

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RADYASYONA MARUZ BIRAKILAN MEME KANSERLİ HASTALARIN KAN
ÖRNEKLERİNDEKİ SODYUM/POTASYUM ORANI İLE ELEKTRON
YOĞUNLUĞU ARASINDA KORELASYON**

OZAN TOKER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANABİLİM DALI
FİZİK PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ORHAN İÇELLİ**

İSTANBUL, 2017

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RADYASYONA MARUZ BIRAKILAN MEME KANSERLİ HASTALARIN KAN
ÖRNEKLERİNDEKİ SODYUM/POTASYUM ORANI İLE ELEKTRON
YOĞUNLUĞU ARASINDA KORELASYON**

Ozan TOKER tarafından hazırlanan tez çalışması 21.12.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan İÇELLİ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Eş Danışman

Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Osman BURSALIOĞLU
Sinop Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Orhan İÇELLİ
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Mustafa DEMİR
İstanbul Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. Macide CANTÜRK RODOP
Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2015-01-01-YL04 numaralı projesi ve TÜBİTAK 2210C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurtiçi Yüksek Lisans Burs programı ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgi ve fikirlerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana ve insanlığa faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve tüm hayatım boyunca da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Prof. Dr. Orhan İÇELLİ'ye teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Yine çalışmamda konu, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren kıymetli Yrd. Doç. Dr. Eruğrul Osman BURSALIOĞLU'na da sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kendi sahip oldukları tüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, hemen her konuda bana yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer Prof. Dr. Sezgin BAKIRDERE, Doç. Dr. Ersoy ÖZ ve Yrd. Doç. Dr. Önder EYECİOĞLU hocalarıma da sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kıymetli zamanlarını ayırıp benim bu tez çalışmasını yapmam da her türlü desteği veren, yol gösteren Arş. Gör. Yaşar KARABUL ve Arş. Gör. Dr. Mehmet Kılıç'a teşekkürü borç bilirim.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarımın da bana tüm üniversite hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunuyorum. Sahip olduğu tüm bilgi birikimini, sevgi ve şefkatiyle de birleştirerek bu hayatta hem akademik, hem sosyal hemen her konuda bana destek olan, her zaman güvenebileceğimi bildiğim Melis ÖZŞAHİN'e çok teşekkürler. Ve son olarak tüm hayatım boyunca desteğini ve bana olan güvenini benden esirgemeyen, küçüklüğümden beri beni "Profesörüm!" diye seven canım anneannem Keriman SİLDİR'e ve beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan canım babam ve annem, Kenan TOKER ve Nejla TOKER'e sonsuz teşekkürler. Hepiniz iyiki varsınız...

Ayrıca, çalışmalarım sırasında 2210C Yurtiçi Yüksek Lisans burs programı kapsamında beni maddi açıdan destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) çok teşekkürler.

Aralık, 2017

Ozan TOKER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
KAN VE BİYOFİZİK	4
2.1 Kanın Yapısı ve Özellikleri	4
2.2 Hücresel Yapılar	4
2.3 Kandaki Elementler ve Kanseri	5
BÖLÜM 3	
KANSER.....	7
3.1 Kanserin Biyokimyası	7
3.2 Meme Kanseri	9
3.3 Meme Kanseri Belirtileri	11
3.4 Meme Kanseri ve Elementler.....	13

BÖLÜM 4

DENEYSEL METOD VE YÖNTEMLER	15
4.1 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi	15
4.2 Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	21
4.2.1 İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma – Kütle Spektrometresi (ICP-MS)..	21
4.2.2 İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma – Atomik Emisyon Spektrometresi (ICP-AES).....	24
4.2.3 ZXCUM programı ve etkin elektron yoğunluğu	26
4.3 İstatistiksel Analizler	28
4.3.1 Normallik testi.....	29
4.3.2 t-Testi	30
4.3.3 Mann Whitney U Testi	31
4.3.4 Korelasyon	31
4.3.4.1 Pearson korelasyon analizi	31
4.3.4.2 Spearman’s Korelasyon Analizi	32

BÖLÜM 5

ARAŞTIRMA BULGULARI	33
5.1. Kanseri ve Kontrol Grupları için Element Tayinleri, Tanımlayıcı İstatistikler ve İkili Karşılaştırma Analizi.....	33
5.1.1. Alüminyum.....	35
5.1.2. Krom.....	39
5.1.3. Mangan	43
5.1.4. Demir.....	46
5.1.5.Kobalt	50
5.1.6. Nikel	52
5.1.7. Bakır	54
5.1.8. Çinko	58
5.1.9. Selenyum.....	62
5.1.10. Kurşun	66
5.1.11. Sodyum	68
5.1.12. Potasyum	72
5.1.13. Kalsiyum	76
5.1.14. Magnezyum	80
5.2 Elementler arasında keşfedilen korelasyonlar.....	85
5.3 Na/K oranı	87
5.4 Elektron yoğunluğu	89
5.5 Na/K oranı ve Elektron yoğunluğu arasında korelasyon	92

BÖLÜM 6

SONUÇ ve TARTIŞMA	94
6.1 Sonuç ve Tartışma	94
6.2 Öneriler	97

KAYNAKLAR.....	98
ÖZGEÇMİŞ.....	104

SİMGE LİSTESİ

Al	Alüminyum
Ca	Kalsiyum
Co	Kobalt
Cr	Krom
Cu	Bakır
Fe	Demir
G ₁	Hücre gelişiminde DNA'nın replike edilmeden önceki evresi
G ₂	Bölünmeye hazırlık evresi
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HNO ₃	Nitrik asit
K	Potasyum
Mg	Magnezyum
Mn	Mangan
Na	Sodyum
N _{el}	Elektron yoğunluğu
Ni	Nikel
Pb	Kurşun
S	DNA replikasyon evresi
Se	Selenyum
Z _{et}	Etkin atom numarası
Zn	Çinko

KISALTMA LİSTESİ

AES	Atomik emisyon spektrometresi
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRC	Çarpışma reaksiyon hücresi
DNA	Deoksiribo nükleik asit
ESR	Elektron spin rezonans
FDG	Flor 2 deoksi glikoz
ICP	İndüktif eşleşmiş plazma
MS	Kütle spektrometresi
ORS	Octopole reaksiyon sistemi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
Ppb	Parts per billion
Ppm	Parts per million
RF	Radyo frekans

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kanın genel yapısı.....	5
Şekil 3.1 Bir hücrenin yaşam döngüsü.....	8
Şekil 3.2 Memenin yapısının sagittal kesiti.....	9
Şekil 3.3 PET/BT taraması sonucu elde edilen görüntüler.....	10
Şekil 3.4 Meme kanseri belirtileri.....	13
Şekil 4.1 Hastalardan birine ait toplam kan numunesi.....	16
Şekil 4.2 Çalışmada kullanılan mikrodalga cihazı (Milestone Start D).....	16
Şekil 4.3 Çalışmada kullanılan mikrodalga seti.....	17
Şekil 4.4 Çalışmada kullanılan dijital tartı.....	17
Şekil 4.5 Mikrodalga setine alınmış kan numuneleri.....	18
Şekil 4.6 Çalışmada kullanılan hidrojen peroksit (H ₂ O ₂ , Merck,% 30).....	19
Şekil 4.7 Çalışmada kullanılan nitrik asit (HNO ₃ , Merck,% 65).....	19
Şekil 4.8 Çözdürme işlemi sonrası falkon tüplere alınan, ICP-MS ve ICP-OES cihazlarında element tayinine hazır numuneler.....	20
Şekil 4.9 İndüktif eşleşmiş plazma sıcaklıkları.....	21
Şekil 4.10 ICP-MS cihazı (Agilent 7700).....	23
Şekil 4.11 ICP-MS diagramı.....	24
Şekil 4.12 ICP-AES diagramı.....	25
Şekil 4.13 ZXCUM yazılımı arayüzü.....	27
Şekil 4.14 ZXCUM programı su için hesaplama çıktısı örneği.....	28

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4.1 Mikrodalga çözündürme programı (sıcaklık-zaman).....	18
Çizelge 4.2 ICP-MS için örnek hazırlama.....	22
Çizelge 4.3 ICP-MS çalışma ayarları.....	23
Çizelge 4.4 ICP-AES çalışma ayarları.....	26
Çizelge 4.5 İki grup için karşılaştırmalı istatistiksel analiz akışı.....	31
Çizelge 5.1. Alüminyum tayini sonuçları.....	35
Çizelge 5.2 Alüminyum için tanımlayıcı istatistikler.....	36
Çizelge 5.3 Alüminyum için normallik testleri.....	36
Çizelge 5.4 Al, Mann-Whitney U.....	37
Çizelge 5.5 Alüminyum boxplot.....	38
Çizelge 5.6 Krom tayini sonuçları.....	39
Çizelge 5.7 Krom için tanımlayıcı istatistikler.....	40
Çizelge 5.8 Krom için normallik testleri	40
Çizelge 5.9 Cr, Mann-Whitney U.....	41
Çizelge 5.10. Cr boxplot.....	42
Çizelge 5.11 Mangan tayini sonuçları.....	43
Çizelge 5.12 Mn için tanımlayıcı istatistikler.....	44
Çizelge 5.13 Mn normallik testleri.....	44
Çizelge 5.14 Mn, Mann-Whitney U.....	45
Çizelge 5.15 Demir tayini sonuçları.....	46
Çizelge 5.16 Fe için tanımlayıcı istatistikler.....	47
Çizelge 5.17 Fe için normallik testleri.....	47
Çizelge 5.18 Fe, Mann-Whitney U.....	48
Çizelge 5.19 Fe boxplot.....	49

Çizelge 5.20 Kobalt tayini sonuçları.....	50
Çizelge 5.21 Nikel tayini sonuçları.....	52
Çizelge 5.22 Bakır tayini sonuçları.....	54
Çizelge 5.23 Cu için tanımlayıcı istatistikler.....	55
Çizelge 5.24 Cu için normallik testleri.....	55
Çizelge 5.25 Cu, Mann-Whitney U.....	56
Çizelge 5.26 Bakır Boxplot.....	57
Çizelge 5.27 Çinko tayini sonuçları.....	58
Çizelge 5.28 Zn için tanımlayıcı istatistikler.....	59
Çizelge 5.29 Zn için normallik testleri.....	59
Çizelge 5.30 Zn, Independent Samples t Test.....	60
Çizelge 5.31 Zn Boxplot.....	61
Çizelge 5.32 Selenyum tayini sonuçları.....	62
Çizelge 5.33 Se için tanımlayıcı istatistikler.....	63
Çizelge 5.34 Se için normallik testleri.....	63
Çizelge 5.35 Se, Mann-Whitney U.....	64
Çizelge 5.36 Se Boxplot.....	65
Çizelge 5.37 Kurşun tayini sonuçları.....	66
Çizelge 5.38 Sodyum tayini sonuçları.....	68
Çizelge 5.39 Na için tanımlayıcı istatistikler.....	69
Çizelge 5.40 Na için normallik testleri.....	69
Çizelge 5.41 Na, Mann-Whitney U.....	70
Çizelge 5.42 Na Boxplot.....	71
Çizelge 5.43 Potasyum tayini sonuçları.....	72
Çizelge 5.44 K için tanımlayıcı istatistikler.....	73
Çizelge 5.45 K için normallik testleri.....	73
Çizelge 5.46 K, Mann-Whitney U.....	74
Çizelge 5.47 K Boxplot.....	75
Çizelge 5.48 Kalsiyum tayini sonuçları.....	76
Çizelge 5.49 Ca için tanımlayıcı istatistikler.....	77
Çizelge 5.50 Ca için normallik testleri.....	77
Çizelge 5.51 Ca, Mann-Whitney U.....	78
Çizelge 5.52 Ca Boxplot.....	79

Çizelge 5.53 Magnezyum tayini sonuçları.....	80
Çizelge 5.54 Mg için tanımlayıcı istatistikler.....	81
Çizelge 5.55 Mg için normallik testleri.....	81
Çizelge 5.56 Mg, Mann-Whitney U.....	82
Çizelge 5.57 Mg Boxplot.....	83
Çizelge 5.58 Elementler Konsantrasyonları İçin, İki Grup Arasındaki Farkın İstatistiksel Testine İlişkin Sonuçlar.....	84
Çizelge 5.59 Elementler arasındaki korelasyonlar(Spearman's Oran test).....	86
Çizelge 5.60 Her iki grup için ortalama Na/K oranları.....	88
Çizelge 5.61 Na/K boxplot.....	88
Çizelge 5.62 Her iki grup için ortalama elektron yoğunlukları.....	89
Çizelge 5.63 İki gruptaki her birey için elektron yoğunluk değerleri.....	90
Çizelge 5.64 Elektron yoğunluğu için test istatistikleri.....	91
Çizelge 5.65 Elektron yoğunlukları boxplot.....	91
Çizelge 5.66 Meme kanseri grubunda Na/K ve elektron yoğunluğu arasında Korelasyon (Spearman's).....	93

**RADYASYONA MARUZ BIRAKILAN MEME KANSERLİ HASTALARIN KAN
ÖRNEKLERİNDEKİ SODYUM/POTASYUM ORANI İLE ELEKTRON
YOĞUNLUĞU ARASINDA KORELASYON**

Ozan TOKER

Fizik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan İÇELLİ

Eş Danışman: Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Osman BURSALIOĞLU

Tez çalışması meme kanserinin erken tespiti konusunda yeni bir metot ve tanı şemasını kapsamaktadır. Bu çalışmada meme kanseri hastalarına ait kan örnekleri, alanında uzman hekimlerce hastalara meme kanseri teşhisi konulduktan sonra henüz tedavi süreci başlamadan önce alınmıştır. ICP-MS ve ICP-OES cihazları kullanılarak hasta ve sağlıklı grubun kan örneklerinde Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca, Mg elementlerinin konsantrasyonları tayin edilmiştir. Element konsantrasyonlarının değerleri kullanılarak, kan örneklerinin etkin elektron yoğunlukları hesaplanıp meme kanseri hastalığı ile korelasyon kurulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada etkin elektron yoğunluklarını hesaplayabilen Windows tabanlı ZXCOM programı kullanılmıştır. Bu tez çalışması, sadece basit bir kan tahlili ile ön tanı ve durum tespitinde bulunulmasına yardımcı olması amacıyla hazırlanmıştır. Bu yöntem sayesinde, meme kanserinin erken tespiti açısından hızlı ve güvenilir yeni bir metodun önünün açılmasında hekimlere yardımcı olması amaçlanmıştır. Geliştirilen bu metot ile meme kanseri tedavilerinde başarıyı etkileyen en etkin faktör olan “erken tanı” parametresine pozitif katkı sağlanması beklenmektedir. Sadece, hasta kan örneklerinin gösterdiği etkin elektron yoğunluğu ile ön tanı oluşturulabilmesi hedeflenmiştir. Bu tez çalışmasının, başta meme

kanseri ile ilgili olmak üzere diğ er kanser türleri için de tanı kitleri ve erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesine olumlu katkı sağlamasını beklemekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, etkin elektron yoğunluğu, kan, element tayini

**CORRELATION BETWEEN RATIO OF SODIUM/POTASIUUM IN BREAST
CANCER PATIENTS' BLOOD SAMPLES AND THEIR ELECTRON DENSITY**

Ozan TOKER

Department of Physics

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Orhan İÇELLİ

Co-Adviser: Asst. Prof. Dr. Ertuğrul Osman BURSALIOĞLU

The study includes a new methodology and diagnosis scheme for the early detection of breast cancer. In this study, blood samples were taken from patients before the treatment process. Concentrations of Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca and Mg were determined in blood samples of patients and healthy group using ICP-MS and ICP-OES devices. Depending on the element concentrations, the effective electron densities of the blood samples were calculated and correlated with the breast cancer disease. In this study, ZXCOM was used to calculate the electron density, which was created in Yıldız Technical University. As a result of our work, it is aimed to make preliminary diagnosis and condition determination without applying radiation to the patient. This method may open a new, fast and reliable method for medical doctors at early detection of breast cancer. This method will make a positive contribution to the "early diagnosis" parameter which is the most effective factor affecting success in breast cancer treatments. It is aimed that preliminary diagnosis and risk map can be formed only by effective electron density changes shown by patient samples. We hope that this method will make a positive contribution to the development of diagnostic kits and early diagnostic methods for other types of cancer, particularly those related to breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, Electron Density, Blood, Element Determination

1.1 Literatür Özeti

Kanser, tüm dünyada en sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biridir. Uzun yıllardır birçok kanser türü adına yapılan çalışmalara rağmen maalesef tedavi anlamında kesin sonuca varılamamıştır. Kanser vakalarında tedavi yöntemlerinin daha başarılı sonuçlar vermesi, teşhis konusunda yaşanan gelişmelere bağlanabilir [1]. GLOBOCAN verilerine göre tüm dünyada karşılaşılan kanser türlerinden en yaygın olanı akciğer kanseri iken, ikinci sırada meme kanseri bulunmaktadır [2]. Meme kanseri, kadınlarda en yaygın olarak görülen kanser türüdür. Dünya çapında kaydedilen kanser vakalarının yaklaşık olarak %23'ü meme kanseridir [3]. 2012'de yıllık ortalama 1.7 milyon yeni vaka teşhisleri konulmuş ve 522.000 ölüm kaydedilmiştir [4]. Bu konuda ülkemizdeki duruma bakacak olursak, Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2013'teki verilerine göre her 4 kanserli kadından 1'ine meme kanseri teşhisi konulmuştur. Kanser teşhisi konulan kadınların %45'i 50 ile 69 yaş aralığında bulunurken, %40'ı ise 25 ve 49 yaş aralığında bulunmaktadır [5].

İnsan vücudunda başta kanser olmak üzere herhangi bir rahatsızlığın ortaya çıkmasına yol açan birçok sebep gösterilebilir. Sürekli ve dinamik denge durumu, homeostaz olarak ifade edilir. Organizma, belirli dayanma sınırları arasında kendini dinamik bir denge durumunda tutmasını sağlayan kendinden organizasyonlu bir mekanizma ile yaşamını sürdürür [6].

İnsanların kanlarındaki elementlerin miktarları, metabolizmanın işleyişi hakkında birçok bilgi vermektedir. Şeker hastalıkları (diabet), karaciğer, böbrek rahatsızlıkları, kolesterol ve mikrop, virüs, parazit vb. kaynaklı birçok hastalık, element derişimlerindeki anormalliklere göre teşhis edilebilmektedir. Elementler ve kanser arasındaki ilişki, çok uzun zamandır yapılan veya devam eden birçok araştırma ve çalışmalarla çözülmeye çalışılmaktadır. Doku veya kandaki element miktarlarındaki değışiklikler, insanın biyolojik yapısındaki anormali ve rahatsızlıkları teşhis etme konusunda çok önemlidir. Günümüze kadar tamamlanmış birçok epidemiyolojik araştırmalar da göstermiştir ki element derişimlerindeki değışimler ve özellikle toksik elementlerin kanser ile olan bağı, üstünde durulması önem arz eden konulardır [5]. Kan örneklerinde, dokularda veya diğör vücut sıvılarında bulunan element konsantrasyonları, sağlıklı insanlar ve kanser hastaları arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu gösteren geniş bir literatür bulunmaktadır [8, 9, 10].

1.2 Tezin Amacı

Kanser ile mücadelede tedavi odaklı yıllardır yapılan çalışmalara rağmen henüz kesin bir sonuca ulaşılammıştır ancak erken tanı, kanser başta olmak üzere hemen hemen tüm hastalıklar ile mücadelede kazanma şansımızı arttırdığından en önemli parametredir. Tez çalışmamızda, uzman hekimlerce meme kanseri teşhisi konulmuş hastalardan tedavilerine başlanmadan hemen önce kan örnekleri alınmış ve kontrol grubu olarak kullanılmak üzere sağlıklı (kanseri olmayan) insanların kan örnekleri toplanmıştır. Bu kan örneklerindeki element konsantrasyonları tayin edilerek, kontrol grubunun sunduğu veriler ile kıyaslanarak korelasyon kurulması amaçlanmıştır. Kan örneklerindeki element konsantrasyonları normalize edilerek etkin elektron yoğunluklarının hesaplanması ve bu değerleri meme kanseri hastalığı ile ilişkilendirebilmek çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, hasta kan örnekleri ve sağlıklı kontrol grubunun kan örneklerinde bulunan etkin elektron yoğunlukları tespit edilerek, meme kanseri hastalığının erken tanısında hekimlere yardımcı olması için kolay ve güvenilir bir yöntemin sunulması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Kanser hastalığı ile tedavi odaklı mücadelede başarılı olabilmek için en çok önem arz eden etkenlerden biri erken tanı parametresidir. Birçok hastalık ateş yükselmesi, istifra, güçsüzlük gibi değişik belirtilerle kendini hemen belli etmektedir. Maalesef kanser için buna benzer belirtiler ile ancak ve ancak hastalığın ileriki evrelerinde karşılaşılmaktadır. Tedavi sürecine ne kadar erken başlanırsa hastalıktan kurtulma şansının o kadar yüksek olduğu bilinmektedir. Kanser için günümüzde kullanılan teşhis yöntemleri, insanlar için zahmetli, uzun süreli, pahalı ve radyasyona maruz kalındığı için de vücuda zararlı olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı insanlar genellikle hastalık belirtileri göstermeye başlamadan teşhis ve tedavi için herhangi bir girişimde bulunmamakta ve bu durum da insanların kanser hastalığından kurtulma şanslarını azaltmaktadır. Sadece basit bir kan tahlili yapıldığında, meme kanseri için ön tanı yapılabilmesi veya en azından kanser varlığından şüphelenilmesi düşüncesiyle bu tez çalışması yapılmıştır.

BÖLÜM 2

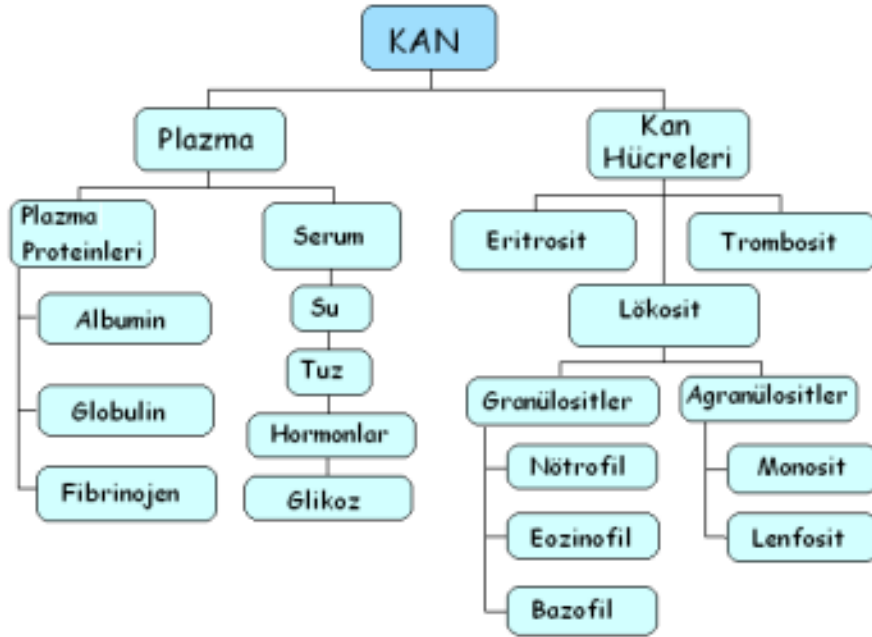
KAN VE BİYOFİZİK

2.1 Kanın Yapısı ve Özellikleri

Özgül ağırlığı 1,055-1,065 olan kan, sıvı fazda dinamik halde özelleşmiş hücrelerden oluşur [11]. Kanın metabolizma işleyişindeki başlıca görevleri; gerekli maddelerin taşınması (oksijen, karbondioksit, çeşitli besinler, vitaminler ve metabolizma ürünleri gibi), hücre dışı gerçekleşen olaylar karşısında hücrenin kendi metabolizmasını koruması (homeostazi), hormonlar yardımıyla sinyallerin uygun bölgelere taşınması, vücudun kendine zarar verebilecek yabancı molekül ve hücrelerden korunması, basıncın düzenlenmesi şeklinde özetlenebilir [12]. Kanın vizkozitesi sudan 5-6 kat fazladır. İnsanlar için ortalama olarak vücut ağırlığının %8'ini oluşturan kanın miktarı yaklaşık olarak 5-6 litredir. Bebeklerde, erişkinlere göre bu oran daha fazladır. Hücresel yapılar kanın % 40-45 kadarını oluşturmaktadır.

2.2 Hücresel Yapılar

Kanın yapısında “hücresel yapılar” olarak adlandırılan; eritrositler (kırmızı kan hücreleri), lökositler (beyaz kan hücreleri) ve trombositlerdir. Kan, tüm hacminin yaklaşık olarak %50'sini oluşturan hücresel bileşenlerle, elektrolit ve elektrolit olmayan diğer bazı maddeleri de içeren sulu bir çözeltidir. Alyuvar dışındaki hücreler toplam hücrelerin yaklaşık 1/600'ü kadardır [13].



Şekil 2.1 Kanın genel yapısı [14]

2.3 Kandaki Elementler ve Kanser

Eser elementler insanların fizyolojik ve biyolojik yapısının düzeninde çok önemli role sahiptirler. Doğada 92 element ve bunların insan sağlığı üzerinde pek çok etkiye sahip yüzlerce izotopu bulunmaktadır. İnsan vücudundaki elementler, bulunma miktarlarına göre makro ve mikro (eser) elementler olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Eğer bir elementin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg (100 ppm)'dan fazla ise makro, az ise eser element olarak kabul edilir. [15]. Sodyum (Na), potasyum (K), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), fosfor (P), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro elementler olarak kabul edilir. Bakır(Cu), çinko (Zn), demir (Fe), mangan (Mn), iyot (I), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al), vanadyum (V), nikel (Ni), molibden (Mo), kalay (Sn), rubidyum (Rb), arsenik (As), niyobyum (Nb), civa (Hg), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), antimon (Sb), talyum (Tl), sülfür (S), indiyum (In) ve baryum (Ba) gibi elementler ise mikro (eser) elementlerdir [15]. Sonuç olarak, mikro (eser) elementler, makro elementlere göre çok az miktarlarda olmasına karşın insan vücudundaki işleyiş için mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir.

Eser elementler, daha öncede bahsedildiği gibi metabolik reaksiyonların düzenli bir şekilde işleyebilmesi için gereklidir. Hücrede, çeşitli vücut sıvılarında veya dokuda

bulunan makro veya mikro her elementin organizma adına farklı bir görevi bulunmaktadır. Mikro (eser) elementler, hücrelerde, dokularda veya çeşitli vücut sıvılarında olması gereken miktardan fazla olursa, metabolik faaliyetlere zarar verebilirler, yani toksik olabilirler [16]. Bir insan vücudunun biyolojik dengesi, yaşamı için çok büyük önem arz etmekte olup, bu dengede eser elementlerin çok önemli görevleri bulunmaktadır. Sağlıklı bir metabolizma için hücre sıvısı, organlar veya çeşitli dokular içinde yer alan 30'a yakın mikro elementin rol aldığı bilinmektedir [15]. Vücuda mikro elementlerin girişi besinler ve hava yoluyla gerçekleşebilmektedir [17]. Bunların bazıları (Hg, Pb ve Cd vs.) toksik özellik taşıyabilirken bazıları ise metabolizma için önemlidir. Bir elementin vücuttaki eksikliği herhangi bir olumsuzluğa sebep oluyorsa bu element vücut için gereklidir diyebiliriz. Bu gerekli elementlerin günlük alınmaları gereken miktarın altında, toksik elementlerin ise alınması zararlı olan miktarın üzerinde alınmaları çeşitli olumsuzluklara yol açabilmektedir. Bu duruma örnek olarak, yapılan bazı çalışmalar, Krom ve Vanadyumun yetersiz alınmasının şeker hastalığına sebep olduğunu göstermiştir [17,18].

Eser elementler vücutta denge halinde bulunduklarında (uygun miktarlarda) birçok yaşamsal faaliyette görev almaktadırlar. Antioksidan olarak görev yapmaları, bazı enzimlerin düzgün çalışmalarını sağlamaları, hormonlara yardımcı olmaları, çeşitli maddelerin vücut içinde taşınmasına yardımcı olmaları, öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları gibi örnekler, mikro elementlerin sağlık için önemini göstermektedir [17,19,20].

Eser elementlerin vücuttaki birçok fonksiyonlarını bilmemize rağmen, sahip olduğumuz bilgiler çok kısıtlıdır. Sürekli artmakta olan bu konudaki çalışmalar elementlerin fonksiyonları hakkında her geçen gün daha fazla bilgiye sahip olmamızı sağlamaktadır. Gelecekte, elementler ile çeşitli hastalıkların arasında kurulacak korelasyon sayesinde, elementlerin teşhis ve hatta belki de tedavi amaçlı kullanılabilecekleri amaçlanmaktadır [21-24].

BÖLÜM 3

KANSER

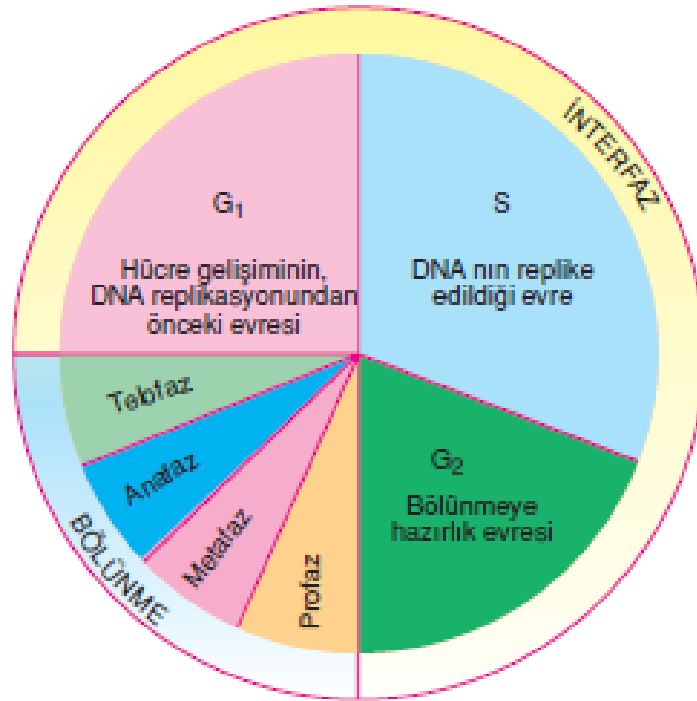
Kanser, bir hücrenin doğum ve ölüm arasında geçirdiği evrelerden birinin kontrolsüz bir şekilde gerçekleşmesi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Kanser, insan vücudunda herhangi bir bölgede, herhangi bir hücreyi etkileyerek başlayabilmekte ve bir insanı, çocuk veya yetişkin farketmeksizin hayatının herhangi bir anında etkileyebilmektedir [25].

3.1 Kanserın Biyokimyası

Kanser, kaynak aldığı dokuya göre farklı karakteristik özellikler göstermektedir. Kanser, yaklaşık olarak %85 oranında epitel hücrelerde meydana gelir ve buna karsinoma denir. Kaynağı mezoderm hücreleri olan kansere sarkoma, kaynağı salgı bezi hücreleri olan kansere de adenokarsinoma denir. Kanser, iyi huylu (benign) veya kötü huylu (malign) tümör olarak kaynak aldığı hücre, doku veya organ özelliklerine göre isimlendirilir. Metastaz yapmamalarından dolayı iyi huylu denilen tümörler (benign) ölümcül değildirler. İnvazyon ve metastaz yaptıklarından dolayı kötü huylu olarak isimlendirilen tümörler (malign) ise organizmanın ölümüne sebep olabilirler [26].

Kanser oluşumuna sebep olan etkenler maalesef hala gizemini korumaktadır ve kanserin meydana geliş nedeni tek bir parametre ile açıklanamamaktadır. Kanserın ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülen kimyasal maddelere veya çeşitli ajanlara kanserojen adı verilmektedir. Kanserojenler, fiziksel, kimyasal, mikrobiyal veya viral kaynaklı olabilirler. Hücresel faaliyetlerini olması gerektiği gibi sürdüren yani sağlıklı hücrelerin herhangi bir nedenden dolayı kanser hücrelerine dönüşmesine karsinogenez denmektedir. Karsinogenez fiziksel karsinogenez ve kimyasal karsinogenez olarak,

kanser oluşmasına sebep olan kaynağa göre farklı isimlendirilmektedir. Kimyasal karsinogenez; boya, kimyasal, deri ve petrol gibi kimyasal ürünlerinin neden olduğu DNA hasarlanması sonucu oluşmaktadır. Fiziksel karsinogenez, UV ışınları veya iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalınmasıyla DNA'da ortaya çıkan hasar ile oluşmaktadır. Radyasyonun, doğrudan DNA'nın bağlarında bozukluklara sebep olması ve mutasyon gerçekleşmesine neden olmasına "direkt etki", doğrudan DNA'ya değil de hücredeki başka moleküllere zarar verip, serbest radikaller oluşmasına neden olursa ise "indirekt etki" denilmektedir [25]. DNA'nın genetik düzensizliği, DNA metilasyonu gibi kalıtsal etkenler ve DNA onarım sistemindeki bozukluklar da kanserin ortaya çıkışında etkili faktörlerdir [27].



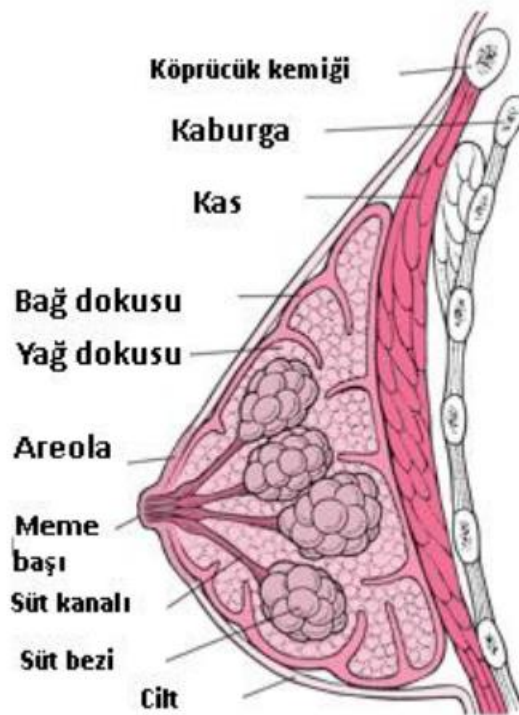
Şekil 3.1 Bir hücrenin yaşam döngüsü [28]

Moleküler mekanizmalardaki düzensizlikler de her hücre türünde kanserin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu konu ile ilgili, Weinberg 2007 yılında literatüre kazandırdığı çalışmada [29], kanser hücresinin karakteristik özelliklerini tanımlamıştır. Dışarıdan gelen üreme sinyaline bağlı kalmadan bölünme özelliğine sahip olmaları veya üreme sinyallerini sağlayan bölgelerde meydana gelen mutasyon sayesinde devamlı bir üremeye sebep olmaları, hücrelerin apoptik sinyallere karşı duyarsızlaşması dolayısıyla

programlı hücre ölümünden yani apoptozisten kaçabilmeleri (apoptozis sisteminde meydana gelen mutasyonlar nedeniyle), kontrolsüz üremeye bağlı olarak artan besin ve enerji ihtiyacını karşılamak için yeni kan damarları oluşturmaları ve tüm bunların sonucunda hücrelerin vücudun başka bölgelerine yayılmaları kanser hücrelerinin karakteristik özellikleri olarak sıralanmaktadır [29].

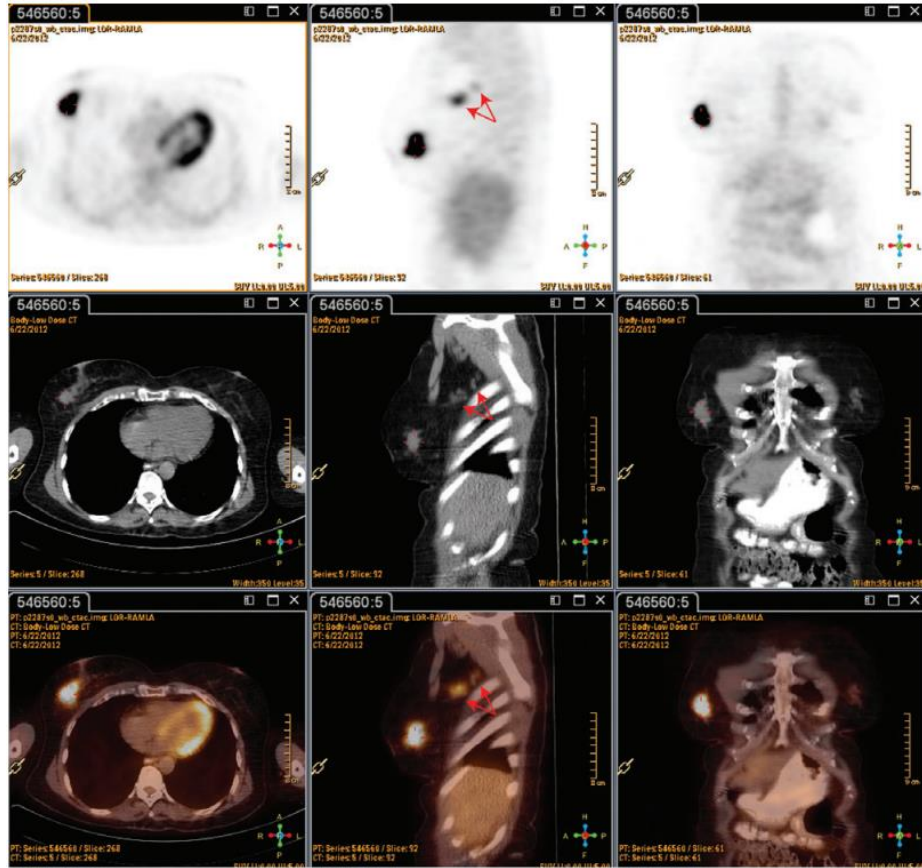
3.2 Meme Kanseri

Memede salgılardan görevli hücrelerin oluşturduğu lobüllerin bir araya gelmesi lobları oluşturmaktadır. Lobüller, birbirlerine süt yolları ile bağlıdır ve bu süt yolları da meme ucuna yakın birleşirler. Meme kanseri, bahsi geçen lobülleri veya süt yollarını oluşturan hücrelerin kontrolsüz üremeleri ve farklı bölgelere giderek üremeyi devam ettirmeleriyle meydana gelmektedir [30]. Süt yollarında meydana gelen bozuklukların sebep olduğu kansere duktal karsinom, lobüllerde ortaya çıkan kontrolsüzlükler veya bozukluklardan kaynaklanan kansere ise lobüler karsinom ismi verilmektedir. Meme kanserlerinin %95'i adenokanser, geriye kalan %5'lik kısım ise skuamoz hücreli kanser, filloides tümörleri, sarkom ve lenfomalar tarafından oluşan kanserler olarak görülmektedir [30].



Şekil 3.2 Memenin yapısının sagittal kesiti [31]

Meme kanserinin oluşum evreleri göz önüne alınacak olursa, meme kanseri (invaziv duktal karsinoma) ortaya çıkmadan önce duktus epiteli, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ gibi evrelerden geçer ve sonunda meme kanseri ortaya çıkar. Bu evrelerin gerçekleşme süreci on yıllarca sürebilmektedir. Başlangıçta, süt yolları ile süt aktaran kanal sistemi (duktus) içinde sınırlı olan kanser hücreleri daha sonra ise kendi membranlarından geçerek bağ dokusu içine geçerler. Bu evrede, kanser hücreleri lenfatiklerle ve kan damarları ile karşılaşarak metastaz yapma yeteneğine sahip olarak yayılma gerçekleşebilir. Bir gram meme kanseri dokusunun oluşması için yaklaşık olarak sekiz yıl geçmesi gerektiği tahmin edilmektedir. Ancak bu durum elbette ki tüm kanser hücreleri için geçerli olmayabilir [32].



Şekil 3.3 PET/BT taraması sonucu elde edilen görüntüler [33]

Şekil 3.3 için, PET (ilk sıra), BT (ikinci sıra) ve PET/BT füzyon (üçüncü sıra) olmak üzere aksiyel, sagittal ve koronal planlarda üç boyutlu tomografik imajlara çevrilmiştir. Artı şeklindeki imleç hastanın sağ memesindeki primer lezyonu temsil eden yoğun FDG tutan

hipermetabolik kitleyi, kırmızı oklar ise sağ aksiller fossadaki metastatik hipermetabolik lenfadenopatileri göstermektedir.

Meme kanseri heterojen bir hastalık olup, genellikle meme epitel dokusunu köken alan malign (kötü huylu) tümörlerden kaynaklanmaktadır. Kadınlarda ortaya çıkan tüm kanserler arasında en sık karşılaşılan (%32 ile 1. sırada) tümör olup, ölümcül olarak bakıldığında ise bronş kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alan kanserdir [34]. Kanser hücrelerini baskılayıcı ve DNA onarım genlerinde meydana gelen mutasyonlar meme kanserinin genetik temelini oluşturmaktadır. Buna benzer gen mutasyonları, Mendel'in kalıtım modelini izler ve insan vücudunda bölünmenin en fazla gerçekleştiği organlar olmaları sebebiyle genellikle en fazla hedefte olan organlar olan meme ve yumurtalıklar için kanser riski oluşturmaktadırlar. Gen mutasyonlarının bir kısmında kalıtsal sebepler de gözlenmektedir. Ancak hangi genlerdeki mutasyonların bu oluşumdan birinci derecede sorumlu olduğu henüz kesin olarak belirlenememiştir [30].

Meme kanserinin ortaya çıkma sıklığı ve ölümcül etkisi, yaşanan coğrafi bölgeye, etnik köklere ve sosyo-ekonomik durumlara göre de çeşitlilik göstermektedir. Örnek olarak meme kanseri, ABD' de yaklaşık olarak yüzbinde 80-90 oranında gözlenmekte iken, Japonya' da bu sayı yüzbinde 12-18 aralığında bulunmaktadır [35]. Türkiye için meme kanseri insidansı ve risk faktörlerini belirlemeye yönelik yürütülen çalışmaların sayısı ise çok azdır.

Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre (Ankara, 2017) meme kanseri Türkiye'de %24.6 oranı ile kadınlarda ortaya çıkan kanserler arasında ilk sırada bulunmaktadır. Uluslararası Kanser Ajansı'nın (IARC) Türkiye ile ilgili 2012 yılında sunduğu verilerine göre ise tüm kanserler arasında meme kanseri %25 oranıyla kadınlar için birinci sıradadır [36].

3.3 Meme Kanseri Belirtileri

Meme kanserinin belirtileri, kanser hücrelerinin metastaz yapıp yapmamasına ve kişiden kişiye göre de farklılık gösterebilmektedir. Kadınların genelinde meme kanseri oluşum süreci başlangıçta ağrısız olarak ortaya çıkmaktadır [37]. Bu sebeple herhangi bir belirti fark etmeseler dahi kadınların düzenli olarak kontrol yaptırılmaları, kanserin ileriki seviyelere geçişini engellemede çok önem taşımaktadır. Yapılan meme muayenesi

sırasında herhangi bir belirti, bozukluk vs. fark edilirse ise acilen bir hekime başvurulması gerekmektedir. Meme kanserinin belirtileri konusunda unutulmaması gereken nokta, memede meydana gelen değişikliklerin birçok nedeni olduğudur. Memede ele gelen kitlelerin çoğu kanser olmamakla beraber, kadınlar tarafından memede farklı bir kitle veya sertlik fark edildiğinde gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Oluşan kanserli hücrelerin (tümörlerin) mümkün olduğunca erken fark edilmesi, meme kanseri dâhil olmak üzere tüm kanser türleri için tedavi açısından çok büyük önem arz etmektedir. Ancak bazı belirtiler ile karşılaşılmasına rağmen birçok insanın hekim kontrolüne gitmeyi geciktirdiği veya ihmal ettiği maalesef bilinen bir gerçektir. Özellikle meme kanseri oluşum süreci için, insanların kendileri için neyin normal olduğunu (şekil, sertlik, renk değişikliği gibi) bilmeleri, memelerinin sağlıklı iken doğal yapısını incelemeleri, değişiklikler gördüklerinde acilen sağlık kuruluşlarına gitmeleri tavsiye edilmektedir [37]. Erken tanı parametresinin önemi bakımından özellikle 40 yaşın üzerindeki kadınların her yıl veya en azından iki yılda bir mamografi çektirmeleri tavsiye edilmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında, meme kanserinin belirtileri ile ilgili olarak yer alan ifadeler incelendiğinde;

- Memede doğal olmayan bir kitlenin varlığı,
- Memenin dokusunun portakal kabuğuna benzer bir görüntü alması,
- Doğumsal sebepler dışında, meme ucunun içe çekilmesi,
- Meme ucundan kanlı ya da kansız akıntı gelmesi,
- Meme derisinde kızarıklık, ülser veya ödem meydana gelmesi,
- Lenf bezlerinde büyüme olması ve
- Kolda şişlik veya ödem oluşması gibi belirtiler meme kanseri oluşumu hakkında şüphe duyulması gerektiğini göstermektedir [38].



Şekil 3.4 Meme kanseri belirtileri [39]

Meme kanseri genellikle ilk olarak bölgesel lenf bezlerine yayılmaktadır ve çoğunlukla da koltukaltı lenf bezlerine tutunmaktadır. Bölgesel lenf bezlerine yayıldıktan sonra da müdahale edilmez ise kanser hücreleri bölgesel lenf bezlerini de aşarak dolaşım sistemine katılmaktadırlar. Dolaşım sistemine katılan kanser hücreleri ise sırasıyla akciğer, plevra (akciğer zarı), kemik (kaburga, bel omurları, kafatası, kol kemikleri), karaciğer, periton (karın zarı), böbrek üstü bezleri, beyin ve yumurtalıklara metastaz yapabilmektedirler. Meme kanserinin ileriki aşamalarında kanserin meme dışındaki başka organlara yayılması (metastaz) da ölümcül olabilmektedir [37]. Meme kanseri hastalarında metastaz, sıklıkla görülen durumlardan biri olarak ifade edilmektedir. Meme kanseri için tarama cihazlarının gelişme göstermesi, tedavi yöntemlerinde ilerleme kaydedilmesi metastazın hala çözülmemiş bir sorun olduğu gerçeğini maalesef değiştirememiştir [40].

3.4 Meme Kanseri ve Elementler

Radyasyona maruz kalma, alkol, beslenme gibi yaşam tarzı alışkanlıkları, meme kanserinin risk faktörlerinden bazılarıdır. Belirlenmiş ana faktörler, artan östrojen seviyesi, erken menarş, geç menopoz gibi hormonal bozukluklar, geç gebelik, emzirme

yetersizliği ile ilgili fizyolojik değişiklerdir [41]. Vücutun fizyolojik ve biyolojik dengesinde elementler çok büyük önem arz etmektedir. Meme kanseri hastalığının metabolik faaliyetler ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda elementler, teşhis ve tedavi için önemli rol oynamaktadır. Meme kanseri ile elementlerin ilişkisi hakkında birçok çalışma bulunmaktadır. Meme kanseri hastalarının dokularıyla yapılan bir çalışmada (Darbre vd.) alüminyum seviyelerinin tümör dokularında, sağlıklı dokulara göre artış gösterdiği gözlenmiştir [42]. Kalsiyum açısından zengin olan sütün üretim merkezi olan memede, kalsiyumun önemi ve meme kanseri ile ilişkisi hakkında birçok epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır [43]. Castiglioni ve Maier, magnezyum ve kanser hakkında yaptıkları bir çalışmada, uygun miktarda magnezyum alımının kanser riskini düşürebileceğini gösteren sonuçlar elde etmişlerdir [44]. Yu ve Zhang, 2017’de gerçekleştirdikleri bir çalışma ile serumda bulunan nikel konsantrasyonlarının meme kanseri hastalarında, kontrol grubuna göre fazla olduğunu ve dolayısıyla nikel maruz kalmanın, meme kanseri risk faktörlerinden sayılabileceğini bildirmişlerdir [45]. Jablonska vd. tarafından 2017’de gerçekleştirilen başka bir çalışmada, meme kanseri hastalarındaki tümör gelişimi ile bazı elementler arasında korelasyon gözlenmiştir. Selenyum ve demir seviyelerinin, tümör dokularında, sağlıklı dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve buna ek olarak, metastaz gerçekleşmiş hastaların Selenyum seviyelerinde kayda değer bir artış olduğundan, selenyumun metastaz hakkında önemli bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir [46].

DENEYSEL METOD VE YÖNTEMLER

4.1 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Kan numunelerinin analize hazırlanması için çeşitli yöntemler mevcuttur. Kan numuneleri ile yapılacak çalışmalarda kan; toplam kan, serum, plazma olarak üç farklı şekilde kullanılabilir. Yapılacak olan analizlere en uygun tür seçilmelidir.

- **Toplam kan (total kan):** Serum veya plazması ayrılmamış kandır. Kan sayımı (hemogram) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) tayini, kan hücrelerinin (eritrosit, trombosit, lökosit) eldesi için gereklidir. Antikoagulanlı tüpe alınarak saklanır.
- **Serum:** Pıhtılaşmış kandan şekilli elemanlar (eritrosit, lökosit, trombosit) ayrıldıktan sonra geri kalan sıvı kısımdır. Birçok analiz için tercih edilir. Antikoagulansız tüpe alınan kandan elde edilir.
- **Plazma:** Pıhtılaşması antikoagulanlarla önlenmiş kandan şekilli elemanlar (eritrosit, lökosit, trombosit) ayrıldıktan sonra geri kalan sıvı kısımdır. Antikoagulanlı tüpe alınan kandan elde edilir [47, 48].

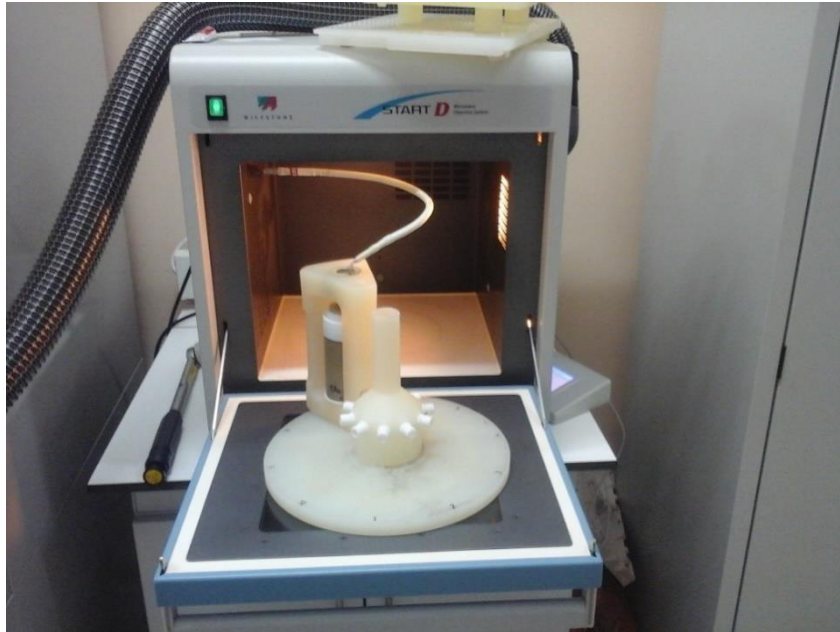
Bu çalışmadaki analizlerde toplam kan numuneleri kullanılmıştır. Kan örneklerinde element tayinleri yapılmak istendiği, serumu veya plazması ayrılırken doğabilecek element kayıplarını önlemek adına toplam kan numuneleri ile çalışılmıştır. Meme kanseri hastalığı teşhisi konmuş 40 hasta ve 40 adet de kontrol grubu olmak üzere

toplam 80 adet kan numuneleri 5ml'lik EDTA'lı (etilen diamin tetra asetik asit) tüplere alınmıştır. Numuneler 1'den 80'e kadar hasta kimliklerine göre numaralandırılmıştır.



Şekil 4.1 Hastalardan birine ait toplam kan numunesi

5 ml'lik kan numunesinin tüp ile beraber dijital tartıda ağırlığı ölçülmüştür. Mikrodalga fırında çözündürme işlemi yapılmak üzere mikrodalga setine numuneler alınmıştır (Şekil 4.1). Numuneler edtalı tüplerden mikrodalga setine alındıktan sonra tüplerin ağırlıkları tekrar ölçülmüş (Şekil 4.4) ve kayıt edilmiştir. Her bir numune için tekrarlanan bu işlem sayesinde mikrodalga setine alınan örneklerinin her biri için ayrı ayrı kütle değerleri elde edilmiştir.



Şekil 4.2 Çalışmada kullanılan mikrodalga cihazı (Milestone Start D)



Şekil 4.3 Çalışmada kullanılan mikrodalga seti



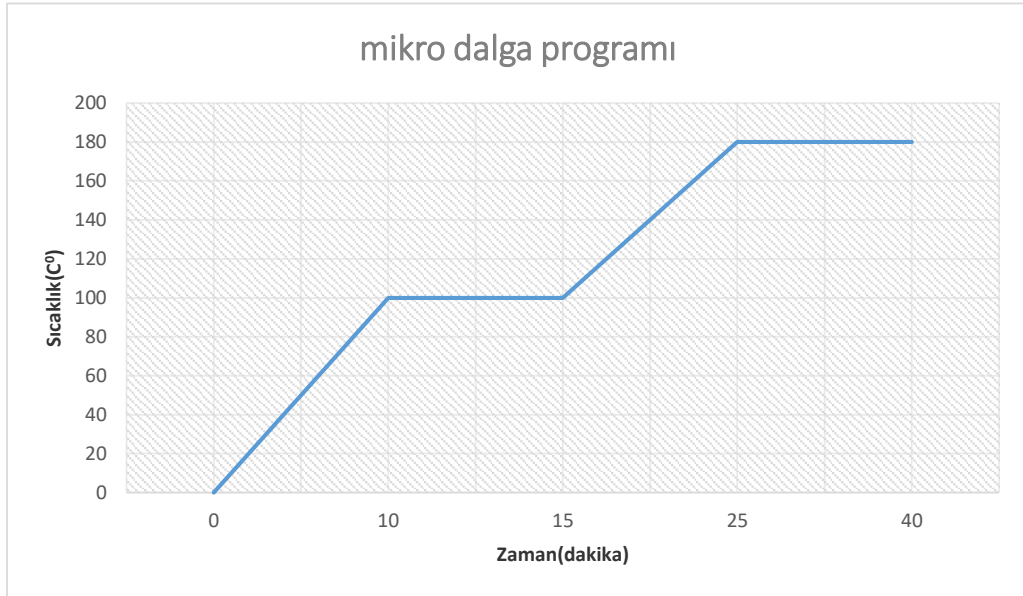
Şekil 4.4 Çalışmada kullanılan dijital tartı



Şekil 4.5 Mikrodalga setine alınmış kan numuneleri

Mikrodalga setine alınan numunenin üzerine 2ml hidrojenperoksit ve 6ml nitrik asit eklenmiştir. Aşağıdaki mikrodalga programı (sıcaklık-zaman) kullanılarak her numune için çözdürme işlemi tamamlanmıştır.

Çizelge 4.1 Mikrodalga çözdürme programı (sıcaklık-zaman)





Şekil 4.6 Çalışmada kullanılan hidrojen peroksit (H₂O₂ (%30), Merck)



Şekil 4.7 Çalışmada kullanılan nitrik asit (HNO₃ (%65), Merck)

Bu çalışma boyunca kullanılan tüm kimyasallar analitik dereceli veya yüksek saflıkta idi. Kullanılan tüm ölçekler (jojeler, beherler vs.) kullanımdan önceki gün boyunca hacimce %10 nitrik asit çözeltisinde bekletilerek temizlenmiştir. Daha sonra deiyonize su ile iyice durulanmış ve kurutulmuştur. Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca ve Mg'nin stok çözeltileri, deiyonize suda uygun multi-kalibrasyon standardını (Agilent Technologies, 10.00 µg/mL) alarak günlük olarak hazırlanmıştır. Tüm seyreltme, durulama ve temizleme prosedürleri için Milli-Q saflaştırma sisteminden çıkan deiyonize saf su kullanılmıştır. İndüktif çift plazma-kütle spektrometresinde plazmanın üretimi için yüksek saflıkta argon gazı kullanıldı. Mikrodalga sindirim sistemi ile numune hazırlamada nitrik asit (HNO₃ (%65), Merck) (Şekil 4.6), hidrojen peroksit (H₂O₂ (%30), Merck) (Şekil 4.7) ve deiyonize saf su kullanıldı.

Mikrodalgada çözdürme işlemi tamamlandıktan sonra sistemin soğuması için yaklaşık olarak 1 saat beklenmiştir. Sistem kullanıma uygun sıcaklığa düştükten sonra mikrodalga setindeki numuneler 25ml'lik balon jojelere alınmıştır. Kaybı minimuma indirmek için her bir numunenin bulunduğu kap saf su ile iki kez yıkanarak balon jojedeki numunenin üzerine eklenmiştir. Otomatik pipet kullanılarak balon jojeler içinde bulunan numunelerin hacimleri ultra saf su ile 25ml'ye tamamlanmıştır. Balon jojelerde bulunan 25ml'lik karışımlar çalkalanarak 50ml'lik falkon tüplere aktarılmıştır (Şekil 4.8). ICP-MS ve ICP-AES kullanılarak yapılacak element tayinleri için uygun duruma gelen numuneler, tayinler tamamlana kadar 4°C'de saklanmıştır.

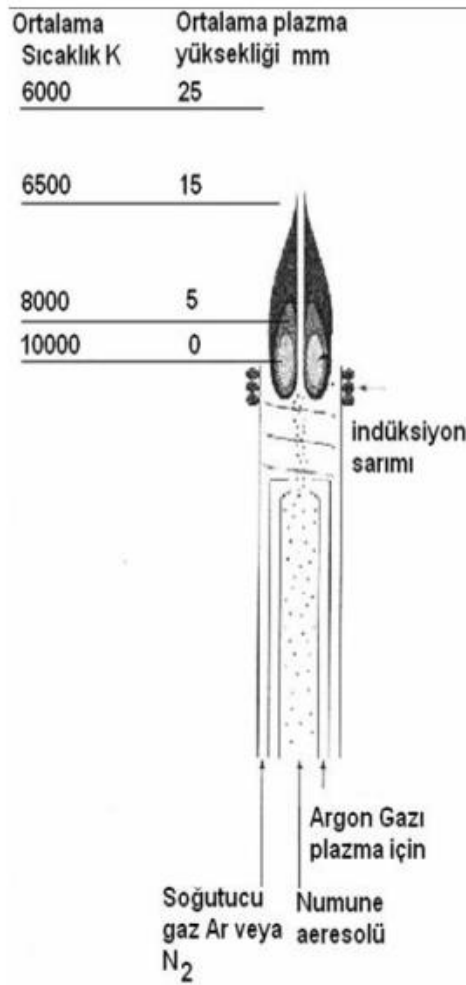


Şekil 4.8 Çözdürme işlemi sonrası falkon tüplere alınan, ICP-MS ve ICP-OES cihazlarında element tayinine hazır numuneler

4.2 Analizlerde Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

4.2.1 İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma – Kütle Spektrometresi (ICP-MS)

ICP-MS katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, ucuz, hassas ve doğru biçimde, niteliksel ve niceliksel olarak ölçülmesine olanak sağlayan ileri teknoloji ürünü bir analiz tekniğidir. Teknik, elektromanyetik indüksiyonla 10,000°K sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örneğin iyonize edilmesi, iyonize elementlerin kütle spektrometresi tarafından ayrıştırılması ve element konsantrasyonlarının elektron çoğaltıcı bir dedektör tarafından ölçülmesi aşamalarını içerir. İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma-Kütle Spektrometresi (ICP-MS), analiz edilmek istenen örnekteki elementler ICP de iyonlaştırıldıktan sonra kütle spektrometresine (MS) gönderilirler ve burada kütle/yük (m/Z) oranlarına göre ayrılarak ölçülürler [49].



Şekil 4.9 İndüktif eşleşmiş plazma sıcaklıkları [50]

Örneklerdeki tüm elementlerin konsantrasyonları 1 ile 2 dakika arasında değişen oldukça kısa bir sürede ölçülür. ICP-MS ölçüm tekniğinde bazı örnekler için gereken işlemler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 ICP-MS için örnek hazırlama

Örnek Türü	Çözeltiye Alma İşlemi	ICP-MS Analiz Tekniği
Sıvı (Organik-İnorganik)	Gerekmez	Çözelti ICP-MS
Sıvı (Organik-İnorganik)	Mikro Dalga Fırını	Çözelti ICP-MS
Katı (Organik-İnorganik)	Öğütme > Sıcak Tabla	Çözelti ICP-MS
Katı (Organik-İnorganik)	Öğütme > Eritiş/Füzyon	Çözelti ICP-MS
Katı (Organik-İnorganik)	Öğütme > Mikro Dalga Fırını	Çözelti ICP-MS
Katı (Organik-İnorganik)	Gerekmez	Lazer Aşındırma ICP-MS

Kan örneklerinde elementlerin tayinleri, Yıldız Teknik Üniversitesi Merkezi Laboratuvarında ICP-MS (ORS ile Agilent 7700 serisi) ve ICP-AES (ICPE-9000) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Octopole reaksiyon sistemi (ORS), bir gaz ile basınçlandırılmış paslanmaz çelik bir kapta bir octopole iyon kılavuzu içeren bir çarpışma reaksiyon hücresidir (CRC). CRC, poliatomik türlerden kaynaklı parazitleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılan bir teknolojidir [49]. ICP-MS, Agilent ASX 500 Serisi Otomatik örnekleyiciyle birlikte bir bilgisayar tarafından kontrol edilmektedir. Mercek voltajları, diyafram voltajı, dörtlü kutup altı kutuplu voltaj, nebülizerdeki argon akış hızı, meşalenin yatay ve düşey konumu, numune alma derinliği ve ileri güç dahil tüm sistem parametreleri, ilgi konusu analitler için yüksek hassasiyetler elde etmek için optimize edildi. ICP-MS'in duyarlılığı, her analiz setinden önce kontrol edildi ve duyarlılıklarda herhangi bir azalma olması durumunda yeni bir optimizasyon gerçekleştirildi. ICP-MS çalışma ayarları Çizelge 4.3'de verilmektedir.

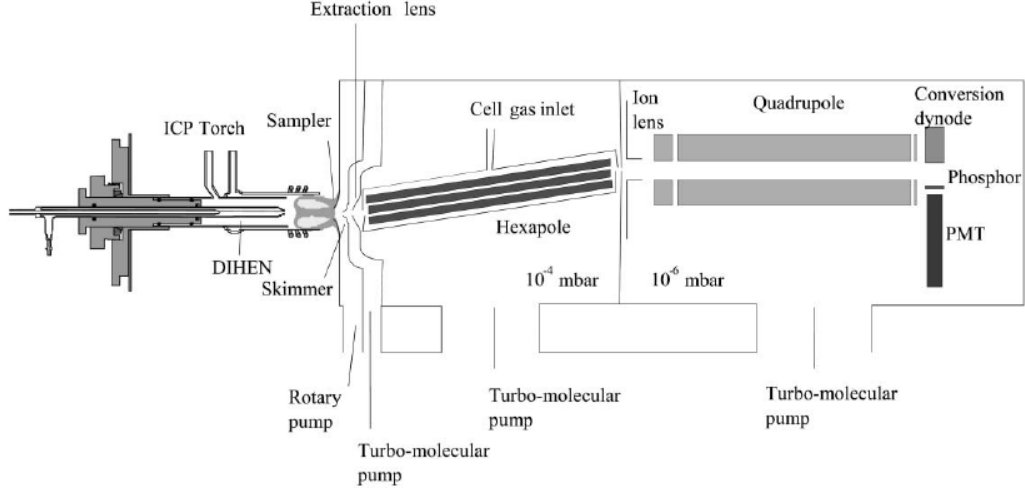
Çizelge 4.3 ICP-MS çalışma ayarları.

<i>RF Power</i>	1550 W
<i>RF Matching</i>	1.80 V
<i>Sample Depth</i>	8.0 mm
<i>Carrier Gas</i>	1.07 L/min
<i>Nebulizer Pump</i>	0.10 rps
<i>S/C TEMP</i>	2.0 °C

Örnekler genel olarak bir solüsyon halinde ve nebulizer aracılığıyla cihaza gönderilir. Katı veya sıvı örnekler genel olarak bir solüsyon halinde örnek giriş sistemi aracılığıyla nebulizere ve spreyciye gönderilir. Buradaki yüksek hızlı argon akışı sayesinde örnek solüsyon sisletirilir. Sadece çok küçük damlacıklar argon plazmasına taşınır, diğerleri doğrudan atığa gider. 6000°K-10.000°K sıcaklığındaki plazma, örneği buharlaştırır ve iyonize eder. İyon akışı atmosferik basınçtan örnekleyici (sampler) ve süzücü (skimmer) konuları aracılığıyla yüksek vakumlu ortama geçer. Daha sonra iyon akımı, iyon lensleri aracılığıyla quadropola odaklanarak kütle filtresine yönlendirilir. İyonlar kütle spektrometrede kütle/yük oranına göre ayrılırlar ve detektör tarafından ölçülürler (Şekil 4.11) [51].



Şekil 4.10 ICP-MS cihazı (Agilent 7700)



Şekil 4.11 ICP-MS diagramı

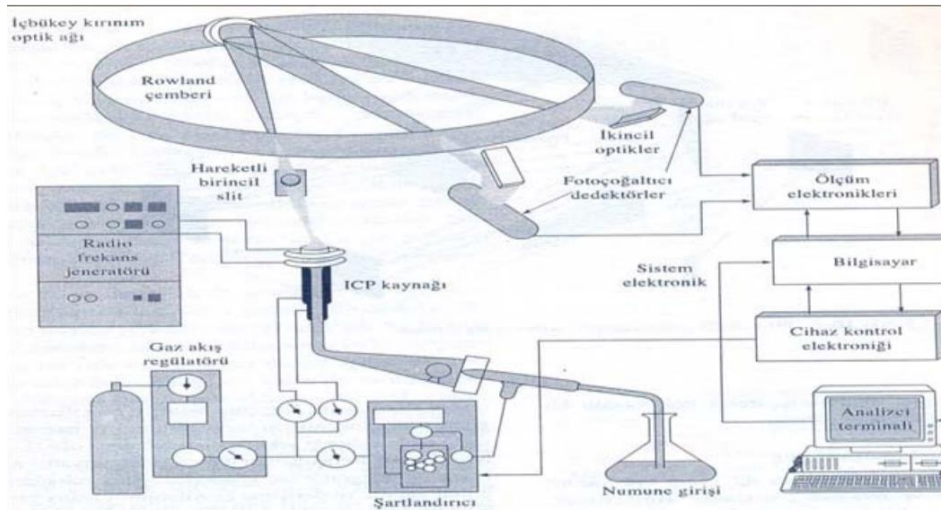
4.2.2 İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma – Atomik Emisyon Spektrometresi (ICP-AES)

ICP-AES cihazı (optik emisyon spektrometresi (OES) veya atomik emisyon spektrometresi (AES) olarak da adlandırılabilir) indüktif olarak eşleştirilmiş plazma kaynağından oluşan serbest atom ya da iyonların oluşturduğu emisyon spektrumunu temel alan bir elemental analiz tekniğidir. ICP-AES birçok araştırma alanında kullanılmaktadır. ICP kaynağı, aynı ICP-MS cihazında da olduğu gibi argon vb. soygazlardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazmayı üretir. Bir numune plazmanın merkezine enjekte edildiğinde, 10.000°K sıcaklıktaki plazma, numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bu olaylar, çalışılan elementlerin kendilerine özgü frekansta ışığı yayması ile sonuçlanır. Bu ışık şiddeti, numune içerisindeki elementlerin derişimi ile doğru orantılıdır ve bir emisyon spektrometresi ile ölçülür [50].

ICP-AES' in bazı avantajları;

- ✓ Geniş doğrusal çalışma aralığı
- ✓ Düşük tayin sınırı
- ✓ Kimyasal girişimin olmaması
- ✓ Elementler arası düşük etkileşim
- ✓ Ölçümlerde güvenilirlik

Birçok çeşitli örneğin hızlı bir şekilde ölçülmesine olanak verdiğinden ve düşük tayin seviyelerine inebildiğinden, tıbbi analizler (kan, idrar, doku vs.) için uygundur ve tercih sebebidir.



Şekil 4.12 ICP-AES diagramı [52]

ICP-AES'in tıbbi analizler (kan, idrar, doku vs.) için uygunluğunu gösteren bazı özellikler şunlardır;

- ICP-AES'in element analiz tekniği yaklaşık 70 farklı kimyasal elementin tayinine olanak sağlar.
- ICP-AES çoğunlukla bilinen, izlenen metallerin (örneğin, Cu, Cr, Ni ve Zn) belirlenmesinde yeterli hassasiyete sahiptir. Diğer tekniklere göre daha yüksek performans sağlar. Ti, W, V gibi elementlerin ve bazı ametallerin tayinine de imkân tanır.
- Teorik olarak, numuneler sıvı, gaz veya katı fazlarda da cihaza sunulabilirken pratikte çoğu örnek sıvı fazda elde edilebilir. Gaz örneklerinin ölçümünde As, Se ve Sb gibi gaz halindeki kararlı hidrürler önemli ikincil (yardımcı) tekniktir.
- ICP-AES oldukça geniş bir kalibrasyon aralığına sahiptir. Sadece tek bir numune hazırlanmasıyla yüksek ve düşük ppm (part per million) seviyelerinde ölçüm yapılabilmektedir [53, 54].

Kan örneklerindeki elementlerin tayinlerinde, konsantrasyonları diğer elementlere göre yüksek olan Na, K, Ca ve Mg makro elementleri için Yıldız Teknik Üniversitesi Merkezi Laboratuvarında ICP-AES (ICPE-9000) kullanılmıştır. Tüm sistem parametreleri, söz konusu numuneler için yüksek hassasiyetlerde sonuçlar elde etmek üzere optimize edilmiştir. ICP-AES'in duyarlılığı, her analiz setinden önce kontrol edilmiş ve duyarlılıklarda herhangi bir azalma olması durumunda yeni bir optimizasyon gerçekleştirilmiştir. ICP-OES çalışma ayarları Çizelge 4.4'de verilmiştir.

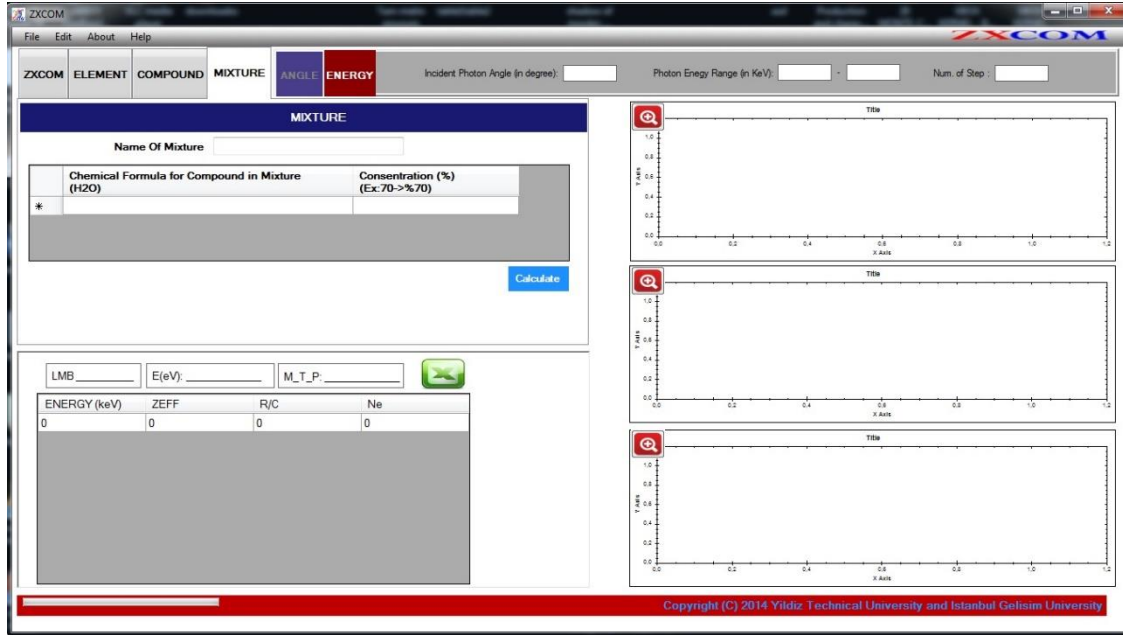
Çizelge 4.4 ICP-AES çalışma ayarları.

RF Power	1200 W
Plasma Gas	10 L/min
Auxiliary Gas	0.60 L/min
Carrier Gas	0.70 L/min
Exposure Time	30 Sec
PPR Speed	20/60 rpm.

4.2.3 ZXCOM programı ve etkin elektron yoğunluğu

ZXCOM, etkin atom numarası (Z_{et}), etkin elektron yoğunluğu (N_{et}) ve Rayleigh/Compton saçılma oranlarını herhangi bir element, bileşik veya karışım için 1keV – 100 GeV enerji aralığında hesaplayabilen Eyecioğlu vd. tarafından yazılan Windows tabanlı bir programdır. Periyodik tabloda bulunan ilk 100 element için her enerji aralığı için gerekli tüm bilgiler veritabanında bulunmaktadır. Visual C+ programlama dili kullanılarak yazılmıştır. Programın kurulum dosyası <http://photon.yildiz.edu.tr/zxcom.php> linki yardımıyla indirilebilir [55].

Aşağıdaki şekilde de görüldüğü gibi program kolay bir kullanıcı arayüzüne sahiptir.



Şekil 4.13 ZXCUM yazılımı arayüzü

Bu yazılım sayesinde, bir bileşiğin ya da karışımın etkin elektron yoğunluğu hesaplamaları, çok kısa sürede gerçekleşmektedir. ZXCUM programı ile etkin elektron yoğunluğunu hesaplayabilmek için sadece örneğin içeriğinde bulunan elementlerin nicel ve nitel olarak bilinmesi yeterlidir.

Herhangi bir numune için etkin atom numarası,

$$Z_{etkin} = \frac{\sigma_{t-a}}{\sigma_{t-e}}$$

şeklinde hesaplanabilmektedir. Burada σ_{t-a} toplam etkin atomik tesir kesiti ve σ_{t-e} toplam etkin elektronik tesir kesitleridir. Programda kullanılan formül ve hesaplamaların detaylarına İçelli vd.'nin 2012 yılında yaptıkları çalışmasından ulaşılabilmektedir [56]. Bir numunenin Z_{et} değeri, deneysel olarak, çeşitli hesaplamalarla, ZXCUM vb. programlar gibi birden çok yöntem ile elde edilebilmektedir. Bir numunenin elektron yoğunluğunu hesaplayabilmek için Z_{et} değerinin bilinmesi gereklidir.

Bu tez çalışmasında kullanılan ZXCUM programı, numunelerin Z_{et} değerini ve dolayısıyla N_{et} değerini kolaylıkla hesaplayabilmektedir. Bunun için, daha öncede bahsedildiği gibi elektron yoğunluğu öğrenilmek istenen numunenin elemental dağılımının yüzdece bilinmesi yeterli olmaktadır. Birim kütle başına düşen elektron sayısı N_{et} olarak ifade

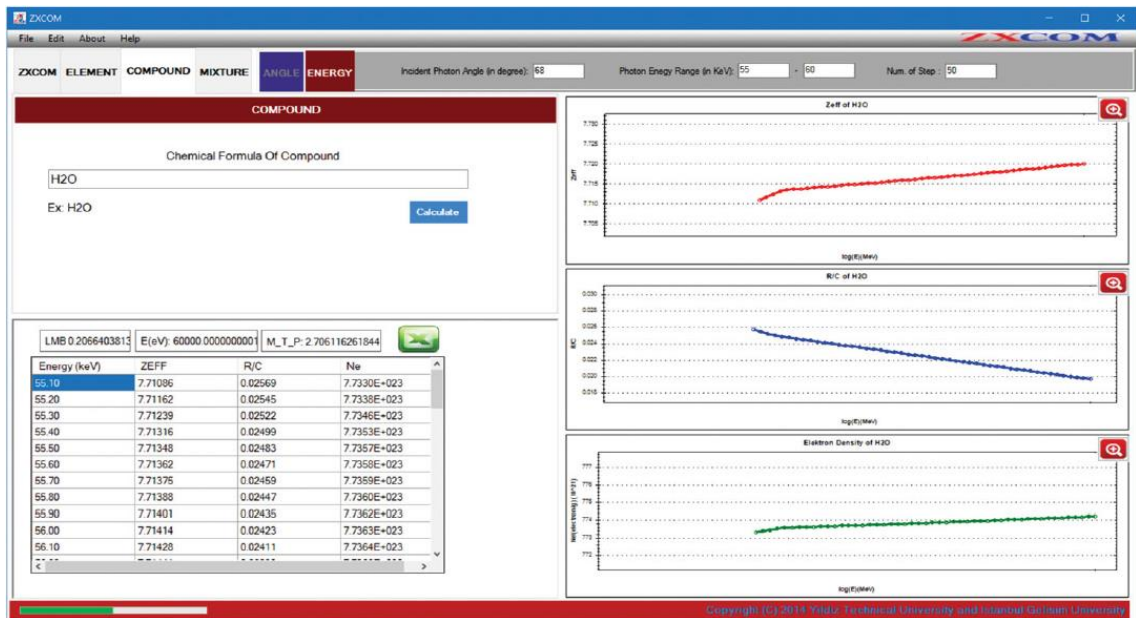
edilebilir. Birim kütle başına düşen elektron sayısı (elektronlar/g) etkin elektron yoğunluğu olarak adlandırılmaktadır (N_{et}).

Bir numunenin etkin elektron yoğunluğunu hesaplamak için,

$$N_{et} = \frac{N_A n Z_{et}}{\sum N_i A_i} = \frac{N_A Z_{et}}{\langle A \rangle}$$

ifadesi kullanılır. Burada N_A Avagadro sayısı; n , moleküldeki toplam atom sayısı; N_i , toplam atom sayısı; A_i , numunenin atomik kütlesi ve $\langle A \rangle$, numunenin ortalama atomik kütlesidir [57].

ZXCOM programı tarafından su için yapılmış hesaplamaların çıktısı Şekil 4.14’de verilmiştir.



Şekil 4.14 ZXCOM programı su için hesaplama çıktısı örneği [55]

4.3 İstatistiksel Analizler

Hekimler tarafından meme kanseri tanısı konan hastalar ile kontrol grubu arasında 14 element için istatistiksel karşılaştırmalar yapmak için önce istatistiksel bir test olan Kolmogorov-Smirnov normalite testleri uygulandı. Kolmogorov-Smirnov'a göre, iki bağımsız grup (hasta ve kontrol) arasında önemli farklar arama sürecinde hangi istatistiksel prosedürlerin kullanılacağına karar verilmesi için testler yapıldı. Kolmogorov-Smirnov'a göre grupların verileri normal dağılıma sahip olup olmadığı

kontrol edildi (parametric veya non-parametric). Eğer gruplar normal dağılıma sahip ise independent sample t test (bağımsız örneklem t testi) uygulandı. Eğer gruplar normal dağılıma sahip değil ise Mann-Whitney U testi uygulandı.

Bağımsız örneklem t testi grup ortalamalarına dayanır ve iki normal dağılan grubu karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılır.

Aşağıdaki iki hipotez %95 güven seviyesinde test edilmiştir;

H_0 : Element değerleri açısından iki grup arasında fark yok

H_a : Element değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark var.

Hesaplanan p-değeri 0.05'ten düşük olduğunda, H_0 hipotezi reddedilir ve iki grubun istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu sonucuna varılabilir. Bağımsız örneklem t testinin parametrik olmayan bir alternatifi olan Mann-Whitney U testi grup medianslarına dayanır ve grupların normal olmayan dağılımlara sahip olması durumunda kullanılır. Aynı hipotezler %95 güven düzeyinde test edildi. Buna ek olarak, normal dağılıma sahip olmayan elementler arasındaki ilişkiyi bulmak için Spearman'ın oran korelasyon testi yapılmıştır. Bu parametrik olmayan test sadece elemanlar arasındaki korelasyon derecesini değil, aynı zamanda ilişkilerin yönünü de gösterir.

4.3.1 Normallik testi

Veri gruplarının normallik testleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testlerine bakılarak anlaşılabilmektedir. Gözlem sayısı 29'dan az olduğunda Shapiro-Wilks testi, gözlem sayısı 29 ve daha fazla olduğunda ise, Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmalıdır [58].

Bu testin sıfır (H_0) ve karşıt (H_a) hipotezleri aşağıdaki gibi yazılmaktadır;

H_0 : Verilerin dağılımı normal dağılıma uyar.

H_a : Verilerin dağılımı normal dağılıma uymaz.

Her iki test için de verilerin sig. değeri %5'ten büyük olduğunda H_0 hipotezi kabul edilir. Yani verilerin normal dağılıma sahip oldukları söylenebilmektedir. Eğer bu değer %5'ten küçük olursa H_0 hipotezi reddedilir. Yani verilerin normal dağılıma sahip olmadıkları söylenmektedir [58].

4.3.2 t-Testi

Normal dağılıma sahip (parametrik) veri grupları için uygulanan t testi, iki örneklem grubu arasında ortalamalar açısından fark olup olmadığını araştırmak için kullanılmaktadır. t testi, bir gruptaki ortalamanın diğer gruptaki ortalamadan önemli derecede farklı olup olmadığını belirler. t testi her zaman iki farklı değeri veya iki farklı ortalamayı karşılaştırır [58].

t test analizlerinde gruplar arası farklılıkların anlamlılık düzeyleri incelenirken tek kuyruklu veya çift kuyruklu olmaları söz konusudur. Çift kuyruk testinde, bir grubun ortalamasının diğer grubun ortalamasından farkının pozitif veya negatif yönde olması önemsenmez. Tek kuyruk testinde ise, birinci gruba ikinci grubun ortalamalarının belirli bir yönde (pozitif veya negatif) olması beklenmektedir. Bu çalışmadaki grupların ortalamaları arasındaki farkın yönü de önemli olduğundan (pozitif veya negatif), tek kuyruk testi kullanılmıştır [58].

3 farklı t test alternatifi bulunmaktadır;

- Independent-Samples t Test (bağımsız iki örnek t testi)
- Paired Samples t Test (eşleştirilmiş, bağımlı iki örnek t testi)
- One Sample t Test (tek örnek t testi)

Veri grubuna uygun t testi seçilerek uygulanmalıdır. Bu çalışmada, 40 adet meme kanseri hastasından oluşan bir grup ve 40 adet sağlıklı insanlardan oluşan ikinci grup olan kontrol grubu için bağımsız iki örnek t testi kullanılmıştır.

4.3.3 Mann Whitney U Testi

Mann Whitney U testi, iki bağımsız grup arasındaki farklılıkların tespiti için kullanılmaktadır. Bu test, bağımsız örnekler için uygulanan t testlerinin parametrik olmayan veri grupları için alternatifidir. t testinde bağımsız grupların ortalamaları karşılaştırılırken, Mann Whitney U testi grupların medyanlarını karşılaştırmaktadır. İki grup içerisindeki sürekli değişkenlerin değerlerini sıralı hale dönüştürmekte ve böylece iki grup arasındaki sıralamanın farklı olup olmadığını değerlendirilmektedir [58].

Çizelge 4.5 İki grup için karşılaştırmalı istatistiksel analiz akışı

Bir gruptaki verilerin sayısı 29'dan fazla mı?	
Evet	Hayır
Kolmogorov-Smirnov Testi	Shapiro-Wilks Testi
Veriler normal dağılıma sahip mi? (parametrik mi?)	
Evet	Hayır
t testleri	Mann Whitney U testi

4.3.4 Korelasyon

4.3.4.1 Pearson korelasyon analizi

Korelasyon kavramını tanımlayabilmek adına öncelikle değişkenlerden bahsetmek gerekmektedir. X ve Y iki farklı bağımsız değişken için, X ve Y'nin kendisi arasında var olan lineer ilişkinin gücü ölçülmek istenmektedir. X ve Y'nin arasındaki lineer ilişkinin gücü için Pearson korelasyon katsayısı denen p parametresi kullanılır [59].

Pearson korelasyon katsayısı;

$$p = \frac{cov(X, Y)}{\sqrt{Var(X) \cdot Var(Y)}}$$

olarak tanımlanır. P'yi tahmin etmek için (X,Y) rastgele değişkeni üzerindeki $\{(x_i, y_i); i=1, 2, \dots, n\}$ gözlemleri kullanılmaktadır.

$S_{xy} = \sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$, $S_{xx} = \sum (x_i - \bar{x})^2$ ve $S_{yy} = \sum (y_i - \bar{y})^2$ olmak üzere p için tahmin edici;

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}} \text{ 'dir.}$$

r'ye örneklem korelasyon katsayısı denir. r korelasyon katsayısı ise;

$$r = \frac{\sum (x_i \cdot y_i) - n \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{(\sum x_i^2 - n(\bar{x})^2)(\sum y_i^2 - n(\bar{y})^2)}}$$

olarak tanımlanmaktadır ve r korelasyon katsayısı, -1 ve +1 arasında bulunur [59].

4.3.4.2 Spearman's Korelasyon Analizi

Rassal bir örnekleme için (x_1, y_1) , (x_2, y_2) , (x_3, y_3) , ..., (x_i, y_i) şeklinde verilere sahipsek ve bu veriler (x, y) kendi içlerinde artan büyüklük sırasına konsa ve bu sıra sayılarının örneklem korelasyonu hesaplanırsa, bulunan katsayıya Spearman sıra korelasyonu katsayısı (r_s) denir. Spearman sıra korelasyon katsayısı doğrudan sıralı olarak elde edilen veya belirli bir kritere göre sıralanmış olan iki değişken arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacıyla kullanılır. Spearman's korelasyon katsayısı, Pearson korelasyon katsayısının parametrik olmayan karşılığıdır [60].

Spearman sıra korelasyon katsayısı;

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_1^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Şeklinde verilmektedir.

Burada;

d_i , çiftlerin sıra sayıları arasındaki farktır.

n , gözlem sayısıdır.

ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. Kanserli ve Kontrol Grupları için Element Tayinleri, Tanımlayıcı İstatistikler ve İkili Karşılaştırma Analizi

Eser ve makro element tayinleri, kanser hastaları ve sağlıklı grup (kontrol) olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb elementleri eser miktarlarda konsantrasyonlara sahip olduklarından dolayı daha hassas tayinler olan ICP-MS cihazı kullanılarak tayin edilirken, konsantrasyonları yüksek olan Na, K, Ca ve Mg elementleri ICP-AES cihazıyla tayin edilmiştir. Tüm 14 element için elde edilen veriler ppm (part per million) ve ppb (part per billion) cinsinden çizelgelerde verilmiştir. İki grup arasında, element konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olup olmadığı incelenmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar için Kolmogorov-Smirnov normallik testleri, Mann-Whitney U testleri, independent sample t testleri ve Spearman's korelasyon testleri uygulanmıştır. Ayrıca her bir element için iki gruba ait (meme kanseri grubu ve kontrol grubu) element konsantrasyon dağılımları grafiklerde gösterilmiştir. Meme kanseri grubu ve kontrol grubunun element konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olup olmadığını araştırırken hangi testlerin kullanılacağına karar vermek için öncelikle grupların dağılımlarının parametrik olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile kontrol edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılıma sahip gruplar arasındaki inceleme bağımsız örneklem t testi kullanılarak

yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan (parametrik olmayan) gruplar arasında anlamlı farklar olup olmadığının kontrolü ise Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

5.1.1. Alüminyum

Çizelge 5.1. Alüminyum tayini sonuçları

Alüminyum -Al (ppm)(µg/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std. sapma	Kanser Grubu	Std. sapma
1	16,68	1,14	< 0,03	
2	37,65	2,57	< 0,05	
3	19,30	1,32	13,61	0,93
4	16,27	1,11	< 0,02	
5	23,41	1,60	< 0,04	
6	34,51	2,36	32,15	2,20
7	< 0,03		< 0,03	
8	24,77	1,69	22,57	1,54
9	12,08	0,83	21,10	1,44
10	24,00	1,64	37,88	2,59
11	13,46	0,92	6,04	0,41
12	12,81	0,88	7,42	0,51
13	39,58	2,70	7,89	0,54
14	13,37	0,91	7,76	0,53
15	45,05	3,08	13,02	0,89
16	10,13	0,69	13,86	0,95
17	27,39	1,87	27,45	1,87
18	14,21	0,97	6,23	0,43
19	28,21	1,93	6,63	0,45
20	25,68	1,75	26,55	1,81
21	12,27	0,84	14,98	1,02
22	< 0,1		< 0,1	
23	14,35	0,98	5,29	0,36
24	9,30	0,64	18,15	1,24
25	15,51	1,06	8,17	0,56
26	15,50	1,06	6,62	0,45
27	11,24	0,77	4,34	0,30
28	< 0,03		< 0,03	
29	15,85	1,08	6,33	0,43
30	38,76	2,65	7,55	0,52
31	13,46	0,92	20,66	1,41
32	10,66	0,73	16,50	1,13
33	Nd		< 0,03	
34	43,96	3,00	10,34	0,71
35	18,83	1,29	19,33	1,32
36	11,61	0,79	< 0,03	
37	18,11	1,24	14,24	0,97
38	11,28	0,77	17,62	1,20
39	11,30	0,77	3,88	0,26
40	35,98	2,46	19,52	1,33

Tayin sınırı altında kalanlar için üst sınır değerleri kullanılmıştır. Analizde sağlıklı grup ve kanserli grup değerlerinin bulunduğu sütunlar baz alınmıştır (Çizelge 5.1).

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.2 Alüminyum için tanımlayıcı istatistikler

Al			
Kontrol	N	Geçerli Kayıp	39 0
	Ortalama		19,1459
	Varyans		135,244
	Çarpıklık		0,678
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,378
	Minimum		0,03
	Maksimum		45,05
Meme Kanseri	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		11,1010
	Varyans		94,696
	Çarpıklık		0,828
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		0,02
	Maksimum		37,88

Çizelge 5.3 Alüminyum için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Al	0,174	39	0,005	0,916	39	0,007
Meme Kanseri Al	0,168	40	0,006	0,915	40	0,005

a. Lilliefors Significance Correction

Alüminyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H_0 : İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a : İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,005 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,006 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H_0 hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Alüminyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Alüminyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

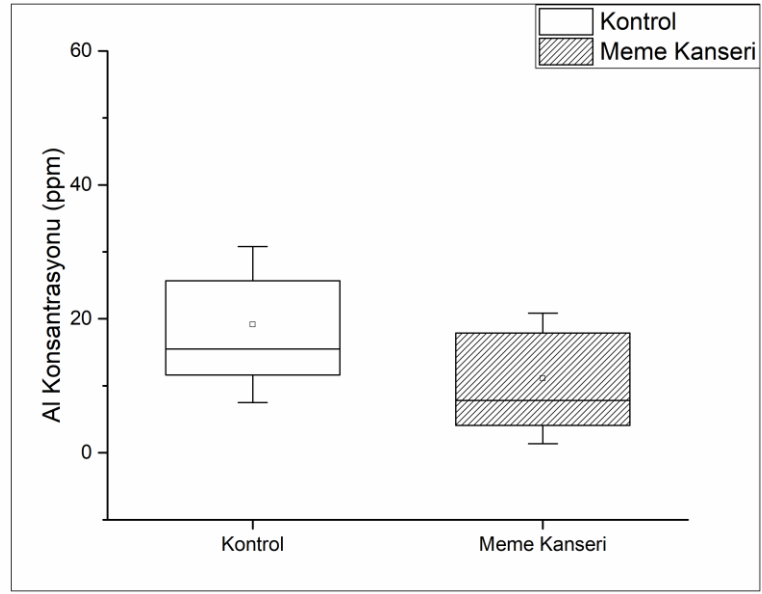
H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Alüminyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Çizelge 5.4 Al, Mann-Whitney U

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Al	Kontrol	39	48,14	1877,50
	Meme Kanseri	40	32,06	1282,50
	Total	79		

	Al
Mann-Whitney U	462,500
Wilcoxon W	1282,500
Z	-3,114
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002

Çizelge 5.5 Alüminyum boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,002 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark %95 güven düzeyinde anlamlıdır.

5.1.2. Krom

Çizelge 5.6 Krom tayini sonuçları

Krom - Cr (ppb)(ng/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std. sapma	Kanser Grubu	Std. sapma
1	12,35	0,61	< 0,43	
2	30,59	1,51	19,97	0,99
3	12,37	0,61	11,29	0,56
4	10,18	0,50	< 0,57	
5	18,22	0,90	< 0,97	
6	26,11	1,29	5,06	0,25
7	18,53	0,92	< 0,60	
8	63,17	3,12	12,99	0,64
9	15,75	0,78	5,08	0,25
10	39,35	1,94	12,10	0,60
11	80,63	3,98	< 0,48	
12	4,13	0,20	3,64	0,18
13	8,78	0,43	N.d.	
14	2,31	0,11	6,96	0,34
15	64,56	3,19	< 0,56	
16	2,34	0,12	13,88	0,69
17	27,70	1,37	16,40	0,81
18	5,07	0,25	< 0,46	
19	50,25	2,48	< 0,58	
20	17,07	0,84	<0,63	
21	94,30	4,66	13,67	0,68
22	2216,79	109,51	58,69	2,90
23	8,27	0,41	<0,79	
24	6,06	0,30	10,81	0,53
25	9,93	0,49	< 0,70	
26	15,33	0,76	20,55	1,02
27	27,79	1,37	<0,84	
28	50,84	2,51	19,01	0,94
29	12,52	0,62	< 0,70	
30	16,37	0,81	< 0,78	
31	5,21	0,26	11,15	0,55
32	3,15	0,16	15,08	0,74
33	2,17	0,11	16,19	0,80
34	17,20	0,85	< 0,40	
35	11,10	0,55	19,19	0,95
36	25,10	1,24	< 0,53	
37	18,38	0,91	14,31	0,71
38	7,36	0,36	163,20	8,06
39	4,39	0,22	< 0,40	
40	20,44	1,01	8,79	0,43

Aykırı değer ve Not detected olanlar için üst değer kullanılmıştır. Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütunlar baz alınmıştır.(Çizelge 5.6)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.7 Krom için tanımlayıcı istatistikler

Cr			
Kontrol	N	Geçerli	39
		Kayıp	0
	Ortalama		22,1890
	Varyans		492,202
	Çarpıklık		1,772
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,378
	Minimum		2,17
	Maksimum		94,30
Meme Kanseri	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		12,2107
	Varyans		715,107
	Çarpıklık		4,961
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		0,00
	Maksimum		163,20

Çizelge 5.8 Krom için normallik testleri

Normallik Testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Cr	0,232	39	0,000	0,785	39	0,000
Meme Kanseri Cr	0,328	40	0,000	0,417	40	0,000

a. Lilliefors Significance Correction

Krom elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H_0 hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Krom element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Krom elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Krom elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.9 Cr, Mann-Whitney U

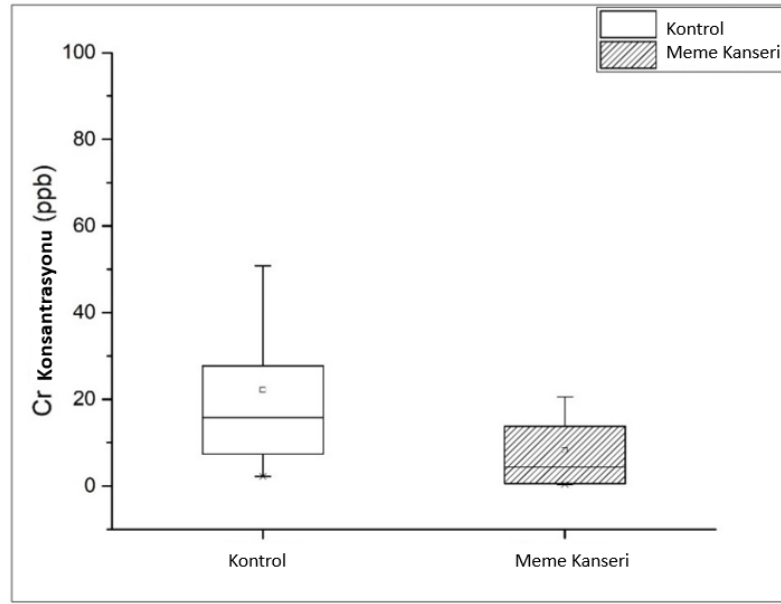
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Cr	Kontrol	39	49,56	1933,00
	Meme Kanseri	40	30,68	1227,00
	Total	79		

Test İstatistikleri^a

	Cr
Mann-Whitney U	407,000
Wilcoxon W	1227,000
Z	-3,658
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000

Çizelge 5.10. Cr boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark %95 güven düzeyinde anlamlıdır.

5.1.3. Mangan

Çizelge 5.11 Mangan tayini sonuçları

Mangan - Mn (ppb)(ng/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std. sapma	Kanser Grubu	Std. sapma
1	< 1,00		< 1,94	
2	< 1,61		< 3,90	
3	< 1,06		< 1,61	
4	< 0,85		< 2,57	
5	< 1,25		< 4,41	
6	< 1,76		< 1,42	
7	11,96	0,69	< 2,73	
8	12,01	0,69	< 2,49	
9	19,52	1,12	< 1,69	
10	< 2,43		< 1,36	
11	18,49	1,06	< 2,18	
12	< 1,23		< 0,80	
13	< 1,42		< 2,23	
14	< 1,29		4,28	0,25
15	5,92	0,34	< 2,54	
16	< 0,93		34,23	1,96
17	4,15	0,24	< 2,17	
18	4,42	0,25	< 2,08	
19	< 1,52		< 2,61	
20	1,77	0,10	< 2,84	
21	69,52	3,99	< 1,69	
22	70,51	4,05	29,96	1,72
23	< 1,23		< 3,59	
24	5,75	0,33	10,81	0,62
25	3,89	0,22	< 3,16	
26	< 1,46		< 3,44	
27	65,79	3,78	< 3,82	
28	37,70	2,16	< 2,91	
29	29,08	1,67	< 3,16	
30	< 1,68		< 3,55	
31	5,37	0,31	6,11	0,35
32	3,27	0,19	< 1,56	
33	1,44	0,08	27	1,55
34	< 1,72		< 1,79	
35	1,40	0,08	< 3,50	
36	13,57	0,78	< 2,42	
37	37,82	2,17	< 2,77	
38	11,46	0,66	7,56	0,43
39	5,19	0,30	< 1,81	
40	8,50	0,49	<1,22	

Kontrol Grubu: 16 tane LOD değerinin altında kalan veri var, bu değerler kullanılmamıştır. 24 veri ile işlem yapılmıştır.

Meme Kanseri Grubu: 33 tane LOD değerinin altında kalan veri var, sadece 7 veri ile işlem yapılmıştır.

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütunlar baz alınmıştır (Çizelge 5.11).

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.12 Mn için tanımlayıcı istatistikler

Mn

Kontrol	N	Geçerli	24
	Ortalama		18,6875
	Std. sapma		21,90941
Meme Kanseri	N	Geçerli	7
	Ortalama		17,1357
	Std. sapma		12,73136

Çizelge 5.13 Mn normallik testleri

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol_Mn	0,259	24	0,000	0,738	24	0,000

a. Lilliefors Significance Correction

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	Df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
BreastCancer_Mn	0,262	7	0,159	0,843	7	0,106

a. Lilliefors Significance Correction

Mangan elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olup dağılım normal değildir. p değeri (Sig) = 0,106 > 0,05 olduğundan dağılım normaldir. Dolayısıyla iki grup için test edilen H₀ hipotezleri reddedilir, yani dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Mangan element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Mangan elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Mangan elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.14 Mn, Mann-Whitney U

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Data	1,00	24	15,50	372,00
	2,00	7	17,71	124,00
	Total	31		

Test İstatistikleri^a

	Data
Mann-Whitney U	72,000
Wilcoxon W	372,000
Z	-0,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,571
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,595 ^b

a. Grouping Variable: Grup

b. Not corrected for ties.

Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,571 > 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilemez, yani ortalamalar arasındaki fark %95 güven düzeyinde anlamlı değildir.

Sağlıklı grup için 40 bireyden 14'ünde mangan seviyeleri tayin sınırının altında kalmıştır yani çok düşüktür. 26 örnek için ise mangan seviyeleri tayin edilebilir aralıktadır. Kanser grubuna bakıldığında ise sadece 7 birey tayin edilebilir aralıkta bulunurken 33 bireyin mangan seviyeleri tayin sınırının altında kalmış, yani çok düşüktür. İstatistiksel analizler sağlıklı gruptan 24 bireyin ve kanserli gruptan 7 bireyin verileri kullanılarak yapılmıştır. İki grup arasında göz önünde bulundurmaya değer bir azalma söz konusu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ifade verilememektedir.

5.1.4. Demir

Çizelge 5.15 Demir tayini sonuçları

Demir – Fe (ppm) (µg/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std. sapma
1	256,49	8,46	140,15	4,62
2	249,26	8,23	337,82	11,15
3	246,19	8,12	283,10	9,34
4	249,72	8,24	272,44	8,99
5	260,86	8,61	304,33	10,04
6	352,49	11,63	273,82	9,04
7	374,20	12,35	364,37	12,02
8	374,15	12,35	323,34	10,67
9	403,93	13,33	333,22	11,00
10	370,73	12,23	301,43	9,95
11	311,37	10,28	317,04	10,46
12	434,66	14,34	119,97	3,96
13	461,90	15,24	356,77	11,77
14	279,80	9,23	305,20	10,07
15	348,39	11,50	381,66	12,59
16	390,90	12,90	366,85	12,10617
17	470,74	15,53	338,43	11,17
18	372,94	12,31	345,63	11,41
19	408,17	13,47	345,18	11,39
20	432,49	14,27	346,18	11,42
21	386,15	12,74	156,10	5,15
22	525,74	17,35	796,00	26,27
23	480,80	15,87	390,36	12,88
24	311,78	10,29	167,93	5,54
25	351,41	11,60	336,26	11,10
26	347,10	11,45	506,43	16,71
27	259,00	8,55	417,01	13,76
28	292,25	9,64	631,39	20,84
29	327,05	10,79	291,89	9,63
30	354,98	11,71	434,91	14,35
31	507,18	16,74	320,82	10,59
32	320,03	10,56	306,28	10,11
33	293,06	9,67	323,30	10,67
34	297,60	9,82	339,23	11,19
35	310,31	10,24	301,61	9,95
36	298,07	9,84	355,11	11,72
37	272,75	9,00	361,95	11,94
38	403,98	13,33	348,00	11,48
39	309,48	10,21	361,90	11,94
40	398,44	13,15	338,00	11,15

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır (Çizelge 5.6).

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.16 Fe için tanımlayıcı istatistikler

Fe			
Kontrol	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		352,4135
	Varyans		5556,435
	Çarpıklık		0,516
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		246,19
	Maksimum		525,74
Meme Kanseri	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		341,0353
	Varyans		13257,405
	Çarpıklık		1,645
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		119,97
	Maksimum		796,00

Çizelge 5.17 Fe için normallik testleri

Grup		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol	Fe	0,107	40	0,200*	0,956	40	0,121
Meme Kanseri	Fe	0,236	40	0,000	0,800	40	0,000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Demir elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H_0 : İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a : İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: Kontrol grubu için p değeri (Sig) = 0,200 > 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilemez, yani dağılım normal dağılımlıdır. Meme Kanseri grubu için ise p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilir, yani dağılım normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Demir element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Demir elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Demir elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.18 Fe, Mann-Whitney U

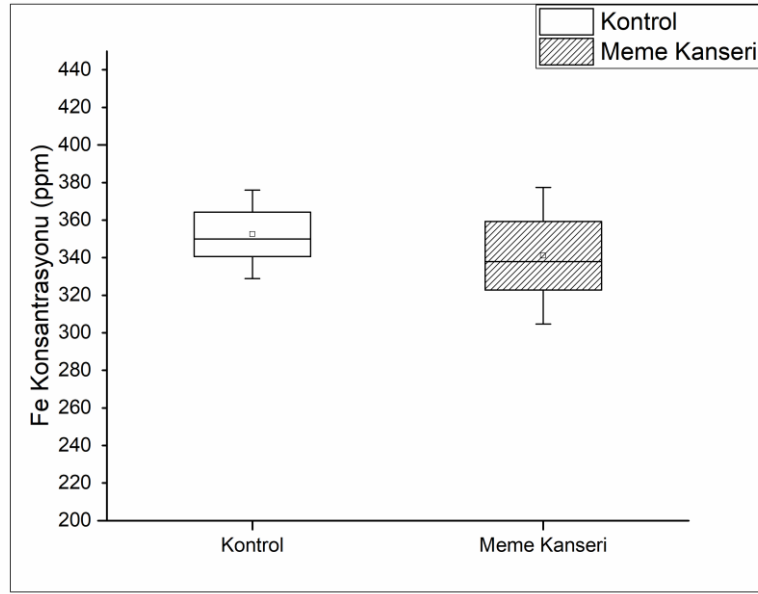
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Fe	Kontrol	40	42,60	1704,00
	Meme Kanseri	40	38,40	1536,00
	Toplam	80		

Test İstatistikleri

	Fe
Mann-Whitney U	716,000
Wilcoxon W	1536,000
Z	-0,808
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,419

Çizelge 5.19 Fe boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,419 > 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilemez, yani ortalamalar arasındaki fark %95 güven düzeyinde anlamlı değildir.

5.1.5.Kobalt

Çizelge 5.20 Kobalt tayini sonuçları (ppb) (ng/g)

No	Sağlıklı Grup	Std. sapma	Kanser Grubu	Std. sapma
1	< 0,43		< 0,83	
2	< 0,69		< 1,67	
3	< 0,46		< 0,69	
4	< 0,37		< 1,10	
5	< 0,54		< 1,89	
6	< 0,75		< 0,61	
7	< 0,46		< 1,17	
8	< 0,65		< 1,07	
9	< 0,50		< 0,72	
10	< 1,04		< 0,58	
11	2,40	0,13	< 0,93	
12	< 0,53		< 0,34	
13	< 0,61		< 0,95	
14	< 0,55		< 0,70	
15	< 0,99		< 1,09	
16	< 0,40		< 1,08	
17	< 0,75		< 0,93	
18	< 0,60		< 0,89	
19	< 0,65		< 1,12	
20	< 0,70		< 1,22	
21	< 0,46		< 0,72	
22	< 1,66		< 1,56	
23	< 0,53		< 1,54	
24	3,76	0,20	< 0,62	
25	< 0,59		< 1,35	
26	< 0,63		< 1,47	
27	2,04	0,11	< 1,64	
28	< 0,44		< 1,25	
29	< 0,64		< 1,35	
30	< 0,72		< 1,52	
31	< 0,55		< 0,86	
32	< 0,45		< 0,67	
33	< 0,45		< 0,84	
34	< 0,74		< 0,77	
35	< 0,51		< 1,50	
36	< 0,46		< 1,04	
37	< 0,39		< 1,19	
38	< 0,47		3,66	0,19
39	< 0,46		< 0,78	
40	< 0,62		< 0,52	

Kontrol Grubu: 37 tane LOD değerinin altında kalan değer var.

Meme Kanseri Grubu: 39 tane LOD değerinin altında kalan değer var.

Analiz yapılamaz.

5.1.6. Nikel

Çizelge 5.21 Nikel tayini sonuçları

Nikel - Ni (ppb) (ng/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	< 0,50		< 0,97	
2	< 0,81		< 1,95	
3	< 0,53		< 0,80	
4	< 0,43		< 1,29	
5	< 0,63		< 2,20	
6	< 0,88		< 0,71	
7	< 0,53		< 1,36	
8	< 0,76		< 1,25	
9	< 0,58		< 0,84	
10	< 1,21		< 0,68	
11	< 0,51		< 1,09	
12	< 0,62		< 0,40	
13	< 0,71		< 1,11	
14	< 0,65		< 0,81	
15	< 1,15		< 1,27	
16	< 0,47		869,44	31,65
17	< 0,87		< 1,08	
18	< 0,71		< 1,04	
19	< 0,76		< 1,31	
20	< 0,81		< 1,42	
21	< 0,54		< 0,84	
22	< 1,94		< 1,82	
23	< 0,61		< 1,80	
24	< 0,46		< 0,72	
25	< 0,69		< 1,58	
26	< 0,73		< 1,72	
27	< 0,49		< 1,91	
28	< 0,51		< 1,45	
29	< 0,75		< 1,58	
30	< 0,84		< 1,78	
31	< 0,64		< 1,01	
32	< 0,52		< 0,78	
33	< 0,52		< 0,98	
34	< 0,86		< 0,90	
35	< 0,60		< 1,75	
36	< 0,54		< 1,21	
37	< 0,46		< 1,39	
38	< 0,55		< 1,24	
39	< 0,54		< 0,91	
40	< 0,72		< 0,61	

Kontrol Grubu: 40 tane LOD değerinin altında kalan değer var.

Meme Kanseri Grubu: 39 tane LOD değerinin altında kalan değer var.

Analiz yapılamaz.

5.1.7. Bakır

Çizelge 5.22 Bakır tayini sonuçları

Bakır - Cu (ppm) µg/g				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	0,71	0,06	0,53	0,04
2	0,67	0,05	1,12	0,09
3	0,67	0,05	1,03	0,08
4	0,69	0,05	1,08	0,08
5	0,69	0,05	1,29	0,10
6	0,94	0,07	1,15	0,09
7	0,91	0,07	1,14	0,09
8	1,00	0,08	1,33	0,10
9	0,88	0,07	1,33	0,10
10	1,25	0,10	1,29	0,10
11	0,78	0,06	1,40	0,11
12	0,68	0,05	0,42	0,03
13	0,67	0,05	1,36	0,11
14	1,36	0,11	1,12	0,09
15	1,12	0,09	1,14	0,09
16	0,83	0,06	1,11	0,09
17	1,01	0,08	1,17	0,09
18	0,73	0,06	1,12	0,09
19	0,75	0,06	1,10	0,09
20	0,73	0,06	1,11	0,09
21	0,85	0,07	1,05	0,08
22	0,99	0,08	0,98	0,08
23	0,79	0,06	0,97	0,08
24	1,17	0,09	1,12	0,09
25	0,90	0,07	1,02	0,08
26	0,85	0,07	1,07	0,08
27	0,85	0,07	0,96	0,07
28	1,20	0,09	0,96	0,08
29	0,65	0,05	0,99	0,08
30	1,39	0,11	0,99	0,08
31	1,08	0,08	1,86	0,15
32	0,96	0,08	1,87	0,15
33	0,97	0,08	1,87	0,15
34	1,41	0,11	1,70	0,13
35	1,05	0,08	1,80	0,14
36	1,08	0,08	0,99	0,08
37	0,97	0,08	1,04	0,08
38	0,78	0,06	1,05	0,08
39	1,11	0,09	1,02	0,08
40	0,89	0,07	1,11	0,09

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır.
(Çizelge 5.22)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.23 Cu için tanımlayıcı istatistikler

Cu			
Kontrol	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		0,9253
	Varyans		0,044
	Çarpıklık		0,691
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		0,65
	Maksimum		1,41
Meme Kanseri	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		1,1690
	Varyans		0,095
	Çarpıklık		0,650
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		0,42
	Maksimum		1,87

Çizelge 5.24 Cu için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Cu	0,095	40	0,200*	0,934	40	0,021
Meme Kanseri Cu	0,225	40	0,000	0,854	40	0,000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Bakır elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: Kontrol grubu için p değeri (Sig) = 0,200 > 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilemez, yani dağılım normal dağılımlıdır. Meme Kanseri grubu için ise p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilir, yani dağılım normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Bakır element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Bakır elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Bakır elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.25 Cu, Mann-Whitney U

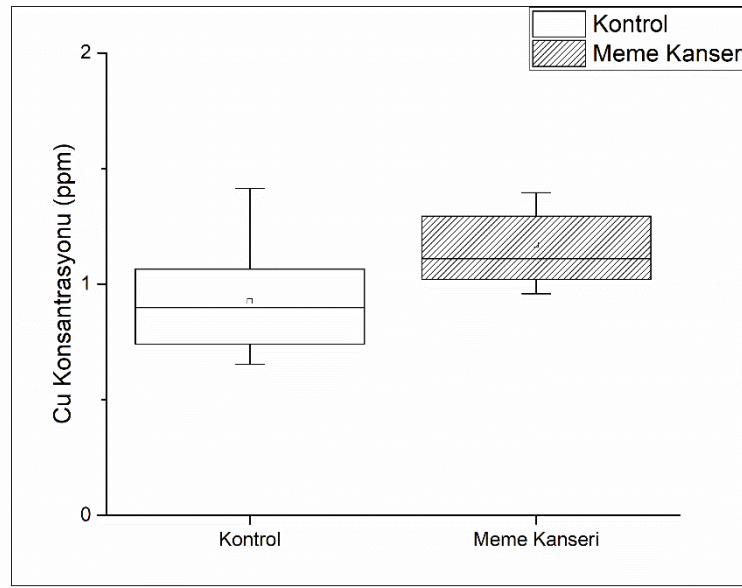
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Cu	Kontrol	40	29,55	1182,00
	Meme Kanseri	40	51,45	2058,00
	Total	80		

Test İstatistikleri^a

	Cu
Mann-Whitney U	362,000
Wilcoxon W	1182,000
Z	-4,216
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

Çizelge 5.26 Bakır Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlıdır.

5.1.8. Çinko

Çizelge 5.27 Çinko tayini sonuçları

Çinko - Zn (ppm) µg/g				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	4,73	0,18	0,71	0,03
2	3,94	0,15	8,45	0,32
3	4,14	0,16	2,84	0,11
4	4,12	0,15	1,61	0,06
5	4,77	0,18	2,45	0,09
6	5,34	0,20	2,31	0,09
7	4,56	0,17	4,34	0,16
8	5,40	0,20	5,66	0,21
9	5,04	0,19	4,42	0,17
10	4,07	0,15	4,21	0,16
11	3,83	0,14	6,63	0,25
12	4,07	0,15	2,10	0,08
13	5,18	0,19	4,47	0,17
14	2,89	0,11	3,47	0,13
15	3,77	0,14	5,21	0,20
16	4,49	0,17	4,69	0,18
17	5,23	0,20	3,63	0,14
18	3,47	0,13	3,61	0,14
19	4,37	0,16	4,18	0,16
20	4,67	0,17	3,73	0,14
21	4,92	0,18	5,65	0,21
22	5,49	0,21	4,79	0,18
23	4,92	0,18	4,06	0,15
24	4,53	0,17	5,00	0,19
25	4,32	0,16	4,75	0,18
26	4,90	0,18	7,08	0,27
27	3,43	0,13	6,59	0,25
28	4,43	0,17	7,27	0,27
29	3,69	0,14	4,52	0,17
30	4,13	0,15	6,94	0,26
31	5,30	0,20	5,70	0,21
32	3,47	0,13	5,09	0,19
33	3,34	0,13	5,33	0,20
34	4,38	0,16	5,02	0,19
35	7,25	0,27	5,20	0,19
36	4,76	0,18	2,92	0,11
37	4,32	0,16	3,21	0,12
38	4,80	0,18	3,80	0,14
39	3,39	0,13	4,51	0,17
40	5,59	0,21	3,56	0,13

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır (Çizelge 5.27).

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.28 Zn için tanımlayıcı istatistikler

Zn			
Kontrol	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		4,4860
	Varyans		,648
	Çarpıklık		,770
	Çarpıklığın Standart Hatası		,374
	Minimum		2,89
	Maksimum		7,25
Meme Kanseri	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		4,4928
	Varyans		2,590
	Çarpıklık		,102
	Çarpıklığın Standart Hatası		,374
	Minimum		,71
	Maksimum		8,45

Çizelge 5.29 Zn için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Zn	0,070	40	0,200*	0,953	40	0,100
Meme Kanseri Zn	0,078	40	0,200*	0,990	40	0,969

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Çinko elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: Kontrol ve Meme Kanseri grupları için p değeri (Sig) = 0,200 > 0,05 olduğundan test edilen H₀ hipotezi reddedilemez, yani dağılımlar normal dağılımlıdır.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılandığı için iki gruba ait Çinko element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı independent samples t-test testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H₀: Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Çinko elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a: Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun Çinko elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

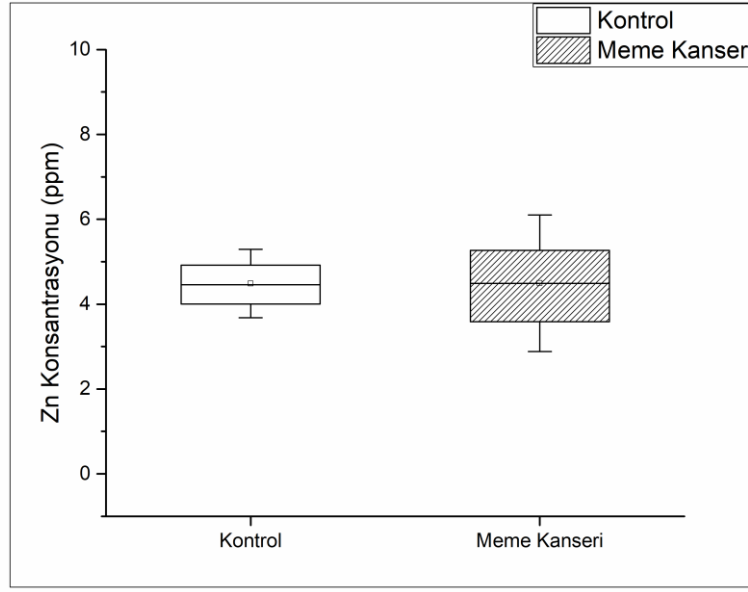
T-Test

Çizelge 5.30 Zn, Bağımsız Örneklem t Test

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ortalama
Zn	Kontrol	40	4,4860	0,80487	0,12726
	Meme Kanseri	40	4,4928	1,60936	,25446

		Levene's		t-test for Equality of ranks					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Ortalama Fark	Std. Hata Fark	Alt Üst
Zn	Varsayılan Varyans	10,762	,002	-0,024	78	0,981	-0,00675	,028451	-0,5731 0,55967
	Varsayılmayan Varyans			-0,024	57,360	0,981	-0,00675	0,28451	-0,5763 0,56289

Çizelge 5.31 Zn Boxplot



Karar: Independent Samples Test tablosunda p değeri (Sig. (2-tailed)) = 0,981 > 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilemez, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlı değildir.

5.1.9. Selenyum

Çizelge 5.32 Selenyum tayini sonuçları

Selenyum (ppb) (ng/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	151,97	8,95	25,56	1,51
2	141,25	8,32	37,47	2,21
3	145,27	8,56	59,75	3,52
4	148,39	8,74	61,79	3,64
5	145,41	8,56	497,25	29,29
6	79,85	4,70	66,53	3,92
7	79,36	4,67	39,30	2,31
8	82,13	4,84	467,23	27,52
9	100,80	5,94	485,48	28,59
10	72,51	4,27	42,53	2,51
11	62,64	3,69	484,09	28,51
12	84,27	4,96	14,32	0,84
13	123,94	7,30	470,59	27,72
14	65,00	3,83	64,36	3,79
15	74,36	4,38	39,58	2,33
16	85,87	5,06	57,26	3,37
17	69,02	4,07	59,86	3,53
18	93,01	5,48	60,02	3,54
19	85,47	5,03	59,58	3,51
20	77,72	4,58	61,27	3,61
21	79,19	4,66	54,62	3,22
22	60,03	3,54	52,37	3,08
23	83,76	4,93	43,13	2,54
24	71,19	4,19	62,14	3,66
25	79,15	4,66	60,64	3,57
26	76,95	4,53	41,31	2,43
27	69,91	4,12	45,81	2,70
28	96,45	5,68	45,41	2,67
29	53,49	3,15	53,06	3,13
30	88,44	5,21	42,63	2,51
31	90,70	5,34	43,54	2,56
32	71,21	4,19	45,02	2,65
33	75,03	4,42	42,56	2,51
34	86,66	5,10	47,30	2,79
35	105,10	6,19	37,82	2,23
36	100,40	5,91	55,11	3,25
37	116,97	6,89	59,89	3,53
38	108,12	6,37	56,56	3,33
39	92,75	5,46	62,87	3,70
40	93,47	5,51	68,63	4,04

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütunlar baz alınmıştır. (Çizelge 5.32)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.33 Se için tanımlayıcı istatistikler

İstatistikler			
Se			
Kontrol	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		91,6802
	Varyans		654,009
	Çarpıklık		1,110
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		53,49
	Maksimum		151,97
Meme Kanseri	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		104,3560
	Varyans		20919,538
	Çarpıklık		2,332
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		14,32
	Maksimum		497,25

Çizelge 5.34 Se için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Se	0,172	40	0,004	0,880	40	0,001
Meme Kanseri Se	0,473	40	0,000	0,468	40	0,000

a. Lilliefors Significance Correction

Selenyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,004 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H₀ hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Selenyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H₀: Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Selenyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a: Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Selenyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.35 Se, Mann-Whitney U

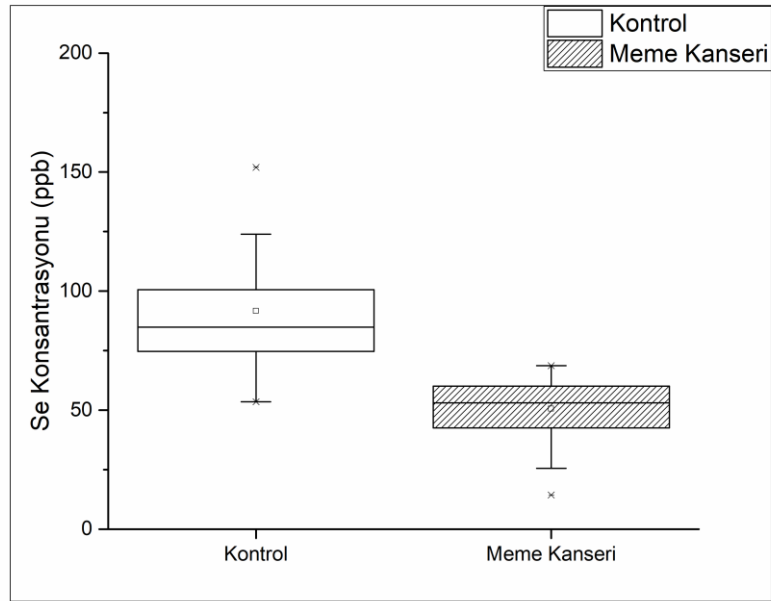
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Se	Kontrol	40	54,73	2189,00
	Meme Kanseri	40	26,28	1051,00
	Total	80		

Test İstatistikleri

	Se
Mann-Whitney U	231,000
Wilcoxon W	1051,000
Z	-5,475
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000

Çizelge 5.36 Se Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlıdır.

5.1.10. Kurşun

Çizelge 5.37 Kurşun tayini sonuçları

Kurşun - Pb (ppb) (ng/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	< 0,34		< 0,66	
2	< 0,55		< 1,33	
3	< 0,36		< 0,55	
4	< 0,29		< 0,88	
5	< 0,43		< 1,50	
6	< 0,60		< 0,48	
7	< 0,36		< 0,93	
8	15,1	0,68	108,93	4,88
9	26,91	1,21	< 0,57	
10	< 0,83		< 0,46	
11	2,16	0,10	< 0,74	
12	0,94	0,04	< 0,27	
13	12,71	0,57	< 0,76	
14	< 0,44		< 0,55	
15	< 0,78		< 0,86	
16	< 0,32		< 0,86	
17	18,45	0,83	197,91	8,87
18	4,3	0,19	< 0,71	
19	< 0,52		< 0,89	
20	< 0,55		< 0,97	
21	< 0,37		< 0,57	
22	< 1,32		< 1,24	
23	2,86	0,42	< 1,22	
24	< 0,32		< 0,49	
25	103,24	4,63	< 1,08	
26	< 0,50		74,76	3,35
27	6,09	0,27	< 1,30	
28	< 0,35		< 0,99	
29	< 0,51		< 1,08	
30	< 0,57		< 1,21	
31	37,99	1,70	< 0,69	
32	45,3	2,03	< 0,53	
33	< 0,36		< 0,67	
34	< 0,59		< 0,61	
35	3,38	0,15	85,76	3,84
36	15,24	0,68	< 0,82	
37	6,15	0,28	< 0,94	
38	71,07	3,18	< 0,85	
39	37,31	1,67	< 0,62	
40	< 0,49		< 0,42	

Kontrol Grubu: 23 tane LOD değerinin altında kalan değer var, bu değerler hariç tutulursa geriye 17 veri kalmaktadır.

Meme Kanseri Grubu: 36 tane LOD değerinin altında kalan değer var, bu değerler dışında ise sadece 4 veri kalmaktadır.

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütunlarlar baz alınmıştır (Çizelge 5.37).

40 bireyin yer aldığı sağlıklı grupta kurşun seviyesi tayin edilebilen 17 değer bulunmaktadır. Yine 40 hastanın bulunduğu kanser grubunda ise kurşun tayini yapılabilen sadece 4 değer bulunmaktadır. İstatistiksel olarak analiz yapmaya yeterli veri bulunmamakla beraber genel olarak bakıldığında kanserli gruptaki kurşun seviyelerinin, sağlıklı gruptaki kurşun seviyelerine göre bir azalış gösterdiği gözlenmektedir.

5.1.11. Sodyum

Çizelge 5.38 Sodyum tayini sonuçları

Sodyum - Na (ppm) (µg/g)				
No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	1943	36,26	805	15,02
2	1803	33,65	1603	29,91
3	1833	34,20	1553	28,98
4	1853	34,58	1553	28,98
5	1783	33,27	1513	28,23
6	1423	26,55	1653	30,85
7	1423	26,55	1503	28,05
8	1463	27,30	1543	28,79
9	1403	26,18	1583	29,54
10	1343	25,06	2693	50,25
11	1573	29,35	1553	28,98
12	1363	25,43	543	10,13
13	1373	25,62	1573	29,35
14	1673	31,22	1663	31,03
15	1263	23,57	1573	29,35
16	1403	26,18	1483	27,67
17	1313	24,50	1453	27,11
18	1403	26,18	1453	27,11
19	1373	25,62	1553	28,98
20	1303	24,31	1493	27,86
21	1603	29,91	1603	29,91
22	1453	27,11	1783	33,27
23	1403	26,18	1543	28,79
24	1553	28,98	1993	37,19
25	1443	26,93	2253	42,04
26	1353	25,25	2203	41,11
27	1613	30,10	1453	27,11
28	1503	28,05	2023	37,75
29	1513	28,23	1803	33,65
30	1483	27,67	1423	26,55
31	1353	25,25	1633	30,47
32	1653	30,85	1673	31,22
33	1643	30,66	1653	30,85
34	1473	27,49	1653	30,85
35	1493	27,86	500	9,33
36	1503	28,05	1593	29,73
37	1503	28,05	1613	30,10
38	1403	26,18	1593	29,73
39	1533	28,61	1613	30,10
40	1423	26,55	1733	32,34

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır. (Çizelge 5.38)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.39 Na için tanımlayıcı istatistikler

Na			
Kontrol	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		1505,2500
	Varyans		26428,141
	Çarpıklık		1,044
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		1263,00
	Maksimum		1943,00
Meme Kanseri	N	Geçerli	40
		Kayıp	0
	Ortalama		1591,9750
	Varyans		142096,179
	Çarpıklık		-0,475
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		500,00
	Maksimum		2693,00

Çizelge 5.40 Na için normallik testleri

Grup		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol	Na	0,156	40	0,015	0,911	40	0,004
Meme Kanseri	Na	0,256	40	0,000	0,806	40	0,000

a. Lilliefors Significance Correction

Sodyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler % 95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,015 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H_0 hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Sodyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Sodyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Sodyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.41 Na, Mann-Whitney U

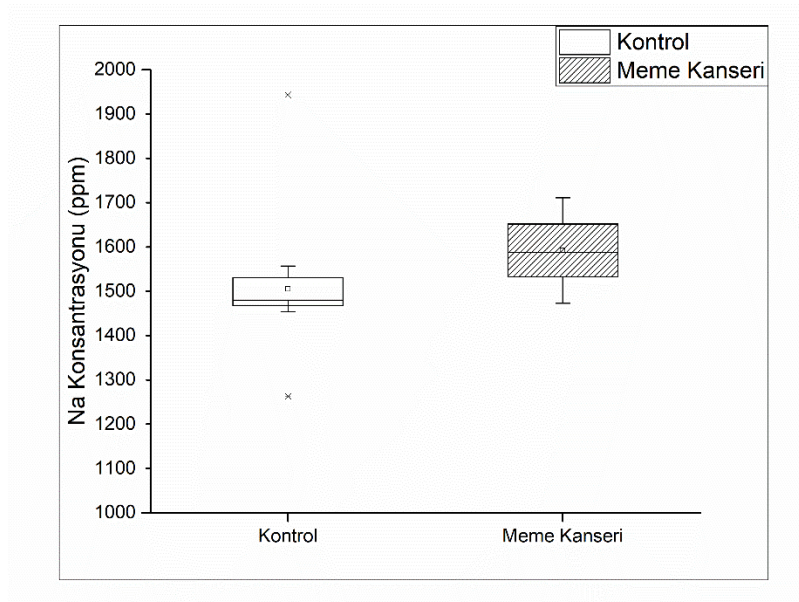
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Na	Kontrol	40	32,58	1303,00
	Meme Kanseri	40	48,43	1937,00
	Toplam	80		

Test İstatistikleri^a

	Na
Mann-Whitney U	483,000
Wilcoxon W	1303,000
Z	-3,052
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002

Çizelge 5.42 Na Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,002 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlıdır.

5.1.12. Potasyum

Çizelge 5.43 Potasyum tayini sonuçları(ppm) (µg/g)

No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	762	52,78	434	30,06
2	763	52,85	976	67,60
3	794	54,99	830	57,49
4	812	56,24	842	58,32
5	790	54,72	945	65,45
6	970	67,18	917	63,51
7	1189	82,35	1076	74,52
8	1079	74,73	996	68,98
9	1139	78,89	1026	71,06
10	1219	84,43	2066	143,09
11	901	62,40	1066	73,83
12	1159	80,27	402	27,84
13	1079	74,73	1056	73,14
14	928	64,27	961	66,56
15	1109	76,81	1146	79,37
16	1059	73,35	1136	78,68
17	1109	76,81	1066	73,83
18	1069	74,04	1056	73,14
19	1059	73,35	1056	73,14
20	1139	78,89	1026	71,06
21	1019	70,58	1316	91,15
22	955	66,14	968	67,04
23	1049	72,65	949	65,73
24	1029	71,27	1006	69,68
25	977	67,67	977	67,67
26	946	65,52	1306	90,45
27	761	52,71	1286	89,07
28	857	59,36	1266	87,68
29	869	60,19	937	64,90
30	1039	71,96	1276	88,38
31	1189	82,35	978	67,74
32	860	59,56	964	66,77
33	820	56,79	1006	69,68
34	1089	75,42	1016	70,37
35	1099	76,12	281	19,46
36	1109	76,81	1016	70,37
37	875	60,60	986	68,29
38	1069	74,04	1006	69,68
39	1019	70,58	1036	71,75
40	1029	71,27	1076	74,52

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır. (Çizelge 5.43)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.44 K için tanımlayıcı istatistikler

K			
Kontrol	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		994,6750
	Varyans		17673,148
	Çarpıklık		-0,346
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		761,00
	Maksimum		1219,00
Meme Kanseri	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		1018,2750
	Varyans		74073,846
	Çarpıklık		0,545
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		281,00
	Maksimum		2066,00

Çizelge 5.45 K için normallik testleri

Grup		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol	K	0,148	40	0,028	0,942	40	0,041
Meme Kanseri	K	0,233	40	0,000	0,789	40	0,000

a. Lilliefors Significance Correction

Potasyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler % 95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,028 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,000 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H_0 hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Potasyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Potasyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Potasyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.46 K, Mann-Whitney U

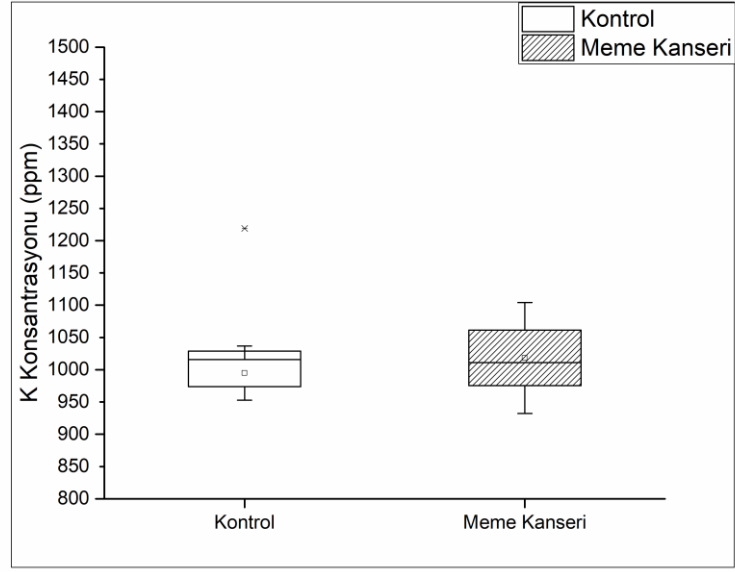
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
K	Kontrol	40	39,96	1598,50
	Meme Kanseri	40	41,04	1641,50
	Toplam	80		

Test İstatistikleri

	K
Mann-Whitney U	778,500
Wilcoxon W	1598,500
Z	-0,207
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,836

Çizelge 5.47 K Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,836 > 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilemez, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlı değildir.

5.1.13. Kalsiyum

Çizelge 5.48 Kalsiyum tayini sonuçları

No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	101	2,84	31,8	0,89
2	141	3,96	132	3,71
3	104	2,92	97	2,72
4	96	2,70	71,7	2,01
5	111	3,12	92,7	2,60
6	127	3,57	101	2,84
7	50,8	1,43	83,3	2,34
8	110	3,09	124	3,48
9	85,9	2,41	123	3,45
10	114	3,20	174	4,89
11	83,2	2,34	165	4,63
12	80,1	2,25	31,8	0,89
13	126	3,54	110	3,09
14	90,2	2,53	75,7	2,13
15	143	4,02	96	2,70
16	75,2	2,11	135	3,79
17	107	3,01	105	2,95
18	89	2,50	65,9	1,85
19	102	2,86	75,3	2,11
20	102	2,86	153	4,30
21	79,3	2,23	89,3	2,51
22	91,3	2,56	102	2,86
23	79,6	2,24	88,6	2,49
24	71,8	2,02	113	3,17
25	86,9	2,44	101	2,84
26	101	2,84	88,8	2,49
27	87	2,44	101	2,84
28	62,9	1,77	75,1	2,11
29	104	2,92	84,7	2,38
30	158	4,44	89,6	2,52
31	100	2,81	128	3,59
32	97	2,72	104	2,92
33	60,2	1,69	122	3,43
34	164	4,61	83,1	2,33
35	114	3,20	44,6	1,25
36	101	2,84	71	1,99
37	101	2,84	129	3,62
38	91,5	2,57	130	3,65
39	93,7	2,63	81,3	2,28
40	129	3,62	91,1	2,56

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır. (Çizelge 5.48)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.49 Ca için tanımlayıcı istatistikler

Ca			
Kontrol	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		100,2900
	Varyans		595,436
	Çarpıklık		0,638
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		50,80
	Maksimum		164,00
Meme Kanseri	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		99,0100
	Varyans		972,604
	Çarpıklık		0,150
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		31,80
	Maksimum		174,00

Çizelge 5.50 Ca için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Ca	0,140	40	0,048	0,959	40	0,160
Meme Kanseri Ca	0,099	40	0,200*	0,974	40	0,464

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kalsiyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler % 95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: Kontrol grubu için p değeri (Sig) = 0,048 < 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilir, yani dağılım normal dağılımlı değildir. Meme Kanseri grubu için ise p değeri (Sig) = 0,2 > 0,05 olduğundan test edilen H_0 hipotezi reddedilemez, yani dağılım normal dağılımdır.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Kalsiyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Kalsiyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Kalsiyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

Çizelge 5.51 Ca, Mann-Whitney U

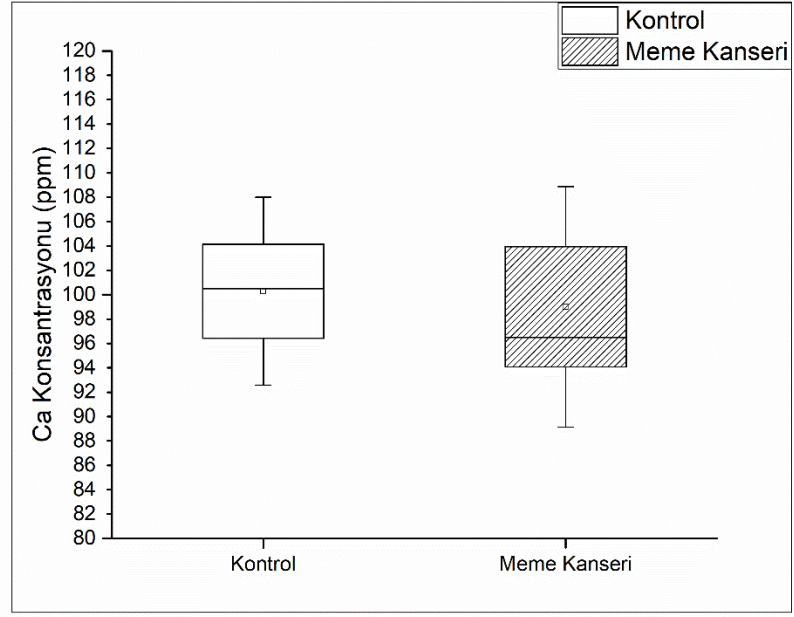
Oranlar

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Ca	Kontrol	40	41,13	1645,00
	Meme Kanseri	40	39,88	1595,00
	Toplam	80		

Test İstatistikleri^a

	Ca
Mann-Whitney U	775,000
Wilcoxon W	1595,000
Z	-0,241
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,810

Çizelge 5.52 Ca Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,810 > 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilemez, yani ortalamalar arasındaki fark %95 güven düzeyinde anlamlı değildir.

5.1.14. Magnezyum

Çizelge 5.53 Magnezyum tayini sonuçları (ppm) (µg/g)

No	Sağlıklı Grup	Std sapma	Kanser Grubu	Std sapma
1	30	1,36	23,9	1,08
2	33,9	1,53	57,4	2,60
3	30,3	1,37	34,9	1,58
4	29,3	1,33	40,9	1,85
5	31,1	1,41	53,7	2,43
6	33,2	1,50	33,1	1,50
7	32	1,45	42,6	1,93
8	35,1	1,59	40,3	1,82
9	32,5	1,47	33,7	1,52
10	41,5	1,88	61,2	2,77
11	25,7	1,16	38,7	1,75
12	30,5	1,38	13,2	0,60
13	31,3	1,42	36,9	1,67
14	31,5	1,43	34,3	1,55
15	36	1,63	41,9	1,90
16	31,5	1,43	42,1	1,90
17	39,7	1,80	37,6	1,70
18	35,3	1,60	35,3	1,60
19	35,4	1,60	38,9	1,76
20	31,8	1,44	42,4	1,92
21	32,7	1,48	38,6	1,75
22	43,9	1,99	41,5	1,88
23	30	1,36	41,1	1,86
24	26,9	1,22	29,3	1,33
25	30	1,36	38,7	1,75
26	35,4	1,60	49,7	2,25
27	28,1	1,27	51,5	2,33
28	30,4	1,38	44,9	2,03
29	35,2	1,59	37,6	1,70
30	43,2	1,95	50,3	2,28
31	43,4	1,96	34,2	1,55
32	33,1	1,50	30	1,36
33	30,6	1,38	33,9	1,53
34	43,1	1,95	30,5	1,38
35	34,9	1,58	12,1	0,55
36	33,4	1,51	35,5	1,61
37	28,9	1,31	40,1	1,81
38	33,9	1,53	38	1,72
39	33,9	1,53	33	1,49
40	35,4	1,60	30,6	1,38

Analizde sağlıklı grup ve meme kanseri değerlerinin bulunduğu sütun baz alınmıştır. (Çizelge 5.53)

Tanımlayıcı İstatistikler:

Çizelge 5.54 Mg için tanımlayıcı istatistikler

Mg			
Kontrol	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		33,6000
	Varyans		20,376
	Çarpıklık		0,902
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		25,70
	Maksimum		43,90
Meme Kanseri	N	Geçerli Kayıp	40 0
	Ortalama		38,1025
	Varyans		93,996
	Çarpıklık		-0,260
	Çarpıklığın Standart Hatası		0,374
	Minimum		12,10
	Maksimum		61,20

Çizelge 5.55 Mg için normallik testleri

Grup	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	İstatistik	df	Sig.	İstatistik	df	Sig.
Kontrol Mg	0,170	40	0,005	0,910	40	0,004
Meme Kanseri Mg	0,146	40	0,031	0,943	40	0,043

a. Lilliefors Significance Correction

Magnezyum elementinin iki grup için normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Buna göre aşağıdaki hipotezler %95 güven düzeyinde test edilmiştir.

H₀: İlgili grup dağılımı normal dağılımlıdır.

H_a: İlgili grup dağılımı normal dağılımlı değildir.

Karar: p değeri (Sig) = 0,005 < 0,05 ve p değeri (Sig) = 0,031 < 0,05 olduğundan iki grup için test edilen H_0 hipotezleri reddedilir, yani iki grubun da dağılımları normal dağılımlı değildir.

İkili Karşılaştırma Testi:

Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı için iki gruba ait Magnezyum element değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile aşağıdaki hipotezlere göre test edilir.

H_0 : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Magnezyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a : Kontrol grubu ve Meme Kanseri grubun Magnezyum elementi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Mann-Whitney Test

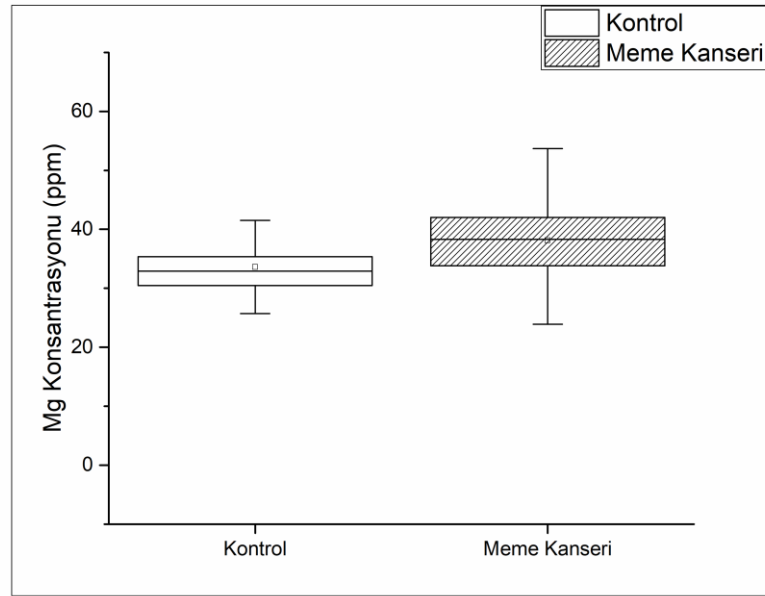
Çizelge 5.56 Mg, Mann-Whitney U

	Grup	N	Ortalama Oran	Oranların Toplamı
Mg	Kontrol	40	32,16	1286,50
	Meme Kanseri	40	48,84	1953,50
	Toplam	80		

Test İstatistikleri^a

	Mg
Mann-Whitney U	466,500
Wilcoxon W	1286,500
Z	-3,210
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001

Çizelge 5.57 Mg Boxplot



Karar: p değeri (Asymp. Sig) = 0,001 < 0,05 olduğundan H_0 hipotezi reddedilir, yani ortalamalar arasındaki fark % 95 güven düzeyinde anlamlıdır.

Çizelge 5.58 Elementler Konsantrasyonları İçin, İki Grup Arasındaki Farkın İstatistiksel Testine İlişkin Sonuçlar

	Element	Test İstatistiği	P-değeri	H ₀ hipotezi	Karar
1.1	Al	462,5	0,002*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır
1.2	Cr	407	0,000*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır
1.3	Mn				Analiz Yapılamaz
1.4	Fe	716	0,419	Kabul Edilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir
1.5	Co	-	-	-	Analiz Yapılamaz
1.6	Ni	-	-	-	Analiz Yapılamaz
1.7	Cu	362	0,000*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır
1.8	Zn	-0,024	0,981	Kabul Edilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir
1.9	Se	231	0,000*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır
1.10	Pb	-	-	-	Analiz Yapılamaz
1.11	Na	483	0,002*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır
1.12	K	778,5	0,836	Kabul Edilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir
1.13	Ca	775	0,810	Kabul Edilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir
1.14	Mg	466,5	0,001*	Reddedilir	Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır

Not: “*” ile gösterilen p-değerleri %5 anlamlılık seviyesinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

14 elementin tayinleri ve tüm istatistiksel testler uygulandıktan sonra Al, Cr, Cu, Se, Na ve Mg elementleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu gözlenmiştir. Al, Cr ve Se elementlerinin konsantrasyonları kanserli hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı bir azalma gözlenirken, Cu, Na ve Mg element konsantrasyonlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir (Çizelge 5.25). Fe, Zn, K, Ca element konsantrasyonları için iki grubun kan örneklerindeki seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Çizelge 5.25). Mn ve Pb elementleri için iki grup arasında gözle görülür bir değişim olmasına rağmen istatistiksel analize yeterli veri bulunmamaktadır.

Co ve Ni elementlerinin konsantrasyon seviyeleri tüm bireyler için LOD (tayin sınırı) değerinin altında kalmıştır.

5.2 Elementler arasında keşfedilen korelasyonlar

Çalışmada 14 elementin 80 birey için (40 adet sağlıklı, 40 adet meme kanseri hastası olmak üzere) tayinleri yapılmıştır. Bu 14 elementin 4 tanesi (Co, Ni, Mn ve Pb) istatistiksel analizlerin dışında kalmıştır. Geriye kalan 10 element için kendi arasında (10x10 matris şeklinde) Spearman's oran testi uygulanmıştır (Çizelge 5.59). Daha önce de belirtildiği gibi, parametrik olmayan veri setleri için kullanılan Spearman korelasyon testi, meme kanseri hastalarında tüm elementler için uygulanmıştır. Elementler arasında bir korelasyon olup olmadığı, Çizelge 5.59'da ilgili p değerleriyle birlikte verilmiştir. Görüleceği üzere, tüm keşfedilen korelasyon katsayıları pozitifdir, yani bu elementler arasında pozitif lineer bağıntılar gözlemlenmiştir. Spearman korelasyon testi sonuçlarına göre, meme kanseri hastalarında Al-Cu, Al-Ca, Cr-Ca, Fe-Zn, Fe-K, Fe-Mg, Cu-Ca ve K-Mg elementlerinin dağılımları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Başka bir deyişle, korelasyonların gözlemlendiği bu element çiftlerinde, element konsantrasyonları birlikte artmaktadır veya azalmaktadır.

Çizelge 5.59 Elementler arasındaki korelasyonlar(Spearman's Oran test)

Spearman's rho		Al	Cr	Fe	Cu	Zn	Se	Na	K	Ca	Mg
Al	Korelasyon Katsayısı	1,000	,291	-,226	,410**	-,014	,245	,100	,095	,490**	-,228
	Sig. (2-tailed)	.	,068	,162	,009	,933	,127	,538	,558	,001	,158
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Cr	Korelasyon Katsayısı	,291	1,000	,036	,073	,294	-,232	,268	-,026	,364*	,139
	Sig. (2-tailed)	,068	.	,827	,655	,066	,151	,094	,876	,021	,393
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Fe	Korelasyon Katsayısı	-,226	,036	1,000	-,236	,353*	-,113	-,003	,533**	,081	,516**
	Sig. (2-tailed)	,162	,827	.	,143	,025	,488	,986	,000	,618	,001
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Cu	Korelasyon Katsayısı	,410**	,073	-,236	1,000	,205	,215	,076	,039	,408**	-,194
	Sig. (2-tailed)	,009	,655	,143	.	,203	,182	,640	,813	,009	,229
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Zn	Korelasyon Katsayısı	-,014	,294	,353*	,205	1,000	-,284	,236	,457**	,292	,295
	Sig. (2-tailed)	,933	,066	,025	,203	.	,075	,142	,003	,068	,064
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Se	Korelasyon Katsayısı	,245	-,232	-,113	,215	-,284	1,000	,102	-,005	,249	-,105
	Sig. (2-tailed)	,127	,151	,488	,182	,075	.	,531	,976	,121	,521
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Na	Korelasyon Katsayısı	,100	,268	-,003	,076	,236	,102	1,000	,102	,211	-,019
	Sig. (2-tailed)	,538	,094	,986	,640	,142	,531	.	,532	,192	,905
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
K	Korelasyon Katsayısı	,095	-,026	,533**	,039	,457**	-,005	,102	1,000	,234	,463**
	Sig. (2-tailed)	,558	,876	,000	,813	,003	,976	,532	.	,146	,003
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Ca	Korelasyon Katsayısı	,490**	,364*	,081	,408**	,292	,249	,211	,234	1,000	,305
	Sig. (2-tailed)	,001	,021	,618	,009	,068	,121	,192	,146	.	,056
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mg	Korelasyon Katsayısı	-,228	,139	,516**	-,194	,295	-,105	-,019	,463**	,305	1,000
	Sig. (2-tailed)	,158	,393	,001	,229	,064	,521	,905	,003	,056	.
	N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

** . Korelasyon 0.01 seviyesinde anlamlıdır. (2-tailed). * . Korelasyon 0.05 seviyesinde anlamlıdır (2-tailed).

10 element için (10x10 matris) kullanılarak yapılan Spearman's oran test sonuçlarına göre 9 adet korelasyon gözlenmiştir;

- ✓ Alüminyum(Al) – Bakır(Cu)
- ✓ Alüminyum(Al) – Kalsiyum(Ca)
- ✓ Krom(Cr) – Kalsiyum(Ca)
- ✓ Demir(Fe) – Çinko(Zn)
- ✓ Demir(Fe) – Potasyum(K)
- ✓ Demir(Fe) – Magnezyum(Mg)
- ✓ Bakır(Cu) – Kalsiyum(Ca)
- ✓ Çinko(Zn) – Potasyum(K)
- ✓ Potasyum(K) – Magnezyum(Mg)

Al-Cu, Al-Ca, Cr-Ca, Fe-Zn, Fe-K, Fe-Mg, Cu-Ca ve K-Mg elementleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon gözlenmiştir. Yani bir hasta için korelasyon gözlenen element çiftlerindeki elementlerden birinin konsantrasyon değeri artıyorsa, diğer elementin konsantrasyon değeri de artmaktadır.

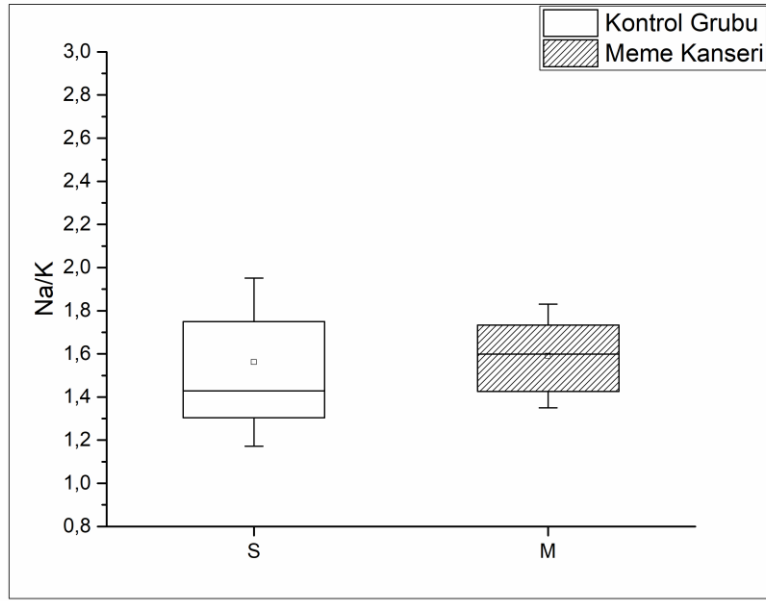
5.3 Na/K oranı

Na/K oranının kanser işaretleyicisi olarak kullanılabileceğini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Meme kanseri hastalarının ve kontrol grubunun kan örneklerindeki Na ve K verileri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda, meme kanseri hastalarının kan örneklerinde Na/K oranının ortalama olarak $1,59 \pm 0,24$ olarak gözlenmiştir. Kontrol grubunun kan örneklerindeki Na/K oranının ortalamasına bakıldığında ise $1,56 \pm 0,38$ olarak gözlenmiştir (Çizelge 5.60). Çizelge 5.61'de ise iki gruba ait Na/K oranlarının dağılımları verilmiştir. Kanserli bireylerin Na/K oranları, kontrol grubundaki bireylere göre artış göstermektedir. Bu sonuç literatürde yer alan kanser ve Na/K oranı arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarla da uyum göstermektedir. Ancak, bu çalışmadaki verilere göre kanser grubu ve kontrol grubu arasında Na/K oranları açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çizelge 5.60 Her iki grup için ortalama Na/K oranları

	Kontrol Grubu	Meme Kanseri
Na/K	1.56±0.38	1.59±0.24

Çizelge 5.61 Na/K boxplot



5.4 Elektron yoğunluğu

Sağlıklı grup ve Kanserli grup olmak üzere iki grupta yer alan her bir bireye ait elektron yoğunlukları, tayin edilen tüm elementlerin konsantrasyonları kullanılarak ZXCOM yazılımı yardımıyla hesaplanmıştır. Element konsantrasyon değerleri her bir birey için yüzde yüze normalize edilerek kullanılmıştır. Çizelge 5.63’de iki grup için de her bireye ait hesaplanan elektron yoğunluğu değerleri verilmiştir. Kontrol grubu için hesaplanan ortalama değer ve standart sapması 3.35 ± 0.37 ($\times 10^{23}$) iken, Meme kanseri grubu için hesaplanan ortalama değer ve standart sapma değeri 3.47 ± 0.21 ($\times 10^{23}$)’tür. (Çizelge 5.62)

Çizelge 5.62 Her iki grup için ortalama elektron yoğunlukları

	Kontrol Grubu ($\times 10^{23}$)	Meme Kanseri Grubu ($\times 10^{23}$)
Elektron yoğunluğu (elektron/g)	3.35 ± 0.37	3.47 ± 0.21

Çizelge 5.63’deki veriler kullanılarak iki grup arasındaki elektron yoğunlukları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı test edilmiştir.

H₀: Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun elektron yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

H_a: Kontrol grubu ve Meme Kanserli grubun elektron yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Çizelge 5.63 İki gruptaki her birey için elektron yoğunluk değerleri

No	Sağlıklı grup ($\times 10^{23}$) (elektron/g)	Meme Kanseri ($\times 10^{23}$) (elektron/g)
1	3,1998	3,6358
2	3,1034	3,4018
3	3,2130	3,3351
4	3,2078	3,6372
5	3,1657	3,6358
6	3,1593	3,4666
7	2,9984	3,6364
8	3,9010	3,1894
9	3,1387	3,4947
10	3,1582	3,2763
11	3,7466	3,6354
12	3,5639	3,4212
13	3,0109	3,6371
14	3,5260	3,3394
15	4,2218	3,6342
16	4,0203	2,9405
17	2,9985	3,6367
18	3,2354	3,6358
19	2,8215	3,6365
20	2,7937	3,2978
21	3,9666	3,0362
22	3,0887	3,6350
23	3,1187	3,1265
24	3,2422	3,6372
25	3,4350	3,8111
26	2,8562	3,6356
27	2,9799	3,3486
28	3,2568	3,6372
29	3,6430	3,6360
30	3,1679	3,2910
31	3,5162	3,2589
32	3,2542	3,0295
33	3,9556	3,6353
34	4,0560	3,6520
35	3,6237	3,6343
36	3,5567	3,3984
37	3,5685	3,6366
38	3,0789	3,3316

Çizelge 5.64 Elektron yoğunluğu için test istatistikleri

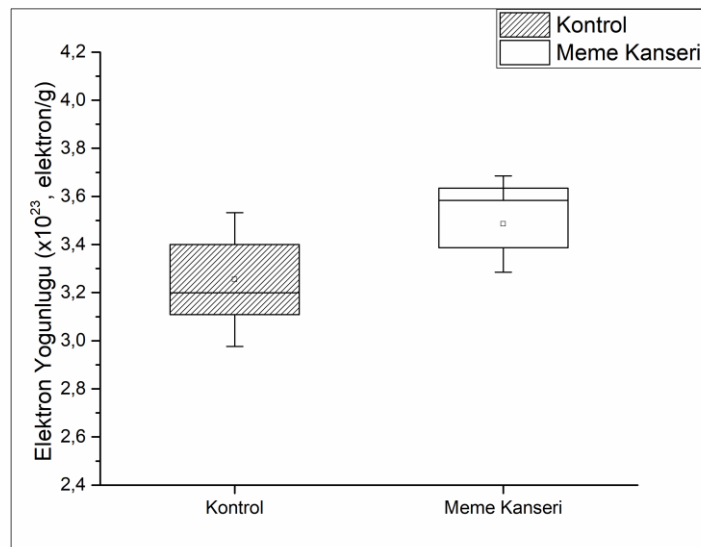
Test İstatistikleri

Mann-Whitney U	496,000
Wilcoxon W	1237,000
Z	-2,348
Asymp. Sig. (2-tailed)	,019

H_0 hipotezi % 95 güven düzeyinde reddedilir ($p = 0,019 < 0,05$) ve meme kanseri hastalığı tanısı alan hastalar ile sağlıklı insanlar arasında elektron yoğunluğu değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu söylenebilir. Bu sonuç, kanserli bireylerin kan örneklerindeki elektron yoğunluğu artışının göz önüne alınması gereken ve ön tanı için önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Çizelge 5.65, elektron yoğunluklarının iki grup için ayrı ayrı dağılımlarını göstermektedir. Bu tez çalışmasında ilk defa, Çizelge 5.65’den de görüleceği gibi meme kanserli gruptaki bireylerin elektron yoğunluklarının, sağlıklı gruptaki bireylere göre kayda değer bir artış gösterdiği tayin edilmiştir. Ve yapılan testler, söz konusu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu da ortaya koymuştur (Çizelge 5.64). Elektron yoğunluğunun, basit bir kan tahlili sonucunda meme kanseri hastalığı ön tanısı yapılabilmesi adına hekimlere yardımcı olabilecek bir parametre olduğu görülebilir.

Çizelge 5.65 Elektron yoğunlukları boxplot



5.5 Na/K oranı ve Elektron yoğunluğu arasında korelasyon

Literatürde, meme kanseri hastalığı ile Na/K oranının önemini anlatan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, Hastalığın erken tanısı için hekimlere yardımcı olabilmek adına tayin edilen elektron yoğunluğu değerleri ile Na/K oranı arasında korelasyon araştırılmıştır. Kolmogorov - Smirnov normallik testine göre Na/K oranları ile elektron yoğunluk değerlerinin normal dağılıma uymadığı görülmektedir. Bu nedenle, Na/K oranları ile elektron yoğunlukları arasındaki ilişkiyi belirlemek için, parametrik olmayan bir test olan Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Spearman testine göre, korelasyon katsayısı, meme kanseri grubu için % 95 güven düzeyinde 0.327 ($p = 0.045 * < 0.05$) olarak bulunmuştur. Bu meme kanseri grubunun Na/K oranları ile elektron yoğunluğu değerleri arasında pozitif bir korelasyona sahip olduğu ve bu korelasyon katsayısının istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlamına gelmektedir. Bu, bir kişinin kan örneğindeki Na/K oranı arttığında, o bireyin elektron yoğunluğunun da arttığı anlamına gelir. Na/K oranı ve farklı hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Literatürdeki çeşitli araştırmalara göre Na/K oranı birçok hastalık için bir işaretleyici olarak düşünülebilir. Cook ve arkadaşları, Na/K oranı 2.00'dan düşük olursa kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığını bildirmişlerdir [61]. Toshiyuki ve meslektaşları, Na/K oranının 1.00'un altında tutulması gerektiğini önermektedirler [62]. Bunlara ek olarak, Stamler ve arkadaşları, bireylerin Na/K oranını 1.00'den daha düşüğe tutacak bir yaşam biçimini benimsemeleri gerektiğini önermişlerdir [63].

Bu tez çalışmasında Na/K oranları meme kanseri hastaları için 1.13 ile 2.31 aralığında değişmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi, bu çalışmaya dâhil olan meme kanseri hastalarının kan örneklerinde Na/K ortalama değeri 1.59 ± 0.24 'tür. Na/K oranı ve elektron yoğunluğu arasındaki ilişkinin keşfi hastalıkların ön tanısı için önemli olabilir. Meme kanseri veya başka bir hastalığın Na/K oranıyla ilişkili olduğu keşfedildiğinde, aynı hastalık için elektron yoğunluk değerlerinin de incelenmesi, o hastalık hakkında ışık tutabilir. Na/K oranı ve elektron yoğunluğu ilişkisi hakkında farklı hastalıklar için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çizelge 5.66 Meme kanseri hastalarında Na/K ve elektron yoğunluğu arasında korelasyon (Spearman's)

Meme kanseri hastalarında:

Correlations				VAR00001	VAR00002
Spearman's rho	1	VAR00001	Korelasyon Katsayısı	1,000	,327*
			Sig. (2-tailed)	.	,045
	2	VAR00002	Korelasyon Katsayısı	,327*	1,000
			Sig. (2-tailed)	,045	.

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

Çizelge 5.66'dan da görülebileceği gibi meme Kanseri grubu için her bireyin Na/K oranları ve elektron yoğunlukları arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (p:0,327 korelasyon katsayısı). Daha önce de bahsedildiği üzere, elektron yoğunlukları, her bireyin kanındaki tayin edilen Al, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca, Mg element konsantrasyon değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu pozitif korelasyon, bir bireyin Na/K oranı artarken, o bireyin elektron yoğunluğunun da arttığını göstermektedir. Yine aynı şekilde, bir bireyin Na/K oranı azalmışsa, o bireyin elektron yoğunluğu da azalmaktadır. Bu sonuç, sadece meme kanseri hastalığı için değil, diğer hastalıklar için de önemli bir belirti olabilir. Sodyum ve Potasyum ile ilişkili herhangi bir hastalık için elektron yoğunlukları da kontrol edilebilir.

SONUÇ ve TARTIŞMA

6.1 Sonuç ve Tartışma

Bu tez çalışmasında 40 adet meme kanseri hastasından alınan kan örnekleri ve 40 adet de sağlıklı bireylerden alınan 5ml'lik kan örnekleri olmak üzere toplam 80 adet numune ile çalışılmıştır. Hastalardan alınan toplam kanlar mikrodalga fırında çözdürülerek ICP-MS ve ICP-AES cihazları ile Al, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca ve Mg elementlerinin tayini yapılmıştır. Bu elementler, literatürde bulunan çalışmalar doğrultusunda seçilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalar için Kolmogorov-Smirnov normallik testleri, Mann-Whitney U testleri, bağımsız örnek T testleri ve Spearman's korelasyon testleri uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ile literatürde bulunan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde aralarında uyum tespit edilmiştir.

2014 yılında yapılan bir çalışma ile kanser hastalarının kanındaki Alüminyum konsantrasyonundaki değişimin önemli olabileceği bildirilmiştir [64]. Bu tez çalışmasında, meme kanseri hastalarının kan örneklerinde alüminyum konsantrasyonlarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Krom ve kanser ilişkisini araştıran bir çok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada meme kanseri hastalarının saç örneklerinde krom biriktiği, Bursalıoğlu vd.'nin yaptıkları başka bir çalışmada ise tiroit kanseri hastalarının kan örneklerindeki krom konsantrasyonlarında önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir [65,66]. Bu tez çalışmasında,

meme kanseri hastalarının kan örneklerinde krom konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

2017’de gerçekleştirilen bir çalışmada, meme kanseri hastalarının tümör dokularındaki Selenyum miktarlarında, sağlıklı dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir [46]. Bu tez çalışmasında, meme kanseri hastalarının kan örneklerindeki selenyum konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Dokularda gözlenmiş olan Alüminyum, Krom ve Selenyum miktarlarındaki artışların, kan örneklerindeki konsantrasyonlarının azalmasına sebep olduğu düşünülebilir.

Meme kanserinde, bakır konsantrasyonunun kanser için belirleyici olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [67, 68]. Bu tez çalışmasında meme kanseri hastalarının kan örneklerinde bakır konsantrasyonunun, kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi, bakır konsantrasyonunun kanser için belirleyici olarak önemli bir role sahip olduğu söylenebilir.

2008’de gerçekleştirilen bir çalışmada, meme kanserinin de dahil olduğu birçok kanser türünde, magnezyum eksikliğinin yaygın olduğu bildirilmiştir [69]. Buna ek olarak, magnezyum ve kanser hakkında yapılan başka bir çalışmada, uygun miktarda magnezyum alımının kanser riskini düşürebileceği bildirilmiştir [44]. Bu tez çalışmasında da meme kanseri hastalarının kan örneklerindeki magnezyum konsantrasyonlarında önemli bir artış tespit edilmiştir. Kandaki bu artışın, dokulardaki magnezyum eksikliğinden kaynaklandığı yorumu yapılabilir.

Meme kanseri hastalarının sodyum konsantrasyonlarında, sağlıklı insanlara göre önemli artışlar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [70]. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre de, meme kanseri hastalarının kan örneklerindeki sodyum konsantrasyonlarının, kontrol grubuna göre önemli derecede arttığı gözlenmiştir.

Meme kanseri hastaları ve kontrol grubunun kan örneklerinde yapılan element tayinleri ile analizler sonucunda, meme kanseri hastalarının kan örneklerindeki alüminyum (Al), krom (Cr) ve selenyum (Se) elementlerinin konsantrasyonlarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bakır (Cu), sodyum (Na) ve magnezyum (Mg) elementlerinin konsantrasyonları karşılaştırıldığında ise meme kanseri hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Demir (Fe), çinko

(Zn), potasyum (K) ve kalsiyum (Ca) elementlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bu tez çalışmasının önemli bulgularından biri de elektron yoğunluğu ve meme kanseri arasında keşfedilen ilişkidir. Etkin elektron yoğunluğu, doğrudan nicel ve nitel element tayinine bağlıdır. Dolayısıyla elektron yoğunluğu değerlerinin bilinmesi, insan sağlığının durumu hakkında fikir edinilmesi açısından önemli bir parametre olabilir. Etkin elektron yoğunluğu değerleri ZXCOM programı kullanılarak 40 adet meme kanseri hastası ve 40 adet kontrol grubu olmak üzere toplamda 80 birey için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Kan örneklerindeki elektron yoğunluklarının iki grup arasında önemli derecede farklı olup olmadığı istatistiksel testler ile analiz edilmiştir. Kan örneklerindeki elektron yoğunluklarının kanserli hastalarda, sağlıklı bireylere göre kayda değer biçimde arttığı gözlemlenmiştir. Meme kanseri hastalarından alınan kan örneklerindeki elektron yoğunluğu ile sağlıklı bireylerin Kan veya doku örneklerindeki elektron yoğunluğunun, bireylerin etkileşimde olduğu parametreler (çevre, diyet, ilaç kullanımı, hormonal durum, genetik durumlar) ile farklılaştığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bursalioğlu vd. tiroit kanseri hastalarının kan örnekleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, tiroit kanseri hastalarının kan örneklerindeki elektron yoğunluğunun, kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir [66]. Bunların yanı sıra Antoniassi vd. 2012’de yaptıkları bir çalışmada, meme kanseri hastalarının tümör dokusundaki elektron yoğunluğunun, sağlıklı doku ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [71]. Yine benzer sonuçlar elde edilen başka bir çalışmada ise Ryan vd. sağlıklı ve kanserli meme dokularında elektron yoğunluklarını incelemişler ve kanserli dokuda, sağlıklı dokuya göre daha yüksek elektron yoğunluğu bulunduğunu bildirmişlerdir [72]. Bu tez çalışmasında da, elektron yoğunluğu ve kanser korelasyonu ile ilgili literatürdeki çalışmaları destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Sağlıklı insanların kan örneklerinde ortalama olarak $3.35 \pm 0.37 \times 10^{23}$ (elektron/g) iken (40 sağlıklı birey için), meme kanseri hastalarının kan örneklerinde $3.47 \pm 0.21 \times 10^{23}$ (elektron/g) olarak tespit edilmiştir (40 meme kanseri hastası birey için). Ve bu iki grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olduğu gözlenmiştir. Elektron yoğunluğu, kanser hastalarında sağlıklı bireylere göre önemli derecede arttığı için, hastalığın tanı aşamasında hekimlere yardımcı olabilecek bir parametre olabilir.

Bu tez çalışmasının bir başka önemli bulgusu ise Na/K oranı ve elektron yoğunlukları arasındaki pozitif korelasyon olmuştur. Al, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn, Se, Pb, Na, K, Ca ve Mg elementlerinin konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan elektron yoğunlukları ile Na/K oranı arasında yapılan istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Bu sonuç, Na/K oranı ile ilişkili olan tüm hastalıklar için elektron yoğunluğunun da incelenmesi gereken bir parametre olduğunu göstermektedir.

6.2 Öneriler

Bu tez çalışmasındaki sonuçları özellikle ön tanı düzeyinde değerlendirebilmek adına diğer kanser türlerinde de benzer korelasyonların keşfedilmesi beklenmektedir. Bu çalışmanın devamı niteliğinde meme kanserinin dışında yaygın olan diğer kanser türlerinden özellikle akciğer kanseri üzerinde de benzer çalışmalar planlanmaktadır. Elektron yoğunluğu ve hastalıklar arasındaki ilişki ile ilgili çalışmaların artması ile elektron yoğunlukları, hastalık tanılarında önemli bir parametre haline gelebilir. Na/K dışında da diğer element oranları ile tüm kanser türleri arasındaki ilişkilerin keşfi adına daha kapsamlı çalışmalar yapılabilir.

Bu tez çalışmasından yola çıkarak daha sonraki dönemlerde, kanser işaretleyicisi olabilecek istatistiksel modelleme yöntemi geliştirilmesi düşünülmektedir. Ayrıca, element konsantrasyon değerleri, elektron yoğunlukları ve tümör işaretleyicileri verileri kullanılarak yapay zeka uygulamaları düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen bulguların MCNP (Monte Carlo N-Particle) ile test edilmesi planlanmaktadır.

Bu çalışmanın esas amacı, kandaki elementlerin değişiminden yola çıkarak elektron yoğunluklarının tayiniyle, meme kanserinin ön tanısında hekimlere yardımcı olabilecek yeni bir parametre keşfetmektir. Literatüre, bu bağlamda meme kanserinin erken ve kolay tanısına yeni bir bakış açısı kazandırmasıyla katkı sağlayacağını beklemekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Weng, B., Wang, Q., Lin, S ve Lu, Y., (2014). "Nasal cavity metastasis of breast cancer: a case report and review of the literature", *Int J Clin Exp Pathol*, 7(10):7028-7033.
- [2] Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. ve Pisani, P., (2005). "Global Cancer Statistics, 2002", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55:74–108.
- [3] Aristizábal-Pachón, F. A., Carvalho I. T., Carrara, A. H. H., Andrade M. J. ve Takahashi, S. C., (2015). "Detection of human mammaglobin A mRNA in peripheral blood of breast cancer patients before treatment and association with metastasis", *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.*, 27:217–22.
- [4] Khoshbin, R. A., Mohamadabadi, F., Vafaeian, F., Babania, A., Akbarian, S. ve Khandozi, R., (2015). "The effect of radiotherapy and chemotherapy on osmotic fragility of red blood cells and plasma levels of malondialdehyde in patients with breast cancer", *Reports Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Pozn. Polish Soc. Radiat. Oncol.*, 20:305–308.
- [5] Şencan, İ. ve İnce, N. G., (2016) *Turkey Cancer Statistics, 1. Baskı*, Turkey Public Health Institution Cancer Control Department, Ankara.
- [6] Kesgin, C. ve Topuzoğlu, A., (2006). "Sağlığın Tanımı; Başa Çıkma", *Journal of İstanbul Kültür Üniversitesi*, 3:47-49.
- [7] Silvera, N. A. S. ve Rohan, E. T., (2007). "Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence", *Cancer Causes Control*, 18:7–27.
- [8] Wadhwa, K. S., Kazi, G. T., Afridi, I. H., Talpur, N. F. ve Naeemullah, (2015). "Interaction between carcinogenic and anti-carcinogenic trace elements in the scalp hair samples of different types of Pakistani female cancer patients", *Clin. Chim. Acta.*, 439:178–184.
- [9] Siddiqui, M. K. J., Jyoti, Singh, S., Mehrotra, P. K., Singh, K. ve Sarangi, R., (2006). "Comparison of some trace elements concentration in blood, tumor free breast and tumor tissues of women with benign and malignant breast lesions: an Indian study", *Environ. Int.*, 32:630–637.

- [10] Kuo, H. W., Chen, S. F., Wu, C. C., Chen, D. R. ve Lee, J.H., (2002). "Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan", *Biol. Trace Elem. Res.*, 89:1–11.
- [11] Tunçel, N., (1991). *Fizyoloji*, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları, 493, Eskişehir.
- [12] Onat, T., Emerk K. ve Sözmen, E., (2002). *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara.
- [13] Harper, H.A., çev. Menteş, N.K. ve Menteş, G., (1976). *Fizyolojik Kimyaya Bakış*, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
- [14] Akbay A., Öztaş Y. ve Bozdayı G., (2000). *Klinik Laboratuvarda Temel Kavramlar*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
- [15] Copius-Peereboom, J. W., (1985). "General aspects of trace elements and health", *The Science of the Total Environment.*, 42:1–27.
- [16] Çavuşoğlu, K., Çakır, Ş. ve Kurtman, C., (2008). "Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi", *F.Ü. Sağ. Bil. Derg.*, 22(4):211–222.
- [17] Alexander, S., (1995). "Minerals and human health, The rationale for optimal and balanced trace element levels", *Life Sciences*, 1–3.
- [18] Kargin, F., Seyrek, K., Bildik, A. ve Aypak, S., (2004). "Determination of levels of zinc, copper, calcium, phosphorus and magnesium of chios ewes in the Aydın Region", *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*, 28:609–612.
- [19] Delhez, H., Prins, H. W., Prinsen, L. ve Hamer, C. J., (1983). "Autoradiographic demonstration of the copper-accumulating tissues in mice with a defect homologous to Menkes' Kinky hair disease", *Pathol. Res. Pract.*, 178:48–50.
- [20] Reusser, M. E. ve Carron, D. A., (1994). "Micronutrient effects on blood pressure regulation", *Nutrient Review*, 52:367–375.
- [21] Buxaderas, S. C. ve Rovira, F. R., (1986). "Whole blood and serum copper levels in relation to sex and age", *Rev Esp De Fisiol.*, 42:213–218.
- [22] Chawla, L. S., Verma, P. N. ve Puri, V. K., (1982). "Study of trace elements Zn, Fe, Cu, Mg in normal healthy population", *J. Assoc. Phys. India.*, 3:41–47.
- [23] Braithwaite, R., (2004). *Clinical applications of trace element analysis*, Regional Laboratory for Toxicology and SAS Trace Element Service, City Hospital, Birmingham.
- [24] Feinendegen, L. E. ve Kasperek, K., (1980). "Medival aspects of trace element research", *Trace element analytical chemistry in Medicine and Biology.*, 1–36.
- [25] Baloğlu, E., (2001). *Synthesis and Biological Evaluation of Paclitaxel Analogs*, Doktora Tezi, Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia.
- [26] Lacasse, E. L., Holcik, M., Korneluk, R. G. ve Machenzie, A. E. (2005). *Apoptosis in health, disease and therapy overview and methodology*, Apoptosis in Health and Disease, Cambridge University Press, United Kingdom.

- [27] Serbes, U., (2009). HeLa Hücre Kültürlerinde Apoptoz ve Moleküler Mekanizması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [28] Çabadak, H., (2008). “Hücre Siklusu ve Kanseri”, ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 9(3):51–61.
- [29] Weinberg, R. A., (2007). The Nature of Cancer, The Biology of Cancer, Garland Science, Taylor&Francis Group, LLC, United States of America.
- [30] Tavassoli, F. A. ve Devilee, P., (2003), World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon IARC Press, Lyon.
- [31] Etirli Ö., (2012). IMRT ve Konformal Radyoterapi Uygulanan Meme Kanseri Radyoterapi Uygulamalarında Doz Dağılımının Film Dozimetresi İle Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [32] Aydıntuğ, S., (2004), “Meme Kanseri Erken Tanı,” STED., 13(6):226-229.
- [33] Özen, A., (2015). “The Evaluation of Primary Lesion and Axillary Metastasis in Breast Carcinoma By 18F-FDG PET/CT”, J Clin Anal Med, 6:110-115.
- [34] Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T., Ghafoor, A., Samuels, A., Ward, E., Feuer, E. J. ve Thun, M.J. (2004). “Cancer statistics”, Cancer J Clin., 54-58.
- [35] Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. ve Pisani, P., (2005). “Global cancer statistics” CA Cancer J Clin, 55:74-108.
- [36] Hamzaoglu, O. ve Özcan, U. (2006), Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara.
- [37] Somunoğlu, S., (2009). “Meme Kanseri: Belirtileri ve Erken Tanıda Kullanılan Tarama Yöntemleri”, Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 4(10).
- [38] Kutluk, T. ve Kars, A. (1992). Kanseri Konusunda Genel Bilgiler, Türk Kanseri Araştırma ve Savas Kurumu Yayınları, Ankara.
- [39] Parlar, S., Kaydul, N., ve Ovayolu, N. (2010). “Meme Kanseri ve Kendi Kendine Meme Muayenesinin Önemi”, Journal Of Anatolia Nursing And Health Sciences, 8(1)72:83.
- [40] Bartelink, H., Benz, C., Cleveland, D., Dorn, R., Gralow, J., Gradishar, W. J., Grant K., Heimann, R., Hellman, S., Hudis, C., Kerbel, R., Lippman, M., Lung, J., Posner, M. C., Steeg, P., Vestal, R., Weichselbaum, R. R. ve Zetter, B., (2003). “Expedition Inspiration Fund for Breast Cancer Research”, Breast Cancer Research and Treatment, 80:139-144.
- [41] Rojas, K. ve Stuckey, A., (2016). “Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors”, Clinical Obstetrics And Gynecology, 59:651–672.
- [42] Darbre, P. D., Mannello, F. ve Exley, C., (2013). “Aluminium and Breast Cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology”, Journal of Inorganic Biochemistry, 128:257–261.

- [43] Wysolmerski, J., (2005). "Calcium Handling by the Lactating Breast and Its Relationship to Calcium-Related Complications of Breast Cancer", *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 10,(2)101-103.
- [44] Castiglioni, S. ve Maier, J. A., (2011). "Magnesium and cancer: A dangerous liason", *Magnesium Research*, 24(3):92-100.
- [45] Yu, M., ve Zhang, J., (2017). "Serum and Hair Nickel Levels and Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis" *Biol. Trace Elem. Res.*, 179:32-37.
- [46] Jablonska, E., Socha, K., Reszka, E., Wieczorek, E., Skokowski, J., Kalinowski, L., Fendler, W., Seroczynska, B., Wozniak, M., Borawska, M. H. ve Wasowicz, W., (2017). "Cadmium, arsenic, selenium and iron– Implications for tumor progression in Breast Cancer", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 53:151-157.
- [47] Young, D. S., Bermes, E. W. ve Haverstick, D. M., (2001). *Specimen collection and other preanalytical variables. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry.* Elsevier, India.
- [48] Çeliker, M., Kaptanoğlu ve B., Aybek, H., (2010). "Evaluation of Nine Analytes Stability and Determination of Their Significant Variability Limits in Human Plasma and Serum Samples", *Pamukkale Tıp Dergisi*, 3(2):54-59.
- [49] Gündüz, T., (2003). *Enstrümental Analiz*, Ankara Üniversitesi Yayınları, Ankara.
- [50] Soysal, E., (2009). *Katı Destek Üzerine İmmobilize Edilmiş Bazı Bakteriler ile Ağır Metal İyonlarının Ayırma Ve Deriştirme Şartlarının Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- [51] Gholami, M., Behkami, S. ve Bakirdere, S., (2016). "A simple design for microwave assisted digestion vessel with low reagent consumption suitable for food and environmental samples", *Scientific Reports*, 6:37186.
- [52] Skoog, D. A., Holler, T. ve Nieman, A., (2002). *Principles of instrumental analysis*, Porto Alegre, Bookman.
- [53] Welz, B., (1985). *Atomic absorption spectrometry*, VCH, Weinheim, Almanya.
- [54] Medcalfe, E., (1987). *Atomic absorption and emission spectroscopy*, John Willey and Sons., London.
- [55] Eyecioglu, O., Karabul, Y., El-Khayatt, A. M. ve İçelli, O. (2016). "ZXCOM: a software for computation of radiation sensing attributes", *Radiation Effects and Defects in Solids*, 171:965-977.
- [56] Icelli, O., Yalcın, Z., ve Okutan M., (2012). "Determination of photon energy absorption parameters for pellet waste, trommel sieve waste and original tincalconite", *Ann. Nucl. Energy*, 47:38–45.
- [57] Eyecioglu, O., El-Khayatt, A. M. Karabul, Y. ve Icelli, O., (2017). "A study on compatibility of experimental effective atomic numbers with those predicted by ZXCOM" *NUCL. SCI. TECH.*, 28.5:63.

- [58] Kalaycı, Ş., (2008). SPSS Uygulamalı Çok Değişkenli İstatistik Teknikleri, third edition, Asil yayın dağıtım ltd., Ankara.
- [59] Akdeniz, F., (2021) Olasılık ve İstatistik, 19th edition, Akademisyen kitabevi, Ankara.
- [60] Newbold, P., (2016) İşletme ve İktisat için İstatistik, 4th edition, Literatür yayınevi, İstanbul.
- [61] Cook N. R., Obarzanek, E. ve Cutler J. A., (2009). "Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study", Arch Intern Med., 169(1):32–40.
- [62] Iwahori, T., Ueshima, H., Ohgami, N., Yamashita, H., Miyagawa, N., Kondo, K., Torii, S., Yoshita, K., Shiga, T., Ohkubo, T., Arima H. ve Miura, K., (2017). "Effectiveness of a Self-monitoring Device for Urinary Sodium-to-Potassium Ratio on Dietary Improvement in Free-Living Adults: a Randomized Controlled Trial", Journal of Epidemiology, JE20160144.
- [63] Stamler, J., Rose, G., Stamler, R., Elliott, P., Dyer, A. ve Marmot, M., (1989). "INTERSALT study findings, Public health and medical care implications", Hypertension. 14:570–577.
- [64] Ragab, A. R., Omar, F., Afify, M. M., Attia, A. M., Samanoudy, A. E. ve Taalab, Y. M., (2014). "The Role of Oxidative Stress in Carcinogenesis Induced By Metals in Breast Cancer Egyptian Females Sample at Dakahlia Governorate", J Environ Anal Toxicol., 4:2.
- [65] Kolmogorov, Y., Kovaleva, V. ve Gonchar, A., (2000). "Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people, hyperplasia and breast cancer patients with XRF method", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, 448:457-460.
- [66] Bursalioglu, E. O., Alkan, F. A., Barutcu, U. B., Demir, M., Karabul, Y., Balkan, B., Oz, E. ve Icelli, O., (2017). "Prediction of electron density and trace element concentrations in human blood serum following radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer patients", Measurement, 100:19-25.
- [67] Sandberg, M., Gross, H. ve Holly, O. M., (1942). "Changes in retention of copper and iron in liver and spleen in chronic diseases accompanied by secondary anemia", Arch. Path., 33:834–844.
- [68] Mancuso, T. F., (1970). "Relation of duration of employment and prior respiratory illness to respiratory cancer among beryllium workers", Environ. Res., 3:251–275.
- [69] Saif, M. W., (2008). "Management of Hypomagnesemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy", J. Support Oncol., 6:243-248.
- [70] Ouwerkerk, R., Jacobs, M. A. ve Macura, K. J., (2007). "Breast Cancer Res Treat", 106:151-160.

- [71] Antoniassi, M., Conceicao, A. L. C. ve Poletti, M. E., (2012). "Study of electron densities of normal and neoplastic human breast tissues by Compton scattering using synchrotron radiation", *Applied Radiation and Isotopes*, 70:1351–1354.
- [72] Ryan, E. A., Farquharson, M. J. ve Flinton, D. M., (2005). "Th use of Compton scattering to diffrentiate between classifications of normal and diseased breast tissue," *Physics in Medicine & Biology*, 50(14):3337–3348.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ozan TOKER
Doğum Tarihi ve Yeri : 30.01.1991 / Şişli-İSTANBUL
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : tokerozan@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2017
Lisans	Fizik	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lise	Sayısal	Şehremini Anadolu Lisesi	2009

Bildiri

1. IPCAP2016, “Correlation between some elements in breast cancer patients’ blood and tissue samples and their electron density”
ERZURUM.(2016)