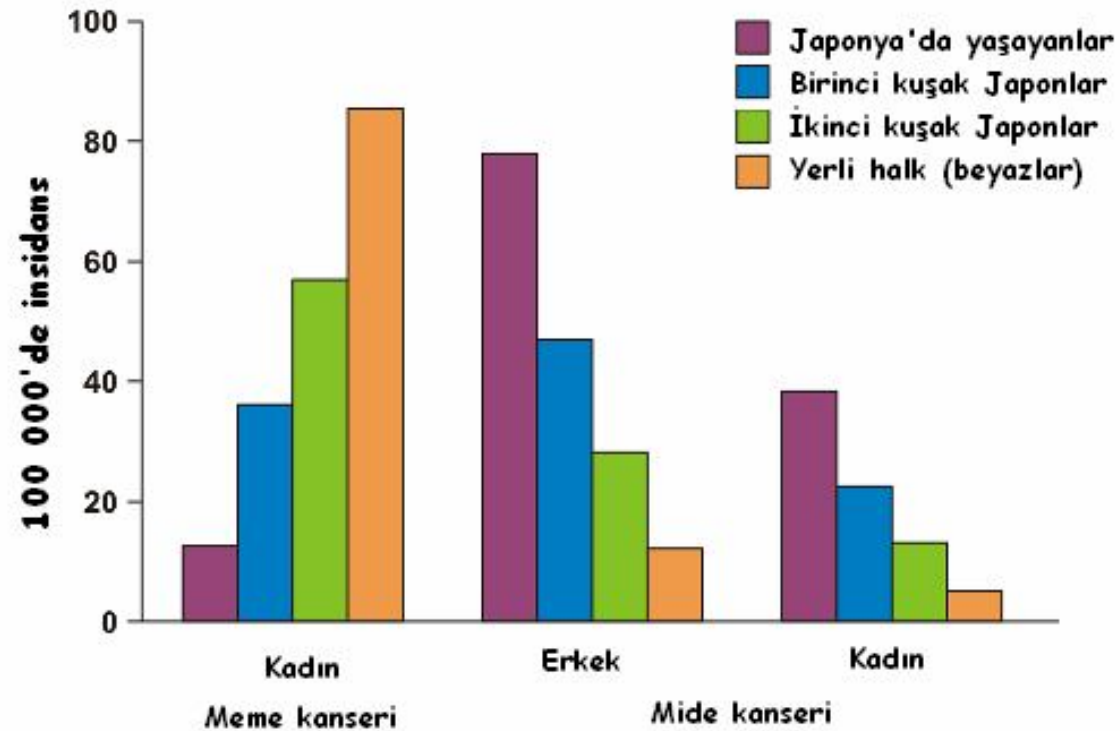


# TÜTÜNÜN KANSER YAPICI ETKİSİ VE BAĞLANTILI KANSERLER

Prof. Dr. Uğur GÖNÜLLÜ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

# Kalitsal mı? Çevresel mi?



L.N. Kolonel and L.R. Wilkens, *Migrant Studies*, ch. 11 in: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3<sup>rd</sup> Edition, D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni, Jr., eds, 2006

# Farklı kanserlerde kalıtsal ve çevresel faktörlerin rolü

| Organ<br>ya da<br>bölge | Rol oynayan yüzde (%) |                    |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|
|                         | Kalıtsal faktörler    | Çevresel faktörler |
| Mide                    | 28                    | 62                 |
| Kolorektal              | 35                    | 60                 |
| Pankreas                | 36                    | 64                 |
| Akciğer                 | 26                    | 62                 |
| Meme                    | 27                    | 67                 |
| Serviks uteri           | 0                     | 80                 |
| Korpus uteri            | 0                     | 82                 |
| Over                    | 22                    | 78                 |
| Prostat                 | 42                    | 58                 |
| Mesane                  | 31                    | 69                 |
| Lösemi                  | 21                    | 66                 |

44,788 ikizin incelendiği çalışmadan, *New Engl. J. Med.* 343: 78 (2000)



# Çevresel faktörlere bağlanan kanser olguları, 1990

- Enfeksiyonlar (virus, parazitler, *H.Pylori*) %16
- Tütün ve ürünleri %14
- Mesleksel %4
- Alkol %3

---

%37

# ABD'nde kanserden ölümlerde değişik etkenlerin rolü

| Etken                 | Tüm kanser ölümleri içerisindeki oranı (%) |        |
|-----------------------|--------------------------------------------|--------|
|                       | En olası değer                             | Aralık |
| Tütün                 | 30                                         | 25-40  |
| Diyet                 | 35                                         | 10-70  |
| İnfeksiyon            | 10                                         | 1-?    |
| Alkol                 | 3                                          | 2-4    |
| Mesleksel             | 4                                          | 2-8    |
| Hava kirliliği        | 2                                          | <1-5   |
| Gıda katkıları        | <1                                         | -5-2   |
| Üretimsel faktörler   | 7                                          | 1-13   |
| Endüstriyel faktörler | <1                                         | <1-2   |
| Tıp ve tıbbi işlemler | 1                                          | 0,5-3  |
| Coğrafi faktörler     | 3                                          | 2-4    |

R. Doll and R. Peto, *J. Natl. Cancer Inst.* 66: 1191-1308 (1981)



# Kanser nedenleri: 2003 kanser raporu; DSÖ

- Tütün, %30
- Diyet ve beslenme, %30
- Kronik infeksiyonlar, %18
  - Alkol, %2-4
- Mesleksi maruziyet,
- Çevresel kirlilik, %1-4
- Gıda katkı maddeleri
  - Bazı ilaçlar
  - Radyasyon
- İmmünosüpresyon
- Genetik yatkınlık, %4
- Üretimsel faktörler ve hormonlar

# Kanser ölümlerinde sigaranın payı, yaş ve cinsiyete göre (ABD, 2004)

| Hastalık                    | Erkek |     | Kadın |     |
|-----------------------------|-------|-----|-------|-----|
|                             | 35-64 | 65+ | 35-64 | 65+ |
| <b>Kanserler</b>            |       |     |       |     |
| Dudak, Oral kavite, Farings | %75   | %69 | %53   | %43 |
| Özefagus                    | %70   | %71 | %64   | %53 |
| Mide                        | %26   | %25 | %13   | %11 |
| Pankreas                    | %26   | %17 | %27   | %22 |
| Larings                     | %82   | %80 | %77   | %70 |
| Trakea, Akciğer, Bronş      | %88   | %86 | %76   | %68 |
| Serviks Uteri               | -     | -   | %13   | %9  |
| Böbrek ve Renal Pelvis      | %38   | %35 | %7    | %4  |
| Mesane                      | %46   | %44 | %31   | %27 |
| Akut Myeloid Lösemi         | %23   | %20 | %10   | %11 |

# Sigarayla ilişkilendirilen kanser ölümleri (ABD, 2004)

|                                   | Erkek          | Kadın         | Toplam               |
|-----------------------------------|----------------|---------------|----------------------|
| <b>Hastalık</b>                   |                |               |                      |
| <b>Kanserler</b>                  |                |               |                      |
| Dudak, Oral kavite, Farings       | 3,749          | 1,144         | 4,893                |
| Özefagus                          | 6,961          | 1,631         | 8,592                |
| Mide                              | 1,900          | 584           | 2,484                |
| Pankreas                          | 3,147          | 3,536         | 6,683                |
| Larings                           | 2,446          | 563           | 3,009                |
| Trakea, Akciğer, Bronş            | 78,680         | 46,842        | 125,522              |
| Serviks Uteri                     | 0              | 447           | 447                  |
| Böbrek ve Renal Pelvis            | 2,827          | 216           | 3,043                |
| Mesane                            | 3,907          | 1,076         | 4,983                |
| Akut Myeloid Lösemi               | 855            | 337           | 1,192                |
| <b>Ara toplam</b>                 | <b>104,472</b> | <b>56,376</b> | <b>(%30) 160,848</b> |
| <b>Tüm kanser ölümleri (2004)</b> |                |               | <b>547,046</b>       |



# IARC karsinojen sınıflandırması

## Grup 1: İnsanlarda karsinojenik olanlar

|                             |
|-----------------------------|
| Tobacco Smoke               |
| Tobacco Products, Smokeless |
| 4-Aminobiphenyl             |
| Benzene                     |
| Cadmium                     |
| Chromium                    |
| 2-Naphthylamine             |
| Nickel                      |
| Polonium-210 (Radon)        |
| Vinyl Chloride              |
|                             |

## Grup 2A: İnsanlarda büyük olasılıkla karsinojenik olanlar

|                        |
|------------------------|
| Acrylonitrile          |
| Benzo[a]anthracene     |
| Benzo[a]pyrene         |
| 1,3-Butadiene          |
| Dibenz(a,h)anthracene  |
| Formaldehyde           |
| N-Nitrosodiethylamine  |
| N-Nitrosodimethylamine |
|                        |

# IARC karsinojen sınıflandırması

## Grup 2B: İnsanlarda düşük olasılıkla karsinojenik olanlar

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| Acetaldehyde                                         |
| Benzo[ <i>b</i> ]fluoranthene                        |
| Benzo[ <i>j</i> ]fluoranthene                        |
| Benzo[ <i>k</i> ]fluoranthene                        |
| Dibenz[ <i>a,h</i> ]acridine                         |
| Dibenz[ <i>a,j</i> ]acridine                         |
| 7 <i>H</i> -Dibenz[ <i>c,g</i> ]carbazole            |
| Dibenzo[ <i>a,i</i> ]pyrene                          |
| Dibenzo[ <i>a,l</i> ]pyrene                          |
| 1,1-Dimethylhydrazine                                |
| Hydrazine                                            |
| Indeno[1,2,3- <i>cd</i> ]pyrene                      |
| Lead                                                 |
| 5-Methylchrysene                                     |
| 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) |
| 2-Nitropropane                                       |
| <i>N</i> -Nitrosodiethanolamine                      |
| <i>N</i> -Nitrosomethylethylamine                    |
| <i>N</i> -Nitrosomorpholine                          |
| <i>N</i> -Nitrosornicotine (NNN)                     |
| <i>N</i> -Nitrosopyrrolidine                         |
| Quinoline <sup>iv</sup>                              |
| <i>ortho</i> -Toluidine                              |
| Urethane (Ethyl Carbamate)                           |

## Grup 3: Karsinojenik özellikleri sınıflandırılmayanlar (Sınırlı kanıt mevcut)

|                                  |
|----------------------------------|
| Chrysene                         |
| Crotonaldehyde                   |
| <i>N</i> -Nitrosoanabasine (NAB) |
| <i>N</i> -Nitrosoanatabine (NAT) |

# Tütün ve kanser riski

- Tütün dumanında 4000'in üzerinde kimyasal bulunmaktadır ve bunlardan 70-80 tanesi karsinojendir. Bunlar içerisinde özellikle PAH'lar ve N-nitrozaminler, aromatik aminler, etilen oksit, 1,3-butadiyen, ve oksiradikal hasara yol açan maddeler önem taşırlar. Laboratuar çalışmalarında tütün dumanında bulunan maddelerin, karsinojen-DNA ikili formasyonuna ve sonrasında kansere neden olduğu defalarca gösterilmiştir. Yalnız kanser gelişimi çok fazla bireysel farklılıklar göstermektedir. Örneğin aşırı sigara içen 10 kişiden birinde akciğer kanseri gelişmekte hatta bazı tiryakiler 90'lı yaşlara kadar yaşamaktadırlar. Bu durumun DNA karsinojen metabolizması, DNA tamiri ve hücre siklusu kontrolü ile ilgili genetik değişkenlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.



# Sigara dumanında bulunan belli başlı karsinojenler

| Kimyasal sınıf         | Bileşik sayısı | Temsil eden karsinojen         |
|------------------------|----------------|--------------------------------|
| PAH                    | 14             | BaP<br>dibenz[a,h] antrasen    |
| Nitrozaminler          | 8              | NNK<br>NNN                     |
| Aromatik aminler       | 12             | 4-aminobifenil<br>2-naftilamin |
| Aldehidler             | 2              | formaldehid<br>asetaldehid     |
| Fenoller               | 2              | katekol                        |
| Volatil hidrokarbonlar | 3              | benzen<br>1,3-butadiyen        |
| Nitro bileşikleri      | 3              | nitrometan                     |
| Diğer organikler       | 8              | etilen oksit<br>akrilonitril   |
| İnorganik bileşikler   | 9              | kadmiyum                       |
| TOTAL                  | 61             |                                |

*S.S. Hecht, Nature Rev. Cancer 3:733-744 (2003)*

# Karsinojenler ve kanserler

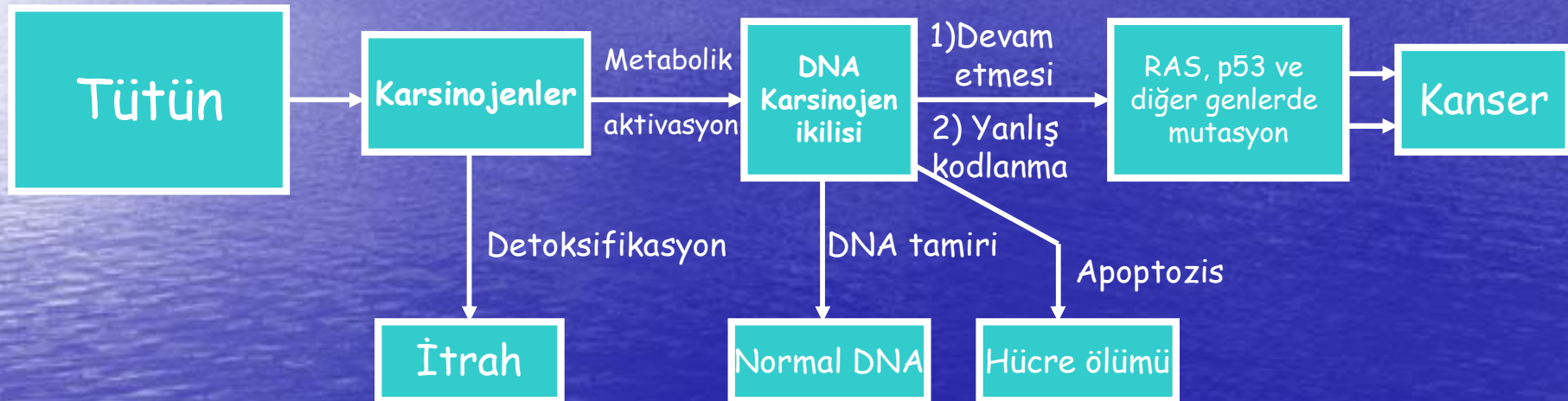
| Grup                                     | Kaynağı                                    | Kanserler                                       |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) | Diyet, <b>tütün</b> , hava                 | Akciğer, cilt                                   |
| Aromatik aminler                         | Mesleksenel, <b>tütün</b>                  | Mesane                                          |
| Heterosiklik aromatik aminler            | Diyet, <b>tütün</b>                        | Kolon                                           |
| Aflatoksinler                            | Diyet                                      | Karaciğer                                       |
| N-Nitrozo bileşikleri                    | <b>Tütün</b> , diyet, mesleksenel, endojen | Akciğer, oral, özefagus, pankreas, mide, mesane |
| Östrojenler ve ilgili bileşikler         | Endojen, ilaçlar                           | Meme, prostat, over                             |
| Volatil organik bileşikler               | Mesleksenel, hava, <b>tütün</b>            | Lösemi, karaciğer                               |
| Etanol, asetaldehid                      | Alkollü içecekler, <b>tütün?</b>           | Karaciğer, meme                                 |

| İnsanlarda karsinojenik olduğu bilinen ya da şüphelenilen kimyasallar |                                                                                                                                                                                              |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Hedef organ                                                           | Maddeler                                                                                                                                                                                     | Tümör Tipi                                             |
| Akciğer                                                               | <b>Tütün dumanı</b> , arsenik, asbest, kristalize silika, benzo[a]pyrene, berilyum, bis(chloro)metil eter, 1,3-butadiyen, krom VI bileşikleri, kömür katranı, nikel bileşikleri, hardal gazı | Yassı, büyük ve küçük hücreli kanser ve adenokarsinoma |
| Plevra                                                                | Asbest, eriyonit                                                                                                                                                                             | Mezotelyoma                                            |
| Oral kavite                                                           | <b>Tütün dumanı</b> , alkollü içecekler, nikel bileşikleri                                                                                                                                   | Yassı hücreli kanser                                   |
| Özefagus                                                              | <b>Tütün dumanı</b> , alkollü içecekler                                                                                                                                                      | Yassı hücreli kanser                                   |
| Mide                                                                  | Tütsülenmiş, tuzlanmış gıdalar                                                                                                                                                               | Adenokarsinoma                                         |
| Kolon                                                                 | Heterosiklik aminler, asbest                                                                                                                                                                 | Adenokarsinoma                                         |
| Karaciğer                                                             | Aflatoksin, vinil klorür, <b>Tütün dumanı</b> , alkollü içecekler, toryum dioksit                                                                                                            | Hepatoselüler kanser, hemanjiosarkoma                  |
| Böbrek                                                                | <b>Tütün dumanı</b> , fenasetin                                                                                                                                                              | Renal hücreli kanser                                   |
| Mesane                                                                | <b>Tütün dumanı</b> , 4-aminobifenil, benzidin, 2-naftilamin, fenasetin                                                                                                                      | Transizyonel hücreli kanser                            |
| Prostat                                                               | Kadmiyum                                                                                                                                                                                     | Adenokarsinoma                                         |
| Cilt                                                                  | Arsenik, benzo[a]pyrene, kömür katranı, mineral yağlar, siklosporin A, PUVA                                                                                                                  | Yassı hücreli kanser, bazal hücreli kanser             |
| Kemik iliği                                                           | Benzen, <b>Tütün dumanı</b> , etilen oksit, antineoplastik ajanlar, siklosporin A                                                                                                            | Lösemi, lenfoma                                        |

PUVA, psoralen ve ultraviolet A ışığı.



# Kanser gelişimi



## Benzen maruziyeti

### Primer Sitotoksik Metabolitler

Phenol > Catechol > 1,4-benzoquinone

Serbest radikaller?

Genetik yatkınlık

Aralıklı kromozomik değişim aktivite

Hücre iletişimi ve mitozda DNA mutasyonları

1c-MYB  
1Pim-1  
1ROS

Anti-apoptotik mekanizmalar

Onkogen aktivasyonu

Tümör baskılayan mekanizmaların devre dışı kalması

### Karsinogenezis

Enjeksiyonlu kanser tipleri ne neden olabilecek hücresel patofizyolojik etkiler

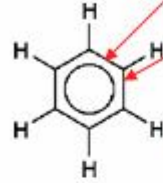
aşırı proliferatif hücresel dönüşüm

Hematojenik maligniteler: Akut miyeloid lösemi, Hare-Bodglin lösemi, Multipl myeloma

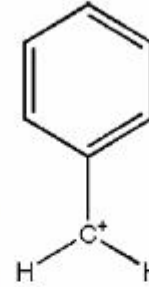
Benzen halkası  $C_6H_6$

**In-vivo reaksiyon**

C-C bağları aromatik  
halka oluşturmuştur



Serbest radikaller?  
Reaktif Oksijen Türleri?



Benzenin karaciğerde CYP2E1  
üzerinden oksidasyonu  
şeklinde metabolize olması

**Sitotoksisite**

Serbest radikaller?  
Reaktif Oksijen Türleri?

Benzene Metabolites > Benzene Oxide; Phenol; Hydroquinone; Trans, trans-muconic;  
Catechol; Phenylmercapturic acid

Kemik iliğinde ikincil metabolizma

Moleküler oksidatif hasar  
DNA'da mutasyon

**Karsinogenezis**



# Adenokanserlerde K-ras mutasyonları Ahrendt (2001)

| Kanser<br>geni | Sigara<br>içenler | Sigara<br>içmeyenler |
|----------------|-------------------|----------------------|
| K-ras          | %43               | %0                   |

# Tütün ve kanser arasındaki nedensel ilişkinin kanıt düzeyi

| Kesin kanıtlanmış   | Cok fazla kanıt olan | Artan kanıtlar      | Belirgin değil         |
|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| Akciğer kanseri     | Akut myeloid lösemi  | Meme kanseri        | Akut lenfositik lösemi |
| Larings kanseri     | Karaciğer kanseri    | Over kanseri        | Endometriyal kanser    |
| Mesane kanseri      | Kolorektal kanser    | Genital kanserler   | Tiroit kanseri         |
| Mide kanseri        | Prostat kanseri      | Sinonazal kanserler | Melanoma               |
| Orofaringeal kanser | Serviks kanseri      | Testis kanseri      |                        |
| Özefagus kanseri    |                      | Adrenal bez kanseri |                        |
| Pankreas kanseri    |                      | Çocukluk kanserleri |                        |
| Renal kanser        |                      | Safrakesesi kanseri |                        |
|                     |                      | Cilt kanseri        |                        |

# Akciğer kanseri

- Sigara, akciğer kanserlerinin %90'ından fazlasından sorumludur. Sigara sayısı ve süresine bağlı olarak risk, içmeyenlere göre 10-20 kez yüksektir. Tütündeki karsinojenler DNA ile etkileşime girerek genetik mutasyonların oluşumuna neden olmakta bu da kansere yol açmaktadır.
- Sigarayı bırakanlarda risk önemli oranlarda azalmaktadır. Bu düşüş 2-3 yıl içinde başlayıp sonraki 10 yıl boyunca sabit bir hızla düşmektedir. Her ne kadar risk hiçbir zaman sigara içmeyenlerin seviyesine düşmese de çok çok azalmaktadır.



# Larings kanseri

- Sigara içimi her iki cinsiyette de larings kanseri sıklığını ve bu kanserden ölümü artırmaktadır. Bu kanserin görülme sıklığı sigara içenlerde içmeyenlere oranla 10-13 kez daha fazladır ve aşırı alkol kullanımı ile bu risk daha da artmaktadır. Sigara sayısı ve kullanım süresi ile hastalık sıklığı arasında doğrusal ilişki söz konusudur. Tütünde bulunan karsinogenlerin larings dokularına doğrudan teması ile kanser gelişmektedir. Sigarayı bırakmakla risk önemli oranlarda düşmektedir ve bu düşüş 3-4 yıl sonra başlamaktadır.

# Mesane kanseri

- Sigara kullanımı mesane kanseri için kanıtlanmış bir risk faktörüdür, kadınlarda %30 erkeklerde %50 bu kanserin nedenidir. Tütün ile mesane kanseri arasındaki ilişki, mesane dokusunun idrar içinde bulunan tütün metabolizması son ürünü olan karsinojenlerle temas etmesine bağlıdır.
- Sigara bırakıldıktan hemen sonra risk düşmeye başlamakla birlikte, hiçbir zaman sigara içmeyenlerin düzeyine inmemektedir. "International Agency for Research on Cancer" (IARC) verilerine göre; sigara bırakıldıktan 4 yıl sonra risk %35 azalırken, 25 yıl tamamlandığında bu düşüş %60'ın üzerinde olmaktadır.



# Mide kanseri

- Sigara mide kanseri ilişkisi 1982'den beri bilinmektedir. Tüm dünyadaki mide kanserlerinin %11'inden sigara sorumlu tutulmaktadır. Sigara içen erkeklerde risk %60 artarken bu artış kadınlarda %11 civarındadır.
- Sigarayı bıraktıktan 20 yıl sonra riskin içmeyenlerin seviyesine indiği düşünülmektedir.



# Orofaringeal kanseri

- Ağız boşluğu ve faringeal kanserleri ile sigara içimi arasında güçlü bir ilişki vardır. Sigara kullananlarda risk, sigara sayısı ve kullanım süresine bağlı 3 ila 13 kez arasında artmaktadır. Alkol kullanımı da ilaveten bu riski artırmaktadır. Sigara bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber orofaringeal kanserlerin %75'inden alkol ve tütün birlikte kullanımı sorumludur. Tütündeki karsinogenlerin doğrudan etkisiyle kanser gelişmektedir.
- Sigara bırakıldıktan sonra risk hızla azalmaktadır, on yıl içinde risk hemen hemen hiç içmeyenlerinkiyle aynı düzeye gelmektedir.

# Özefagus kanseri

- Tütün kullanımı özefagus kanserinin en iyi bilinen etkenlerindendir. Sigara içenlerde bu kansere yakalanma riski içmeyenlere oranla 7 kez daha yüksektir. Özellikle aşırı tiryakilerde bu risk 15 kat'a kadar çıkmaktadır. Sigarayı kestikten 3-4 yıl sonra risk düşmeye başlamaktadır. Sigara dumanının özefagus duvarına doğrudan teması ile bu kanser gelişmektedir.



# Pankreas kanseri

- Sigara ve pankreas kanseri arasındaki ilişki kuşku götürmeyecek şekilde kanıtlanmıştır. Sigara kullananlarda risk 2-3 kez artmaktadır. Bu risk, sigara sayısı ve kullanım süresi arttıkça artmakta, kesildiğinde ise azalmaktadır. Bıraktıktan 2 yıl sonra risk yarıya düşmektedir. On yıl sonra ise, risk hiç sigara içmeyenlerinkiyle bir olmaktadır.



# Renal kanser

- Pelvis renalis kanseri de dahil olmak üzere böbrek kanseri gelişimi ile sigara arasında ikna edici kanıtlar mevcuttur. İçilen sigara sayısına göre, aktif tiryakilerde sigara içmeyenlere oranla bu kanserin gelişme riski 1-5 kez artmaktadır. Kanser gelişimine idrara geçmiş olan tütün metabolitleri neden olmaktadır.
- Sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra bu risk sigara içenlerinkine oranla %15-25 daha azalmaktadır. Bu süre 20 yılın üzerine çıktığında, risk hiç içmeyenlerinkiyle aynı seviyelere gelmektedir (International Renal-Cell Cancer Study).

# Lösemi

- Bazı lösemi tiplerinin sıklığı tütün kullanımı ile birlikte artmaktadır. Özellikle akut myeloid lösemi sıklığını artırmaktadır, akut lenfositik lösemi ve multipl myeloma gelişimi ile ilgili bulgular henüz ikna edici değildir. Lösemi gelişimindeki artış %30-50 oranlarında olmaktadır. Sigara sayısı ve süresi arttıkça risk de artmaktadır. Bu gelişimden sigaranın dumanında bulunan benzen sorumlu tutulmaktadır.
- Sigarayı bırakmanın riski azalttığına dair belirgin veriler yoktur.



# Karaciğer kanseri

- Her ne kadar tütün ve karaciğer kanseri arasındaki ilişkinin varlığı desteklense de bu ilişkiyi daha da güçlendirecek kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır. Sigara içenlerde riskin 0-3 kez daha fazla olduğuna dair sonuçlar yayımlanmıştır. Riskteki bu farklılıklar daha çok sigara tiryakiliğinin, hepatit hikayesi ve alkol kullanımından bağımsız değerlendirilmesindeki güçlükten kaynaklanmaktadır. Yine de karaciğer kanserinden ölüm riskindeki artışta sigaranın bağımsız bir faktör olduğu düşünülmektedir. Tütünde bulunan birçok karsinojen karaciğerde metabolize olmaktadır. Bunların doğrudan toksisitesi kansere yol açmaktadır. Sigara kesildiğinde risk, içenlere göre düşmektedir.



# Kolorektal kanser

- Epidemiyolojik verilere göre uzun süreli tütün kullanımı ile artmış kolorektal kanser riski ve mortalitesi arasında pozitif bir ilişki söz konusudur. Hiç sigara içmeyenlerle aktif içenler karşılaştırıldığında, sigara kullanan erkeklerde kolorektal kanserden ölme riski %20-50 fazla iken bu risk kadınlarda %10-40 daha fazladır. Tütün kullanma süresi arttıkça bu riskler de artmaktadır. Ayrıca sigara içen erkek ve kadınlarda adenomatöz kolorektal polip görülme riski de 1,5 ila 3,8 oranında artış göstermektedir.
- Sigaranın bırakılması bu kanserden ölme riskini azaltmaktadır. Yirmi yılı aşan sürelerle sigara bırakıldığında bu risk hiç sigara kullanmayanların riskine ulaşmaktadır.

# Prostat kanseri

- Farklı sonuçlar olmakla birlikte birçok geniş katımlı, prospektif çalışmada, sigara ile prostat kanseri gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki doz-yanıt ilişkisi şeklindedir. Sigara kesildikten sonra 10 yıl içerisinde risk hiç içmeyenlerinki kadar olmaktadır.



# Serviks kanseri

- Serviks kanseri gelişimi ile sigara içimi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Sigara içmeyenlere oranla risk 5 mislidir. Bu riskin hesaplanmasında, daha önemli bir risk faktörü olan HPV (human papilloma virus) ile infeksiyonun, sigara içenlerde daha fazla görülmesi nedeniyle, bu virustan bağımsız olarak sigaranın risk oluşturmadaki katkısının ne kadar olduğu hala çok kesin değildir.
- Yine kanıtlara göre, sigaranın bırakılması ile serviks kanseri görülmesi arasında ters bir ilişki söz konusudur. Sigarayı bırakanlarda aktif içenlere oranla bu kanserin daha az izlendiği çalışmalarla kanıtlanmıştır. Riskin bıraktıktan sonra ne kadar zamanda ne kadar azaldığı henüz bilinmemektedir.

# Meme kanseri

- 2002'de basılmış IARC monografında; aktif sigara içimi ile meme kanseri gelişimi arasında kanıtlanmış bir ilişki olmadığı, birkaç çalışmada genç yaşta sigaraya başlayanlarda ya da çok uzun yıllar sigara kullananlarda bu kanserin gelişebileceği yönünde bulgular olduğu vurgulanmıştır.
- 40 yıl ya da üzerinde sigara içen kadınlarda meme kanseri riski sigara kullanmayan kadınlarınkinden %60 fazla bulunmuştur. Bunlardan günde 20 den fazla sigarayı 40 yıl içenlerde ise bu oran %83 e yükselmektedir. (*BMJ* 2002;325:298 )
- Özellikle erken yaşlarda sigaraya başlayan ya da uzun yıllardır sigara içen kadınlarda meme kanseri etiyolojisinde sigara önemli rol oynamaktadır. (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(1):15-26)
- Ataxia-telangiectasia geninde mutasyon taşıyan kadınlarda sigara içimi meme kanseri riskini artırmaktadır. (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(11):3188-92)



# Genital kanserler

- Genital kanserler (penis ve vulva kanserleri) ile sigara arasındaki ilişki yeterince çalışmayla desteklenmemekle birlikte, son çalışmalar böyle bir ilişkinin olabileceği yönündedir. Sigara ile doza bağımlı olarak penis kanserleri arasında ilişki gösterilmiş olup, sigara içenlerde içmeyenlere oranla invaziv penis kanserine 4,5 kez daha fazla rastlanılmıştır. Bu kanserden korunmak için sigaranın bırakılması önemli bir adımdır. (Daling et al., 2005; Dillner, von Krogh, Horenblas, & Meijer, 2000).

# Over kanseri

- Aktif sigara kullanımı ile over kanseri arasında ilişki gösterilememiştir. Bazı histolojik tiplerinde risk oluşturacağına dair çalışmalar olmakla birlikte bulgular ikna edici değildirler. Bir meta-analize göre sigara içen kadınlarda müsinöz over kanseri gelişme riski iki misli artmaktadır. Sigara bırakıldıktan sonra bu risk zaman içerisinde normale dönmektedir. *Gynecologic Oncology*, vol 103,(3) December 2006,

Pages 1122-1129



# Çocukluk kanserleri

- Ebeveyn sigara kullanımı ile çocukluk kanserleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Gebelik öncesi ve sırasında sigara içilmesiyle çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve beyin tümörü gelişmesi arasında kanıt yoktur.
- Bu konuda yapılmış büyük ölçekli İngiliz çalışmasında, ebeveyn sigara kullanımının çocukluk çağı kanserleri için bir risk oluşturduğu gösterilememiştir. *United Kingdom Childhood Cancer Study. British Journal Of Cancer, 88 (3). pp. 373-381,"2003.*
- Buna karşın bu yıl Avustralya'dan yayımlanan bir araştırmada; gebelik sırasında annesi sigara içen çocuklarda lösemi, beyin, böbrek ve göz kanserlerine daha fazla rastlandığı bildirilmiştir. Araştırmacılar 1994 ve 2005 yılları arasında kanser tanısı alan çocukları inceleyerek bu sonuçlara ulaşmışlardır. *Cancer Institute NSW January 12th, 2009*

# Diğer kanserler

- Adrenal bez, safra kesesi ve sinonazal kavite kanserleri ile sigara içimi arasında muhtemel bir pozitif ilişkinin olduğu düşünülmektedir. Bu kanserler çok nadir oldukları için yeterli ikna edici çalışma bulunmamaktadır.
- Testis kanseri ile sigara içimi arasında düşük olmakla birlikte pozitif bir ilişki saptanmıştır (The United Kingdom Testicular Cancer Group).
- Testis kanserine yirmi yıldır günde bir paket sigara içenlerde, içmeyenlere oranla iki kez daha fazla rastlanılmıştır (Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention Vol. 13, 49-54, January 2004).



# Endometriyal kanser

- Sigara kullanımı endometriyal kanser riskini azaltmaktadır (özellikle postmenapozal kadınlarda). Çünkü sigara kullananlar daha az kilolu olmakta ve daha düşük serum östrojen seviyelerine sahip olmaktadır ki bu her iki özellikte bu kanser için riski azaltmaktadır.

- Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis *The American Journal of Medicine*, Volume 121, Issue 6, Pages 501-508, 2008.

# Tiroit kanseri

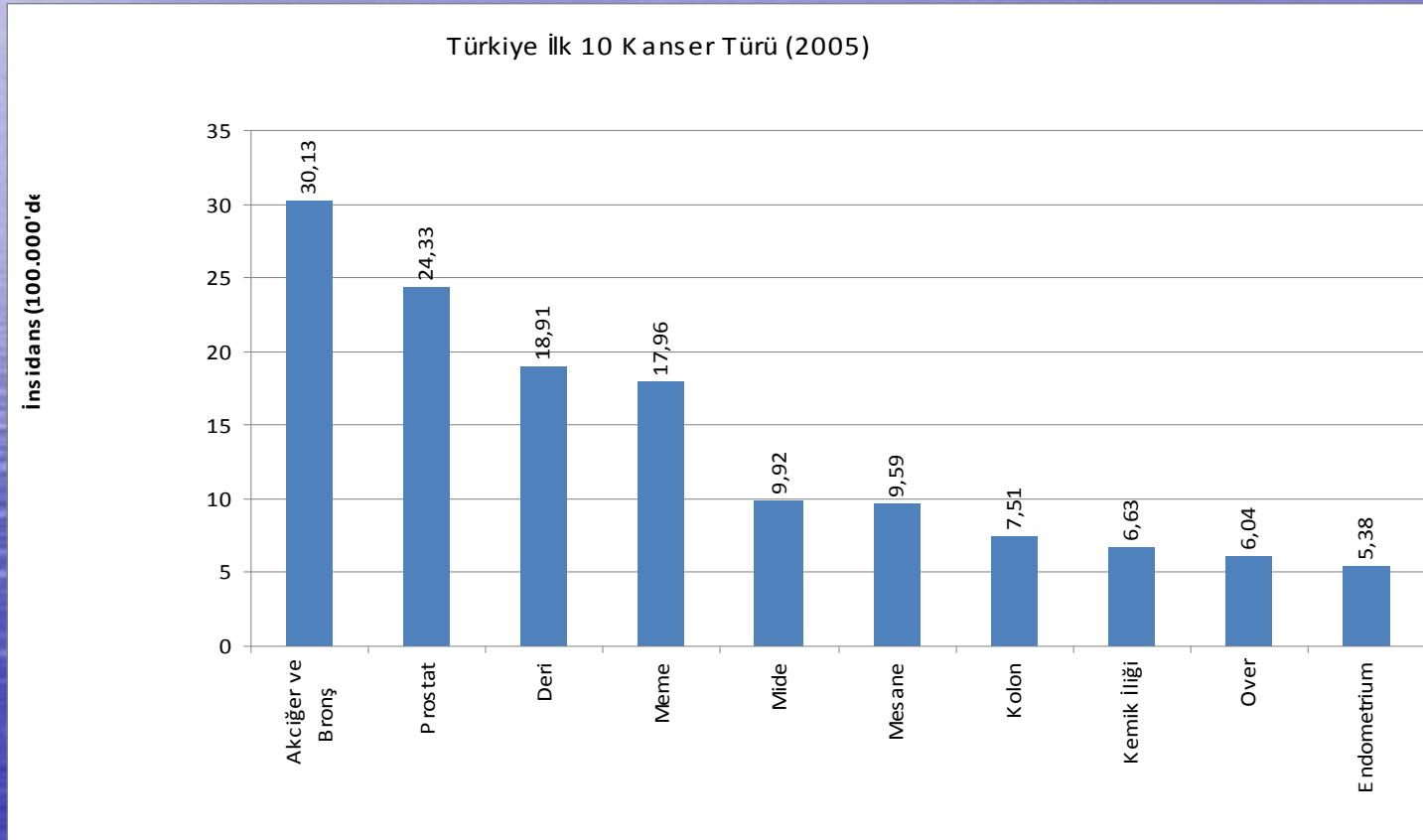
- Sigara içenlerde tiroit kanseri riski içmeyenlere oranla hafif düşmüş olarak bulunmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, sigara içenlerde TSH seviyelerinin azalmış olmasına bağlanmaktadır. Tiroit kanserleri kadınlarda daha sık görüldüğü ve östrojen seviyelerinin hastalığı hızlandırdığı düşünülecek olursa, sigara içiminin antiöstrojenik etkileri bunda rol oynayabilir.
- Bir başka iddia ise, sigara içmeyen kadınların sağlıklarına daha fazla dikkat ettikleri, bu yüzden de bu hastalığın daha fazla sıklıkla teşhis edilmesine neden oldukları yönündedir.



# Melanoma

- Yine bugüne kadar melanoma ile sigara kullanımı arasında bir ilişki gösterilememiştir. En son 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada uzun süreli sigara içimi ile melanoma gelişimi arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Gerekçe olarak sigaranın elastos birikimini artırdığı, cildi yaşlandırdığı ve bu şekilde melanoma gelişimini geciktirdiği iddia edilmiştir.

# Türkiye'de en sık izlenen kanserler

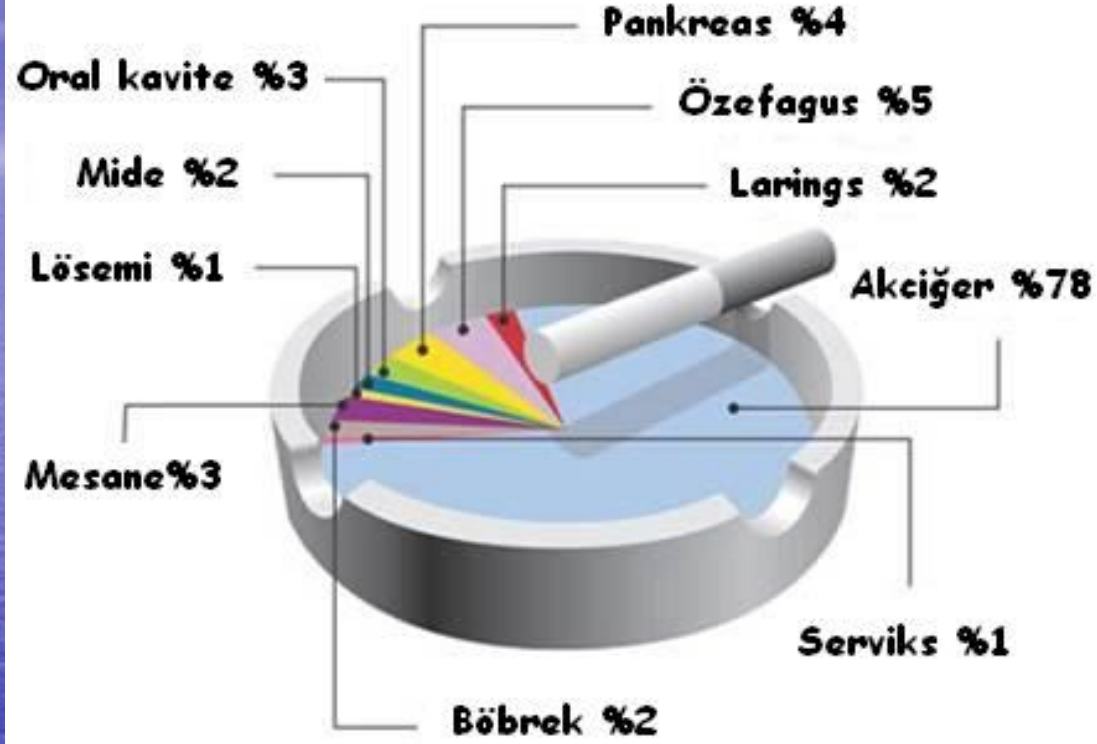




# Tütün kanser ilişkisinde SON

- 2003 yılında tüm yaşlardaki akciğer kanseri ve diğer kanserlerden olan ölümlerin %73'ünden sigara sorumlu tutulurken, 30-74 yaşları arasındaki kanser ölümlerinin ise %74'ünden sorumlu bulunmuştur.
- Massachusetts, ABD'nde 25 yılın üzerindeki bir süreyi kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada; sigaranın, kanserden ölen erkeklerde %70'in üzerinde sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu oran 2001 yılından beri kullanılmakta olan %34 değerinin 2 mislinden daha fazladır.
- *"Male tobacco smoke load and non-lung cancer mortality associations in Massachusetts."*  
Leistikow BN, Kabir Z, Connolly GN, Clancy L, Alpert HR. BMC Cancer 2008 Nov 24, 8:341
- 1985-2004 yılları arasını kapsayan bir epidemiyolojik çalışmada; 2004 yılında Kore'de kadınlardaki tüm kanser ölümlerinin %43'ünden sigara sorumlu bulunmuştur (sensitivity aralığı %29-56).
- Smoke load/cancer death rate associations in Korea females, 1985-2004. [Park HY](#), [Leistikow B](#), [Tsodikov A](#), [Yoo CI](#), [Lee K](#). Prev Med. 2007 Oct;45(4): 2007 Jul 10; 309-12.

## Sigaradan Kaynaklanan Kanserler



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER