara da kullanıyor olması alkolün tek başına KKD üzerine etkisini çalışmamızda tartışmalı kılmaktadır. Kanser hastaları gözönüne alındığında hastaların ortalama KKD değerleri ile alkol kullanımının etkisi arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte çalışmamızda alkolün KKD üzerine olan etkisini belirlemek için sigara kullanımının standardize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda oral lökoplaki hasta grubu ve kanserli hasta grubunun yaşları açısından KKD değerleri incelendiğinde herhangi istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Her ne kadar literatürde yapılmış olan çalışmalarda yaş ile KKD arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilse de hem lökoplaki grubunun hemde kanserli hasta grubunun belirli yaş aralığındaki hastalardan oluşması çalışmamızda yaş ile KKD arasında herhangi bir ilişki bulunamamasını açıklar niteliktedir.

Çalışmamızda cinsiyet açısından ortalama KKD değerleri incelendiğinde hem oral lökoplaki hasta grubunda hem de orall kanserli hasta grubunda herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Lökoplaki grubunda ortalama KKD değerleri erkek hastalarda 8,20±2,49 bayan hastalarda ise 7,65±1,42 olarak bulunmuştur. Sayısal olarak birbirine yakın olan bu parametreler sonucu hastaların benzer çevresel faktörlere maruz kaldığı ve yakın sigara kullanım oranları (%30 bayan hasta, %33.3 erkek hasta) düşünülürse KKD ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki olmadığı tespiti ağırlık kazanmaktadır.

Çalışmamızda lökoplaki hastalarının eğitim düzeyi ile ortalama KKD değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde ilkokul mezunlarının, lise ve üniversite mezunlarına oranla istatistiksel anlamlı derecede yüksek KKD seviyesine sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre KKD değerlerini sadece eğitim düzeyi ile ilişkilendirmek yanlış olabilir. Hastalarımızın sayısal azlığı ve KKD değerlerini etkileyebilecek diğer etkenlerin (sigara, alkol, yaş) değişkenliği sonuçlara yansımaktadır. Sigara, alkol ve yaşı standardize edilmiş lökoplaki hastaları üzerinde eğitim düzeyi araştırmaları konu hakkında daha detaylı bilgi verecektir.

Çalışmamızda oral lökoplaki lezyonlarının lokalizasyonları ile ortalama KKD değerleri arasında incelemelerde bulunulmuş fakat lokalizasyonla KKD değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Hastaların KKD değerleri lökoplaki lezyonlarının lokalizasyonlarına göre sırasıyla ağız tabanınında 8,31±2,06, bukkal mukozada 8,2±2,49, dilde 7,09±1,55, palatinal mukozada 7,48±1,01 ve dudakta 7,29±2,17 olarak belirlenmiştir.

Oral lökoplaki hastaları displazi gösterip göstermemelerine göre KKD açısından incelendiklerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bukvic ve ark. cinsiyet, yaş ve sigara kullanımının mikronukleus ve KKD üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, mikronukleus oranının yaş arttıkça istatistiksel olarak anlamlı arttığını (özellikle bayanlarda daha fazla), sigara kullanımının mikronukleus üzerinde fark yaratmadığını belirtmişlerdir. KKD'de ise sigara kullanımının ortalama KKD değerleri üzerinde belirgin artışa neden olduğu fakat yaş ile bağlantılı olmadığı belirtilmektedir (24).

Mikronukleus ve KKD'nin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada hem mikronukleusun hem de KKD'nin yaş ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bolognesi ve ark.(17) yapmış oldukları çalışmada 1-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 ve 70 üzeri olmak üzere 7 farklı grupta incelemeler yapılmış ve mikronukleus oranının en yüksek 50-59 aralığında artış gösterdiği ve ilerleyen yaş gruplarında da artmış mikronuklues seviyesi belirtilmiştir. KKD'de ise 40-49 yaş grubu aralığında artış gözlenmiş ve ilerleyen yıllarda 70 ve üzeri yaş grubunda artmış KKD oranı belirlenmiştir.

Barale ve ark. İtalyan populasyonunda KKD ve mikronukleus ile yaş, cinsiyet ve yaşam şeklinin ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında KKD'nin günlük içilen sigara miktarına bağlı artış gösterdiği ve sigarayı bırakmış bireylerin KKD oranlarının 8 yıl sonra içmeyen bireylerle benzer seviyelere gelebileceğini vurgulamışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında sigara kullanımı ile mikronukleus arasında herhangi bir ilişkiye rastlamamışlardır. Yaş ile ilgili olarak mikronukleus özellikle 40 yaş üzerinde olan bayanlarda istatistiksel olarak anlamlı dercede artmış bulunmuştur (12).

Wojda ve ark. 127 bireyin lenfositlerinde MN düzeylerini yaş ve cinsiyet ile ilgili olarak araştırdıkları çalışmalarında MN değerlerinin yaş ile artış gösterdiğini belirlemişlerdir. Çalışmada özellikle genç bayan hastalarda genç erkeklere oranla daha yüksek MN seviyeleri tespit edilmiştir. Çalışmada 60 yaş altı bireylerde bayan hastaların MN değerlerinin, erkek hastaların MN değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiş, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise her iki cinstede benzer veriler tespit edilmiştir. Her yaş grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise 60-68 yaş grubu diğer gruplardan daha yüksek MN değerlerine sahip bulunmuştur (176).

Suhas ve ark. Hindistan'da yaygın bir tütün formu olan bedi kullanıcıları üzerinde yaptıkları çalışmada 25 bedi kullanıcısı ile 25 sağlıklı bireyi eksfoliyatif oral epitel hücrelerde mikronükleus değerlerine göre değerlendirmişlerdir. Çalışmada hastaların dil, bukkal mukoza ve palatinal mukozalarından süründü örnekleri alınmıştır. Çalışma sonucuna göre bedi kullanan ve kullanmayan iki grup arasında bukkal mukoza ve palatinal mukozada istatistiksel anlamlı fark bulunmasına rağmen dil yüzeyinden alınan süründü sonuçlarında herhangi bir fark bulunmamıştır. Araştırıcılar bedi kullanıcılarında, palatinal ve bukkal mukozada yüksek mikronükleus değerlerini, oral epitelde bedinin meydana getirdiği karsinojenik ajanlarla ilişkilendirmiştir (161).

Buajeeb ve ark. 22 oral liken planuslu hastanın eksfoliyatif oral epitelde mikronukleus değerlerini sağlıklı bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında OLP'li hastaların mikronukleus değerleri lezyondan alınan süründülerde 3,79 olarak tespit edilmiş, sağlıklı mukoza ve sağlıklı bireylerde ise bu değer 0,37 olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucunda araştırıcılar malign transformasyon açısından yüksek risk grubunda değerlendirilen OLP'li hastaların non-invasiv bir yöntem olan mikronukleus yöntemi ile takibinin erken teşhis için yararlı olabileceğini savunmuşlardır (23).

Ribeiro ve ark. genomik instabilite ile oral kanser arasındaki ilişkiyi incelemek için yapmış oldukları hayvan araştırmasında, sıçanların kanlarında MN seviyelerine bakmışlardır. Bu çalışmada sıçanlara dil karsinogenezisine neden olan 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) düzenli olarak verilmiştir. Hayvanların 4, 12, 20. haftalardaki genomik instabilitesi tespit edilmiştir. Alınan sonuçlara göre her 3 değerlendirme zamanında da MN düzeyleri sağlıklı sıçanlara oranla yüksek bulunmuştur. Yazarlar özellikle 4. haftada epitelde herhangi bir histopatolojik değişim görülmemesine rağmen yüksek MN değerlerinin görülmesini prekanseröz lezyonlarda MN değerlerinin malignite

belirleyicisi olarak kabul görebileceğini işaret etmektedir. Ayrıca çalışma sonunda genomik instabilitenin oral kanser riski taşıyan bireylerde malignitenin erken belirleyicisi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (129).

Yildirim ve ark. tedavi edilmemiş kanser hastalarının (akciğer, mide, kolon kanseri) hem periferik kanlarındaki lenfositlerinde hem de eksfoliyatif bukkal mukozalarında MN seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında kanserli hastaların sağlıklı bireylere oranla daha yüksek MN düzeylerine sahip olduklarını belirlemişlerdir. Çalışmada ayrıca sigara ve cinsiyetin MN değerleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda yazarlar kanserin artmış kromozomal hasar ile ilişkili olduğunu, MN testininde sitogenetik çalışmalarda rütin kullanılması gereken bir test olması gerektiğini vurgulamışlardır (177).

Akciğer kanseri ile MN değerlerinin ilişkisinin incelendiği çalışmada Cheng ve ark. 55 sağlıklı kontrol hastasıyla 42 tane akciğer kanseri hastasını karşılaştırmışlardır. Değerlendirme sonucunda kanser hastalarının periferik kanlarındaki lenfositlerinde MN değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmada ayrıca bayan hastaların MN değerleri erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (30).

Saran ve ark. 443 hastada yaptıkları çalışmalarında oral kanserle MN testi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada 443 bireyin 138'ini tedavi edilmemiş prekanseröz lezyonu bulunan hastalar, 129'unu tedavi edilmemiş oral kanserli hastalar ve geri kalan 176'sını ise sağlıklı kontrol grubu bireyleri oluşturmuştur. MN testi hastaların eksfoliyatif bukkal epitelyal hücrelerinden gerçekleştirilmiştir. Hastaların sonuçları değerlendirildiğinde bukkal epitelyal hücrelerdeki mikronukleus değerleri sırasıyla kanser hastalarında 48±3,3 , prekanserli hastalarda 31±2,4 , kontrol hastalarında ise 16±1,8 olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı grubun MN değerleri prekanserli gruba, prekanserli grubunda değerleri sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (137).

Ramirez ve Saldanha oral karsinomalı ve alkolik olan 30 hastanın MN değerlerini araştırmış ve araştırmalarında hastaların eksfoliyatif bukkal hücrelerinden MN değerleri saptanmıştır. Çalışmada her bireyden 3 ayrı lokalizasyondan sürüntü yapılmış olup bu bölgeler (A) lezyonun karşısından, (B) lezyon çevresinden ve (C) üst dişlerin labial dişetleridir. 30 sağlıklı kontrol grubundan da sürüntü yapılacak bölgeler kanserli hastalarla aynı bölgelerden tercih edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kanserli hastaların karsinogenetik proseste bulunmalarından dolayı kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek MN değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Bunun yanısıra sürüntü yapılan bölgeler kontrol grubu bölgeleri ile kıyaslandığında B grubunun 7 kat, A grubunun 3 kat C grubunun ise 2 kat daha yüksek MN değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir (125).

Bonassi ve ark. HUMN (HUman MicroNucleus international collaborative project) projesi kapsamında yapmış oldukları çalışmalarında 10 ayrı ülkede 20 ayrı laboratuarda 1980 ile 2002 yılları arasında 6718 bireyin periferik kanlarındaki lenfositlerinde MN değerlerini ve MN'nin olası kanser teşhisindeki rolünü araştırmışlardır. Araştırmaya 15 yaş üstü bireyler dahil edilmiş ve bireylerin MN testini yaptırdıklarında herhangi bir kanseri olmamasına dikkat edilmiştir. Bireylerin ortalama takip süresi 8 yıl olarak belirlenmiş ve takip süresi sonunda 219 bireyde kanser teşhis edilmiştir. MN değerleri incelendiğinde periferik kandaki lenfositlerdeki MN testinin kanser riskini belirleyici bir biomarker olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Yazarlar çalışmanın geniş sayılardaki bireylerde, kanser teşhisinin zamanı ile bağımsız olarak ve farklı ülkelerde gerçekleşmesinden dolayı sonuçların diğer yapılmış olan çalışmalara oranla daha güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (18).

Çalışmamızda ortalama MN değerleri sırasıyla lökoplakili hasta grubunda 38,76 ±14,25, kanserli hasta grubunda 52,60±17,41 , sağlıklı bireylerde ise 27,07 ±9,75 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası MN değerleri karşılaştırıldığında ise sağlıklı hasta grubu MN değerleri ile diğer iki grubun (oral kanserli ve oral lökoplakili hasta grup) MN değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda lökoplaki hasta grubunun MN değerlerinin de kanser hasta grubunun değerlerinden anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda yaş ile MN değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde lökoplaki grubunda bu ilişki anlamlı bir sonuç vermezken kanserli grupta MN ile yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde de birçok araştırıcının MN değerlerinin özellikle 40 yaş üzerindeki bireylerde artış gösterdiği benimsenmiş bir düşüncedir. Çalışmamızda kanserli grubun MN değerleri bu yaklaşımı desteklerken, lökoplakili hasta grubumuzun MN değerlerinde yaş ile anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Çalışmamızda MN ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde lökoplaki grubunda MN ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kanserli hasta grubunun MN ve cinsiyet arasındaki ilişki irdelendiğinde ise literatürde hakim olan genel görüşü destekler nitelikte bayan hastaların MN değerleri erkek hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Yapılmış olan birçok çalışma sonucunda MN ortalama değerleri ile sigara arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır(12,17,24,176). Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda bu sonucu destekler nitelikte olup hem kanserli grubun ortalama MN değerleri hem de lökoplaki grubunun ortalama MN değerlerinin sigara ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda MN değerleri ile lezyonların oral kavitedeki lökalizasyonları irdelendiğinde hem kanserli grupta hem de lökoplakili grupta anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Suhas ve ark. (161) çalışmalarında tütün kullanımına göre lezyon lökalizasyonlarını eksfoliyatif hücrelerdeki MN değerlerine göre incelemiş olduklarından palatinal mukoza ve bukkal mukozanın oral kavitede daha yüksek MN değerlerine sahip bölgeler olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda MN ölçümü eksfoliyatif hücrelerden yapılmamış, periferik kandaki lenfositlerden MN değerleri saptandığı için lokalizasyon açısından anlamlı fark bulunmaması tarafımızdan beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir.

Oral lökoplaki etyolojisi tam olarak açıklanmamasına rağmen tütün kullanımı ana etken olarak düşünülmekte ve bununla beraber alkol kullanımı, Candida albicans, Human Papilloma Virüs (HPV), kronik irritasyonlar ve beslenme bozuklukları başlıca etyolojik faktörler arasında değerlendirilmektedir.

KKD sıklığı ve MN değerleri genomik instabilitenin tespitinde kullanılan yöntemler olup çalışmamızın amacı lökoplakili hastaların genomik instabilitesinin belirlenmesi ve bu değerlerin hem kanserli hem de sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak bu testlerin karsinogenezdeki etkisinin belirlenmesidir.

Çalışmamız sonucunda oral lökoplakili hastalarının ortalama KKD değerleri sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda oral kanserli hastaların ortalama KKD değerleri sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda oral lökoplakili hastalarının ortalama MN değerleri sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur. Oral kanserli hastaların ortalama MN değerleri hem sağlıklı bireylerden hem de oral lökoplaki hastalarından yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız periferik kanda yapılmış olmasına rağmen genomik instabilite mevcut denebilir. Periferik kan lenfositleri ve oral mukozanın birlikte etkilendikleri in vitro/in vivo bir yada birden çok çevresel etmene maruziyeti düşündürmektedir.

Çalışmamız yüksek KKD ve MN değerlerine sahip oral lökoplakili hastaların daha sık klinik takip altında bulunmasının oluşabilecek malign transformasyonda erken teşhiste yararlı olabileceğini ve oral lökoplaki hastalarının prognozu açısından mevcut etyolojik faktörlerin yanı sıra genomik instabiliteninde rütin olarak belirlenmesi gerekliliğinin önemli olduğunu belirlemektedir.

KAYNAKLAR

1. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, Burns JC, Page DG, Svirsky JA, Eisenberg E, Krutchkoff DJ, Cushing M. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epitel dysplasia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80:188-191.
2. Acar A, Bağcı G, Lüleci G. Normal bireylerde kardeş kromatid değişiminin dağılımı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi 1986; 3(2-3): 243-249.
3. Acay R, Rezende N, Fontes A, Aburad A, Nunes F, Sousa S. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification. Oral Microbiol Immunol 2008; 23: 271–274.
4. Adams JD, Owens-Tucciarone P, Hoffmann D. Tobacco-Specific Nnitrosamines in Dry Snuff. Food Chem Toxicol 1987; 25: 245-246
5. Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H, Shuker DEG, Tice R, Waters MD, Aitio A IPCS Guidelines for the Monitoring of Genotoxic Effects of Carcinogens in Humans. Mutation Research 2000;463: 111-172.
6. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceshi 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.
7. Ames B, Lee F, Durston W. An Improved Bacterial Test System for the Detection and Classification of Mutagens and Carcinogens. Proc Natl Acad Sci USA 1973;70:782-786.
8. Anderson KM, Stoner GD, Fields HW, Chacon GE, Dohar AL, Gregg BR, Mallery SR. Immunohistochemical assessment of Viadent associated leukoplakia. Oral Oncol 2005;41:200–207.

9. Ankathil R, Vijayakumar T, Bhattathiri VN, Nair MK. Sister chromatid exchange frequencies in carcinoma of the human oral cavity: effect of treatment. Head Neck 1992; 14: 473-6

10. Axéll T, Pinborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Upsala, Sweden, May 18-21 1994. J Oral Pathol Med 1996;25:49-54.

11. Bánóczy J, Ginter Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. Journal of Dental Education 2001; 65:322-327.

12. Barale R, Chelotti L, Davini T, Del Ry S, Andreassi MG, Ballardin M, Bulleri M, He J, Baldacci S, Di Pede F, Gemignani F, Landi S. Sister chromatid exchange and micronucleus frequency in human lymphocytes of 1650 subjects in an İtalian population: II. Contribution of sex, age and lifestyle. Environmental and Molecular Mutagenesis 1998; 31: 228-242.

13. Barch JM. The act cytogenetic laboratory manual. Gustashow KM. Chromosome stains. Second edition. Raven Press, New York.1991.

14. Bastakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. Oral Oncol 1999; 35: 354-359.

15. Başer D, Sunguroğlu A, Bökesoy, Uysal A. Spontaneous micronuclei in cytokinesis blocked bone marrow and peripheral blood lymphocytes of CML patients. Tr J Medical Sciences 1999; 29 125-128.

16. Bofetta P, Aagnes B, Weiderpass E, Andersen A. Smokeless Tobacco Use and Risk of Cancer of the Pancreas and Other Organs. Int J Cancer 2005; 114:992-995.

17. Bolognesi C, Abbondandolo A, Barale R, Casalone R, Dalpra L, Ferrari M, Degrassi F, Forni A, Lamberti L, Lando C, Migliore L, Padovani P, Pasquini R, Puntoni R, Sbrana I, Stella M, Bonassi S. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 1997; 6: 249-256.

18. Bonassi S, Abbandandolo L, Camurri L, De Ferrari M, Degrassi F. Are Chromosome Aberrations in Circulating Lymphocytes Predictive of A Future Cancer Onset in Humans ? Preliminary Results of An Italian Cohort Study. Cancer Genet Cytogenet 1995;79:133-135.

19. Bouquot JE of its clinical subtypes or “phases”. Quintessence International 1994; 25:133-140.

20. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia lichen planus,and other oral keratoses in 23.616 white Americans over the age of 35 years. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.1986; 61:373-381.

21. Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. Epithelial dysplasia of the oral mucosa Diagnostic problems and prognostic features. Current Diagnostic Pathology 2006;12:11–21.

22. Brothwell DJ, Lewis DW, Bradley 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.

23. Buajeeb W, Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T. Frequency of micronucleated exfoliated cells in oral lichen planus. Mutation Research 2007; 627: 191-196.

24. Bukvic N, Gentile M, Susca F, Fanelli M, Serio G, Buonadonna L, Capurso A,Guanti G. Sex chromosome loss, micronuclei, sister chromatid exchange and aging: a study including 16 centenarians. Mutation Research 2001; 498: 159-167.

25. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. J Oral Pathol Med 2007; 36: 255–61.

26. Campisi G, Giovannelli L, Arico P, Lama A, Di Liberto C, Ammatuna P, D’Angelo M. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 98: 705-11

27. Cawson RA, Binnie WH, Barret AW, Wright JM. Oral Disease Clinical and Pathological Correlations. 3. ed. Mosby, Edinburgh, 2001; 15.1-15.23.

28. Cawson RA, Odell EW. Essentials of Oral Pathology and Medicine. 6th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, London, NewYork, Philadelphia, San Fransisco, Sydney, Toronto, 1998.

29. Cefle K, Ucur A, Guney N, Ozturk S, Palanduz S, Tas F, Asoglu O, Bayrak A, Muslumanoglu M, Aydiner A. Increased sister chromatid exchange frequency in young women with breast cancer and in their first-degree relatives. Cancer Genetics and Cytogenetics 2006; 171: 65-67.

30. Cheng TJ, Christani DC, Xu X, Wain JC, Wiencke JK, Kelsey KT. Increased micronucleus frequency in lymphocytes from smokers with lung cancer. Mutat Res 1996; 349: 43-50

31. Cheng WS, Tarone RE, Andrews AD, Whang-Peng JS, Robbins JH. Ultraviolet light-induced sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum and in cockayne's Syndrome lymphocyte cell lines. Cancer Research 1978; 38: 1601-1609.

32. Chiesa F, Tradati N, Sala L, Costa L, Podrecca S, Boracchi P, Bandieramonte G, Mauri M, Molinari R. Follow-up of oral leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990, 116: 177-180.

33. Countryman PI, Heddle JA. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lympocytes. Mutat Res 1976; 41:321-322.

34. Dass BC. Factors that influence formation of sister chromatid exhanges in human blood lymphocytes. CRC Critical Reviews in Toxicology 1988; 19: 43-86.

35. Davis DL, Nielson MT. Tobacco: Production, Chemistry and Technology. Blackwell Science , Oxford, 1999: 467.

36. Demirel S, Zamani AG. Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. Genel Tıp Derg 2002;12(3):123-127.

37. Desai SS, Ghaisas SD, Jakhi SD, Bhide SV. Cytogenetic damage in exfoliated oral mucosal cells and circulating lymphocytes of patients suffering from precancerous oral lesions. Cancer Lett. 1996 Dec 3;109(1-2):9-14.

38. Dhillon VS, Dhillon IK. Chromosome aberrations and sister chromatid exchange studies in patients with prostate cancer: possible evidence of chromosome instability. Cancer Genet Cytogenet. 1998 Jan 15;100(2):143-7.

39. 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.

40. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. J Can Dent Assosc 2002; 68(8):494-499.

41. Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. Cancer 1967; 20: 2189-2193.

42. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. Dermatol Clin 2003;21:79-89.

43. Epstein JB, Gorsky M, Wong FWL, Millner A. Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia. Cancer 1998; 83:629–634.

44. Epstein JB, Gorsky M. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia. Cancer 1999; 86:921–927.

45. 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.

46. Erenmemişoğlu E. Turkish Smokeless Tobacco "Maras powder". Preventive Medicine, 1999; 28:616-617

47. Evans HJ. What are the sister chromatid exchances? Chromosomes Today 1977; 6: 315.

48. Eversole LR, Eversole GM, Kopcik J. Sanguinaria-associated oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89:455-464.

49. Eversole LR, Jacobsen P, Stone CE, Freckleton V. Oral condylama planus (hairy leukoplakia) among homosexual men: A clinicopathologic study of thirty-six cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61:249-255.

50. Field A, Longman L. Tyldesley's Oral Medicine. 5th ed. Oxford University Pres Inc, New York, 2003; 108-122.

51. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceshi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. Oral Oncol 1999; 35:375-378.

52. Fischer DJ, Epstein JB, Morton T, Schwartz SM. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. J Oral Pathol Med 2004; 33:65-70.

53. Fisher MA, Bouquot JE, Shelton BJ. Assesment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. Community Oral Epidemiol 2005; 33: 45-52.

54. Freitas MD, Blanco-Carrion A, Gandara-Vila P, Antunez-Lopez J, Garcia-Garcia A, Gandara Rey JM. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006 Aug; 102(2): 199-203.

55. 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.

56. Ghidoni A, Privitera E, Raimondi E, Rovini D, Illeni MT, Cascinelli N. Malignant melanoma: sister chromatid exchange analysis in three families. Cancer Genet Cytogenet. 1983 Aug;9(4):347-54.

57. Ghom AG. Text book of Oral Medicine. Jaypce Brothers New Delhi 2005.

58. Ghosh R, Sharma JK, Ghosh PK. Sister chromatid exchange in the lymphocytes of patients with oral leukoplakia. Cancer Genet Cytogenet 1988; 36: 177-182.

59. Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions. Cancer 2002; 95:1258–1264.

60. Graul AI, Prous JR. Executive Summary: Nicotine Addiction. Drugs Today (Barc) 2005;41: 419-425.

61. Gupta PC. Gutka: A Major New Tobacco Hazard in India. Tob Control. 1999;8:134.

62. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, Mikoczy Z, Lando C, Hansteen IL, Montagud AH, Knudsen L, Norppa H, Reuterwall C, Tinnerberg H, Brogger A, Forni A, Hogstedt B, Lambert B, Mitelman F, Nordenson I, Salomaa S, Skerfving S. Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. Mutat Res. 1998 Sep 20;405(2):171-8.

63. Hagmar L, Brogger A, Hansteen IL, Heim S, Högstedt B, Knudsen LE, Lambert B, Linnainmaa K, Mitelman F, Norderson I, Reuterwall C, Salomaa S, Skerfving S, Sorsa M. Cancer Risk in Humans Predicted by Increased Levels of Choromosomal Aberrations in Lymphocytes: Nordic Study Group on the Health Risk of Choromosomal Damage. Cancer Res 1994;54:2919-2922.

64. Harris CK, Warnakulasuriya KA, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in south London. J Oral Pathol Med 2004; 33(5): 253-9.

65. Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. Oral Oncology 2003; 39: 664-671.

66. 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.

67. Hecht SS. Tobacco Carcinogen Biomarkers: Old and New. American Association for Cancer Research 96th Annual Meeting April 16-20, Educational Session: Advances in Molecular Epidemiology. Education Book., 82-88, 2005.

68. Hogewind WFC, van der Waal I. Prevelance study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol 1988; 16:302-5.

69. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. Oral Oncology 2006; 42: 461-474.

70. 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.

71. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epitelial dysplasia- the role of smoking and alcohol. Oral Oncol 1999; 35:151-156.

72. Jaber MA, Porter SR, Speight P, Eveson JW, Scully C. Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. Oral Oncology 2003; 39 : 589-596.

73. Jahanbani J. Prevalence of oral leukoplakia and lichen planus in 1167 Iranian textile workers. Oral Diseases 2003; 9:302–304.

74. 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.

75. Johnson N. Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. Journal of Dental Education 2001; 65:328-339.

76. Johnson NW, Bain CA. Tobacco and oral disease. Bri Dent J 2000; 189:200-206.

77. Karaconji IB. Facts About Nicotine Toxicity. Arh Higi Rada Toksikol 2005; 56:363-371.

78. Kerawala CJ. Oral cancer, smoking and alcohol: the patients perspective. Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37:374-376.

79. Kirsch-Volders M. Towards a Validation of The Micronucleus Test. Mutat Res 1997; 392:1-4.

80. Kurvink K, Bloomfield CD, Cervenka J. Sister chromatid exchange in patients with viral disease. Exp Cell Res 1978; 113: 2, 450-3.

81. 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.

82. Lapthanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. Quintessence Int 2007; 38: 448-55.

83. Laskaris G. How to treat oral leucoplakia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 446–447.

84. Laskaris G. Treatment of Oral Diseases. Thieme Stutgart-Newyork 2005.

85. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Benner SE, Xu XC, Lee JS, Papadimitrakopoulou VM, Geyer C, Perez C, Martin JW, El-Naggar AK, Lippman SM. Predicting cancer development in oral leukoplakia: Ten years of translational research. Clinical Cancer Research, 2000; 6: 1702–1710.

86. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 101:472-80.

87. Llewelyn J. Oral squamous cell carcinoma mouthwashes may increase risk. Bri Med J 1994; 308:1508.

88. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting.Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100:40-51.

89. Longshore SJ, Camisa C. Detection and management of premalignant oral leukoplakia. Dermatologic Theraphy 2002; 15: 229-235.

90. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79: 321-329.

91. Malmström M, Hietanen J,Sane J, Sysmalainen M. Topical treatment of oral leukoplakia with bleomycin. Br J Oral and Maxillofac Surg 1988; 26:491-498.

92. Martin CG, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six week after cessation of smokeless tobacco. JADA 1999; 130: 945-954.

93. Mascarentas AK. Inconclusive evidence to suggest that alocohol-containing mouthwash increases the risk of oropharyngeal cancer. J Evid Base Dent Pract 2004; 4:249 250.

94. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. Oral Oncol 2002; 38:391–393.

95. Mertens R, Rubbert F, Bussing A. Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): sister chromatid exchange (SCE) frequency and lymphocyte subpopulations during therapy.Leukemia 1995; 3:501-505.

96. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus 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.

97. Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinico pathological study of oral leukoplakia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71:161-165.

98. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. Oral Diseases 2007; 13: 126–133.

99. Mork J, Moller B, Glattre E. Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before age of 45: a population based study. Oral Oncol 1999;5:360-367.

100. 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.

101. 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.

102. Mortelmans K, Zeiger E. The Ames Salmonella/Microsome Mutagenicity Assay. Mutat Res 2000; 455: 29-60.

103. Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. J Oral Pathol Med 2007; 36: 255–61.

104. Munro IC, Delzell ES, Nestmann ER, Lynch BS. Viadent Usage and Oral Leukoplakia:A Spurious Association. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1999; 30:182–196.

105. Murthy MK, Bhargava MK, Agustus M. Sister chromatid exchange studies in oral cancer patients. Indian J Cancer 1997; 34: 49-58.

106. Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimozato K, Warnakulasuriya S. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. J OralPathol Med 2005; 34: 532–539.

107. 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.

108. Nagao T, Warnakulasuriya S. Annual screening for oral cancer detection. Cancer Det Prev 2003;27:333-337.

109. Nair J, Pakhale SS, Bhide SV. Carcinogenic Tobacco Specific Nitrosamines in Indian Tobacco Products. Food Chem Toxicol 1989;27:751-753.

110. Neville BW, Damn DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & Maxillofacial Pathology. Saunders, Philadelphia, 2002.

111. Neville BW, Day TA. Oral Cancer and Precancerous Lesions. CA Cancer J Clin 2002; 52: 195-215.

112. Norppa H, Bonassi S, Hansteen IL, Hagmar L, Strömberg U, Rössner P, Boffetta P, Lindholm C, Gundy S, Lazutka J, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Sram RJ, Knudsen LE, Barale R, Fucic A. Choromosomal aberations and SCEs as biomarkers of cancer risk. Mutation Research 2006; 600: 37-45.

113. Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: Alcohol. BR J Oral Maxilofacial Surg 1998;36:247.

114. Ozturk S, Palanduz S, Aktan M, Cefle K, Serakinci N, Perkcelen Y. Sister chromatid exchange frequency in B-cells stimulated by TPA in chronic lymphocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet. 2000 Nov;123(1):49-51.

115. Ozturk S, Vatansever S, Cefle K, Palanduz S, Guler K, Erten N, Erk O, Karan MA, Tascioglu C. Acute wood or coal exposure with carbon monoxide intoxication induces sister chromatid exchange. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(2):115-20.

116. Özbayrak S. Ağız Hastalıkları Atlası. 1.basım, Quintessence Yayıncılık, İstanbul, 2003.

117. Pandey M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ, Mathew B. Evaluation of surgical exicision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. Oral Oncol 2001;37:103-109.

118. Parkes DJ, Scott D, Stewart A. Changes in spontaneous SCE frequencies as a function of sampling time in lymphocytes from normal donors and cancer patients. Mutat Res. 1985 Jun;147(3):113-22.

119. Perry P, Evans HJ. Cytological Dedection of Mutagen-Carcinogen Exposure by Sister Chromatid Exchange. Nature 1975; 258:121-135.

120. Petti S, Scully S. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate- drinking adults: A matched case–control study. European Journal Of Cancer, 42:521–527, 2006.

121. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncol 2003; 39: 770–780.

122. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin: Springer, 1997.

123. Popp W, Wolf R, Vahrenholz C, Radtke J, Schell C, Kraus R, Brauksiepe A, Norpoth K. Sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of oral cancer patients seem to be influenced by drinking habits. Carcinogenesis 1994; 15: 1603-7

124. Privitera E, Ghidoni A, Raimondi E, Rovini D, Illeni MT, Cascinelli N. Sister cromatid exchange and proliferation pattern in stimulated lymphocytes of cutaneous malignant melanoma patients. Cancer Genetics and Cytogenetics 1985; 15: 37-45

125. Ramirez A, Saldanha PH. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. Genet Mol Res 2002; 1: 246-260

126. Regezi JA, Sciubba J, Jordan RK. Oral Pathology. Clinical–Pathologic Correlations. 4th Ed., Saunders Elsevier Science. St.Louis, Missouri, 2003.

127. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological and molecular biological characteristics. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2003; 14: 47-62.

128. Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. Clin Oral Invest 2001; 5:207–213.

129. Ribeiro DA, Grilli DG, Salvadori DM. Genomic instability in blood cells is able to predict the oral cancer risk: an experimental study in rats. J Mol Histol 2008; 39: 481-6.

130. Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71; 670-674.

131. Rooney DE, Czepulkowski BH. Human Cytogenetic Constitutional Analysis Volume 1. Mutagen induced chromosomes damage in human lymphocytes. Oxford University Press, New York. 1992.

132. Roy SK, Trivedi AH, Bakshi SR, Patel RK, Shukla PH, Patel SJ, Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah PM. Spontaneous chromosomal instability in breast cancer families. Cancer Genet Cytogenet. 2000 Apr 1;118(1):52-6.

133. Salonen L, Axe´ll T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. J Oral Pathol Med 1990;19(4):170-176.

134. Santesson B, Jonasson J, Nilsson K, Lindahl-Kiessling K. Modulation of SCE frequencies in cell lines derived from human B and T lymphocytes. Hereditas. 1983; 98(2):175-80.

135. 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.

136. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed. Mosby St. Louis, 1997, 156-195.

137. Saran R, Tiwari RK, Reddy PP, Ahuja YR. Risk assessment of oral cancer in patients with pre-cancerous states of the oral cavity using micronucleus test and challenge assay. Oral Oncol. 2008 ; 44(4):354-60.

138. 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.

139. Sarp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed. Mosby St. Louis, 1997 :156-195.

140. Sasaki YF, Sekilhaski K, Izumiyama F, Nishidate E, Saga A, Ishida K, Tsuda S. The Comet Assay with Multiple Mouse Organs: Comparison of Comet Assay Results and Carcinogenicity with 208 Chemicals Selected from the IARC Monographs and U.S. NTP Carcinogenicity Database. Crit Rev Toxicol 2000;30:629-799.

141. 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.

142. 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. Quintesence Publishing Co Inc, Chicago, 2000; 9-19.

143. 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.

144. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in are presentative sample of the US population. Oral Oncology 2003; 39: 619-625

145. Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? Oral Oncol 2003; 39: 470–475

146. Schepman KP, Bezemer PD, van der Meij EH , Smeele LE , van der Waal I. Tobacco Usage in Relation to the Anatomical Site of Oral Leukoplakia. Oral Diseases 2001; 7: 25-27.

147. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakiafrom The Netherlands. Oral Oncol 1998; 34: 276-275.

148. Schepman KP, van der Waal I. A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. Eur J Cancer B Oral Oncol 1995; 31B, 396-398.

149. 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.

150. Sciubba JJ. Oral Cancer the importance of early diagnosis and treatment. Am. J. Clin. Dermatol 2001;2:239-251.

151. Sciubba JJ. Oral Leukoplakia. Crit Rev Oral Biol Med 1995; 6:147-160.

152. Scully C, El-Com M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. J Oral Pathol 1985; 14:431-458.

153. Shinmura K, Yamaguchi S, Saitoh T, Kohno T, Yokota J. Somatic mutations and single nucleotide polymorphisms of base excision repair genes involved in the repair of 8 hydroxyguanine in damaged DNA. Cancer Letters 2001; 166: 65-69.

154. Silverman JR, Gorksy M, Lozada F. Oral Leukoplakia and Malignant Transformation A Follow-Up Study of 257 Patients. Cancer 1984; 53: 563-568.

155. Silverman S, Bhargava K, Smith LW, Malaowalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat. India. Cancer 1976; 38:1790-1795.

156. Silverman S, 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

157. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A Simple Technique for Quantitation for Low Levels of DNA Damage in Individual Cell. Exp Cell Res 1988;175:184-191.

158. Stefani ED, Boffetta P, Oreggia F, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case control study in Uruguay. Oral Oncology 1998; 34: 340-346.

159. Strachan T, Andrew PR. Human Molecular Genetics 3. Garland Publishing 2004: 497-99.

160. Sugerman P, Savage NW, Zhou X, Walsh JL, Bigby M. Oral lichen planus. Clin Dermatol 2000; 18:533-539.

161. Suhas S, Ganapathy KS, Gayatridevi, Ramesh C. Application of the micronucleus test to exfoliated epithelial cells from the oral cavity of beedi smokers, a high-risk group for oral cancer. Mutation Research 2004; 561: 15-21.

162. Şirin S, Özcan İ. Oral Diagnoz . İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1997.

163. Talamini R, Franceschi S, Bara S, La Vecchia C. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancer in non-smokers and tobacco in non-drinkers. Int J Cancer 1990;46(abs):391-393

164. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow up study of 611 patients. J Oral Pathol 1988;17:213-218

165. Tradati N, Grigolat R, Calabrese L,Costa L, Giugliano G, Morelli F, Scully C, Boyle P, Chiesa F. Oral Leukoplakias: to treat or not?. Oral Oncol 1997; 33: 317-321.

166. Ünür M, Doğan Onur Ö. Ağız hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi. 1. baskı Quintessence Yayıncılık, İstanbul, 2003.

167. van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. Oral Oncol 2002; 38: 521–526.

168. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH. A modified classification and staging system for oral leukoplakia. Oral Oncol 2000; 36: 264-266.

169. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij, Smeele LE. Oral leukoplakia:a Clinicopathological Review. Oral Oncol 1997; 33:291-301.

170. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. Cancer 1975;36(abs): 1386-1392.

171. Walsh PM, Epstein JB. The Oral effects of smokeless Tobacco. J Can Dent Assos 2000;66:22-25

172. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007 36: 575-580.

173. WHO. Tobacco or Health: A Global Status Report. Geneva: World Health Organisation.1997.

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

175. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb AL. Enviromental and chemical carcinogenesis. Seminars in Cancer Biology 2004; 14:473-486.

176. Wojda A, Zietkiewicz E, Witt M. Effects of age and gender on micronucleus and chromosome nondisjunction frequencies in centenarians and younger subjects. Mutagenesis 2007; 22: 195-200.

177. Yıldırım IH, Yesilada E, Yologlu S. Micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes and exfoliated buccal cells of untreated cancer patients. Genetika 2006; 42: 705-710.

178. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer- a brief overview. Oral Oncol 2001; 37: 205-210.

179. Zavras AI, Douglass CW, Joshipura K, Wu T, Laskaris G, Petridou E, Dokianakis G, Segas J, Lefantzis D, Nomikos P, Wang YF, Diehl SR. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender specific risk profiles in the south of Greece.Oral oncology 2001;37: 28-35.

180. Zhang L, Cheung KJ, Lam WL, Cheng X, Poh C, Priddy R, Epstein JB, Le NL, Rosin MP. Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites potential impact on staging and clinical management. Cancer 2001; 91:2148–2155.

181. Zhang X, Schimitz W, Gelderblom HR, Reichart PA. Shammah–induced oral leukoplakia like lesions. Oral Oncol, 2001; 37: 609-612.

FORMLAR

FORM 1: GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU ÖRNEĞİ

Sizden ağzınızda bulunan oral lezyonun genetik açıdan incelenmesi için 5-10 cc' lik kan örnekleri alınacak ve bu örnekler KKD (kardeş kromatid değişim sıklığı) ve MN (mikronukleus) analizinin araştırılması için kullanılacaktır. Çalışmanın amacı lökoplakili lezyonlarının KKD (kardeş kromatid değişim sıklığı) ve MN (mikronukleus) analizi ile değerlendirilip malignite riski taşıyıp taşımadığının belirlenmesidir. Belirlenen değerlere göre çıkan sonuç hakkında bilgilendirileceksiniz.

Çalışmaya 30 lökoplakili hasta 15 oral karsinomalı hasta ve 15 adette sağlıklı birey katılacaktır. Çalışmada gönüllünün sadece kanı kullanılacak olup gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.

Bu kanlar, başka bir işlem için kullanılmayacak olup bu çalışmanın size hiçbir zararı yoktur.

İstenmeyen etki oluşturma riski yoktur.

Gönüllünün veya araştırıcının talebi halinde hiçbir mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılınabilir.

Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir. Bu işlemler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu işlemlerle ilgili karşılaşabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere gerekirse ulaşabileceklerdir.

Genetik bilgileriniz ve kişilik bilgileriniz, isminiz gizli tutulacaktır. Çalışmada hastalığınız ile ilgili önemli bir bilgiye ulaşılırsa size bildirilecektir. Bu formu imzalasanız bile istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Doktor: Alp SARUHANOĞLU

Tel: 0 212 414 20 20 Faks: 0 212 531 22 30

Cep:0-532-6312000

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tanıklık eden kişinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

FORM 2: HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Hasta No:

Adı – Soyadı:

Doğum tarihi / yeri:

Cinsiyeti:

Medeni Durumu:

Eğitimi:

Mesleği:

Telefonu:

Adresi:

Şikayetleri:

Öyküsü:

Sistemik Hastalıkları:

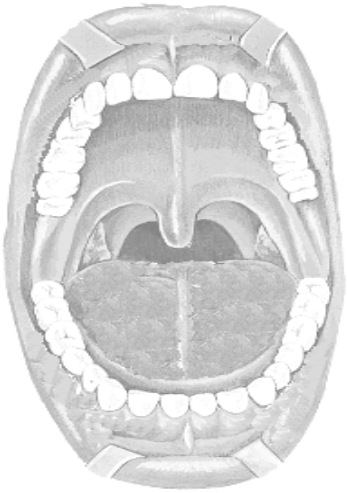
Kullandığı ilaçlar:

Alışkanlıkları: Sigara: …. yıldır, günde ….. adet

Alkol: ……yıldır, günde …. cc

Ailede Kanser Hikayesi:

Klinik Muayene

	Bukkal mukoza : Unilateral () / bilateral () Dil : lateral () /dorsum () Gingiva : () Dudak : () Ağız tabanı : () Damak : () **Diğer Bulgular:**

Lezyonun Klinik Görünümü :

- Beyaz plaklar ( )
- Eroziv lezyonlar ( )
- Nodüler lezyonlar ( )
- Proliferatif Verrüköz lezyonlar ( )

Lezyonun büyüklüğü :

Biopsi No:

Biopsi Tanısı:

Sitogenetik Test Sonuçları:

Mikronükleus :

Kardeş Kromatit Değişimi:

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Alp	**Soyadı**	Saruhanoğlu
Doğ.Yeri	Sakarya	**Doğ.Tar.**	03/04/1980
Uyruğu	T.C.	**TC Kim No**	36058578956
Email	saruhanoglualp@yahoo.com	**Tel**	0 212 4142020 – 30353

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi	2003
Lisans		
Lise	F.M.V. Özel Işık Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Dishekimliği Fakültesi	2005
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):