

## KANSERLİ MİDE VE MEME DOKULARINDA DEMİR, BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM KONSANTRASYONLARININ TAYİNİ

İlker Durak\*

Cemil Ekinci\*\*

Orhan Canbolat\*

Ahmet Şahin\*

Mustafa Kavutçu\*

Mustafa Akpoyraz\*

Yakın zamanlarda eser elementlerin çeşitli mekanizmalar üzerinden biyolojik olaylar üzerinde önemli etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Eser elementlerin doğrudan veya dolaylı olarak kanser oluşumu üzerinde de etkilere sahip olabileceği hakkında görüşler bulunmaktadır (17,18,21,23,24). Konu ile ilgili olarak, bazı kanser türlerinde dokudaki element dengesinin değiştiğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir (11,18,28).

Kanserli bazı dokularda ve kanserli kişilerin serumlarında yapılan çalışmalarda çinko ve bakır seviyelerinin değiştiğinin tespit edilmesine rağmen, bunun hastalıkla nasıl bir ilişkisinin olabileceği hakkında kesin bilgiler elde edilememiştir. Bilindiği gibi çinko, DNA ve RNA polimerazlar dahil 100 civarında enzimin fonksiyonu için gerekli olan bir elementtir (29). Bazı kanser türlerinde serum çinko seviyesinin azaldığı (1,6,9), bazılarında ise değişmediği (2,15) gözlenmiştir. Buna karşılık bazı kanser türlerinde ise doku çinko konsantrasyonunun yükseldiği tespit edilmiştir (7,11,13). Ayrıca serum bakır seviyesinin çeşitli tip kanser vakalarında yükseldiği ve tedavi sonrası seviyenin tekrar normal aralıklara düştüğü gösterilmiştir (3,8,27). Buna karşılık dokuda bakır seviyesi daha az çalışılmıştır. Bakırın bazı kanserli dokulardaki seviyesinin yükseldiği, diğer bazılarında ise düştüğü görülmüştür (14). Deney hayvanlarında demirin diğer bazı elementler ile birlikte kanser oluşumunu hızlandırdığı (21) tespit edilmiştir. Gerek deneysel ve gerekse epidemiyolojik inceleme sonuçları,

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

esas alındığında çeşitli sebeplerle vücutta biriken yüksek konsantrasyondaki demirin bazı şartlar altında kanserojenik potansiyele sahip olabileceği belirtilmektedir (4,18,25,26). Aynı şekilde magnezyum da DNA ve RNA polimeraz dahil bir çok enzimin kofaktörüdür (30). Magnezyum eksikliğinde hücre bölünmesinde anormallikler, DNA sentez bozuklukları (21) ve RNA polimeraz enziminin katalizlediği reaksiyonlarda hatalı eşlenmeler gözlenmiştir (26). Bazı kanserli dokularda doku magnezyum konsantrasyonlarının kontrollere nazaran anlamlı ölçülerde yüksek olduğu tespit edilmiştir (21).

Bugüne kadar eser elementlerle yapılan bu gibi çalışmaların ekseriyetinde, sadece ortalama değerler esas alınarak mukayese yoluna gidilmiş ve sonuçlar bu açıdan yorumlanmıştır. Halbuki bu gibi çalışmalarda ortalama değerler kadar anlamlı olan elementler arası ilişkilerin de incelenmesi, sonuçların daha anlamlı olarak yorumlanmasına imkan sağlayacaktır. Bu çalışmada kanserli ve kanserli olmayan dokulardaki ortalama element değerlerine ilave olarak elementler arası korelasyonlar da araştırılmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda patolojik tetkik amacı ile gönderilen meme ve mide dokuları kullanılmıştır. Numuneler alındıktan sonra tridistile su ile iyice yıkanmış ve 24 saat 40 °C sıcaklıktaki bir etüvde kurutulmuştur. Bir desikatör içinde oda sıcaklığına getirildikten sonra, numuneler tartılmış ve asit karışımında (Derişik nitrik asit - derişik perklorik asit ,1/6) çözülmüştür. Numune konsantrasyonları 100 mg/ml olacak şekilde tridistile su ile ayarlandıktan sonra atomik absorpsiyon spektrofotometresinde demir, bakır, çinko ve magnezyum konsantrasyonları tayin edilmiştir (10,12). Element kontaminasyonunu önlemek için bütün cihaz ve malzemeler önce derişik nitrik asit ile sonra da tridistile su ile iyice yıkanmıştır.

### SONUÇLAR

Çalışmada elde edilen sonuçlar ve istatistiki değerlendirmeler tablolar halinde verilmiştir.

Tablo I'den görüldüğü gibi kanserli mide dokusundaki elementler ile kanserli olmayan mide dokusundaki elementlerin ortalama de-

Tablo I : Kanserli ve Kanserli Olmayan Meme ve Mide Dokularında Elementler İçin Ortalama  $\pm$  SD Değerleri (ppm) ve Student's t-testi ile değerlendirme sonuçları.

	Zn	Cu	Mg	Fe
A	39.76	15.59	242.88	198.16
(n=11)	$\pm$ 17.18	$\pm$ 9.84	$\pm$ 170.67	$\pm$ 92.99
B	31.82	5.85	315.77	80.14
(n=11)	$\pm$ 16.18	$\pm$ 2.52	$\pm$ 200.25	$\pm$ 42.79
C	51.39	9.77	400.29	161.53
(n=9)	$\pm$ 24.14	$\pm$ 4.79	$\pm$ 122.09	$\pm$ 112.36
D	69.70	10.58	400.42	178.36
(n=14)	$\pm$ 27.66	$\pm$ 5.95	$\pm$ 122.00	$\pm$ 65.85
p(A-B)	n.s	<0.05	n.s	<0.05
p(C-D)	n.s	n.s	n.s	n.s
p(A-C)	n.s	n.s	<0.005	n.s
p(B-D)	<0.005	<0.025	n.s	<0.005

A : Kanserli meme dokusu.

B : Kanserli olmayan meme dokusu.

C : Kanserli mide dokusu.

D : Kanserli olmayan mide dokusu.

n.s : non-significant ( $p>0.05$ )

ğerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Buna karşılık kanserli meme dokusundaki bakır ve demir konsantrasyonunun kanserli olmayan meme dokusuna nazaran daha yüksek olduğu görülmektedir. Magnezyum ve çinko konsantrasyonları arasındaki farklılıkların ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Kanserli ve kansersiz meme ve mide dokularındaki elementler arası ilişkilerin değişimini yansıtan korelasyon katsayıları Tablo II'de verilmiştir. Tablo III'ten de görüldüğü gibi mide dokusu için elementler arası oranlar, kanserli ve kanserli olmayan dokular arasında önemli farklılıklar göstermemektedir. Buna karşılık aynı oranlar kanserli meme dokusunda, kanserli olmayan dokuya nazaran oldukça önemli farklılıklar göstermektedir.

Tablo II : Kanserli ve Kanserli Olmayan Dokulardaki Elementler Arası Oranlar.

	Zn/Cu	Zn/Mg	Zn/Fe	Cu/Mg	Cu/Fe	Mg/Fe
A	2.550	0.163	0.202	0.064	0.078	1.220
(n=11)	±1.750	±0.100	±0.180	±0.058	±0.110	±1.840
B	5.440	0.100	0.400	0.018	0.073	3.940
(n=11)	±6.420	±0.081	±0.380	±0.013	±0.059	±4.680
C	5.260	0.128	0.318	0.024	0.060	2.480
(n=9)	±5.040	±0.198	±0.220	±0.039	±0.040	±1.090
D	6.590	0.174	0.391	0.026	0.059	2.245
(n=14)	±4.650	±0.227	±0.420	±0.049	±0.090	±1.853

A : Kanserli meme dokusu.

B : Kanserli olmayan meme dokusu.

C : Kanserli mide dokusu.

D : Kanserli olmayan mide dokusu.

Tablo III : Kanserli ve Kanserli Olmayan Meme ve Mide Dokularında Elementler Arası Korelasyon Katsayıları

	Zn—Cu	Zn—Mg	Zn—Fe	Cu—Mg	Cu—Fe	Mg—Fe
A	n.c	0.932	0.583	n.c	0.411	0.790
B	0.710	0.576	0.784	0.597	0.649	0.236
C	0.718	0.456	n.c	0.447	-0.272	0.424
D	0.689	0.708	0.536	0.552	0.371	n.c

A : Kanserli meme dokusu.

B : Kanserli olmayan meme dokusu.

C : Kanserli mide dokusu.

D : Kanserli olmayan mide dokusu.

n.c : no correlation( $r < 0.1$ )

## TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen ortalama sonuçlar, genelde literatürde verilenler ile uyum göstermektedir (11,14,18,21,28). Tablolar halinde verilen sonuçlardan görüldüğü gibi, kanserli mide dokusunda ortalama element konsantrasyonlarının önemli bir değişiklik göstermemesine karşılık, kanserli meme dokusunda bakır ve demir konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum element metabolizmasının, dokulara göre de önemli değişiklikler gösterdiğini

ifade etmektedir. Ayrıca mide dokusunda bu tür bir değişiklik görülmemesine rağmen, meme dokusunda bakır ve demir konsantrasyonlarının kanserli olmayan dokuya nazaran yüksek bulunması, kanserleşmenin dokular arasında da farklı özellikler gösterdiğini ifade etmektedir. Kanserli meme dokusunda bakır ve demir konsantrasyonlarının yükselmesi muhtemelen hastalığın sebebi olmaktan ziyade, hastalık ve buna bağlı metabolik değişikliklerden kaynaklanan bir sonuç durumu arz etmektedir. Bilindiği gibi metabolik olayların hızlanması, ilgili enzimlerin indüksiyonu ve aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Kanserli meme dokusundaki yüksek bakır ve demir muhtevası bu tür hızlanmış metabolik olaylar için gerekli bir durum olabilir.

Elementler arası ilişkiler açısından ise gerek kanserli meme ve gerekse kanserli mide dokusunda kanserli olmayan dokulara nazaran büyük farklılıklar tespit edilmiştir. Bu durum hastalığa bağlı olarak kanserli dokulardaki normal element oranlarının ve normal elementler arası ilişkilerin bozulduğunu göstermektedir. Bu tespitler de muhtemelen hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan anormal metabolizmanın bir sonucudur. Her ne kadar demir, bakır ve diğer bazı elementlerin toksik derecede yüksek konsantrasyonlarının çeşitli mekanizmalar üzerinden primer veya sekonder olarak kansere yol açabileceği hakkında görüşler var ise de (5,16) bu çalışmada elde edilen ortalama değerler bu tür bir toksite gösterebilecek bir seviyede değildir.

Tablo I'den de görülebileceği gibi, gerek kanserli ve gerekse kanserli olmayan meme ve mide dokularındaki bazı elementlerin ortalama konsantrasyonları birbirlerinden oldukça farklıdır. Bu bilinen bir durumdur.

Netice olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlar, kansere bağlı olarak diğer bazı metabolik olayların yanısıra bazı elementlerin metabolizmalarının da değiştiğini ve bu değişikliğin dokulara göre farklılıklar arz ettiğini ifade etmektedir. Bu tür anormal değişiklikleri (yüksek bakır ve demir muhtevasında olduğu gibi) çeşitli yollar ile engelleyerek, bazı tür kanser vakalarında tedavinin mümkün olup olamayacağı hakkında kesin bilgilerin elde edilmesi için, konunun daha teferruatlı olarak (daha çok sayıda element ve daha fazla dokuda yapılacak analizler gibi) ele alınmasının faydalı olacağı inandırıcıdır.

## ÖZET

Bu çalışmada, kanserli ve kanserli olmayan mide ve meme dokularında demir, bakır, çinko ve magnezyum konsantrasyonları tayin edilmiş ve sonuçlar istatistiki olarak mukayese edilmiştir.

Mide dokusundaki elementlerin ortalama değerleri ile ilgili olarak, kanserli doku ve kanserli olmayan doku arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Buna karşılık kanserli meme dokusunda bakır ve demir konsantrasyonlarının, kanserli olmayan dokulara nazaran daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, kanserli meme dokusunda element oranlarının değiştiği, elementler arası ilişkilerin bozulduğu gözlenmiştir.

## SUMMARY

### **Iron, Copper, Zinc and Magnesium Concentrations in Cancerous and Noncancerous Tissues of Mammary Gland and Stomach**

In this study iron, copper, zinc and magnesium concentrations in cancerous and noncancerous tissues of mammary gland and stomach were determined and results were statistically compared.

Statistically meaningful differences were not found between cancerous and noncancerous stomach tissues. However, copper and iron concentrations in cancerous mammary gland tissues were found higher than noncancerous ones. Similarly, ratios of elements in cancerous mammary gland tissues were found to be changed and relations between elements were found disturbed.

## KAYNAKLAR

1. Abdulla M Biorlund A Mathur A and Wallerius K : The Role of Zinc in Experimental and Human Oral Cancer. 1978 University of Lund Press, Sweden, Page : 111-114.
2. Breiter DN Diasio RB Niefeld JP Roush ML and Rosenberg SA : Serum copper and zinc measurements in patients with osteogenic carcinoma. Cancer 42 : 598-602; 1978.
3. Hargovcic M Tessmer CF Thomas FB Fuller IM Gamble JF and Schullenberger CC : Significance of serum copper levels in adult patients with Hodgkin's Disease. Cancer 31 : 1337-1345; 1973.

4. Heck JD and Costa M : Influence of surface charge and dissolution on the selective phagocytosis of potentially carcinogenic particulate metal compounds. *Cancer Res* 43 : 5652-5656; 1983.
5. Hsi A Johnson NP San Sebastian J O'Neill JP Rahn RO and Forbes NL : Quantitative mammalian cell mutagenesis and a study of mutagenic potential of metallic compounds. In : *Trace Metals in Health and Disease*. 1979 Raven Press, N.Y. page : 55-69.
6. Issel F Macfadyen BV Gum ET Valdivieso M Dudrick SJ and Bodey GF : Serum zinc levels in lung cancer patients. *Cancer* 47 : 1845-1848; 1981.
7. Janes JM McCall JT and Elveback LR : Trace metals in human osteogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc.* 47 : 476-478; 1972.
8. deJorge FB Paiva L Moin D and Da Nova R : Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium, sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the larynx. *Acta Otolaryngol* 61 : 454-458; 1966.
9. Karcioğlu Z Karcioğlu G Sarper RM and Hargovcic M : Zinc and copper in neoplastic diseases. In : *Zinc and Copper in Medicine*. Karcioğlu, Z. and Sarper, R.M. (eds.) 1980 Charles C. Thomas Inc., Springfield page : 464-534.
10. Kirkbright GF : Atomic absorption spectroscopy in elemental analysis of biological materials. International Atomic Energy Agency, Technical Report Series, No. 197 : 141-145; 1980.
11. Mulay IL Roy R Knox BE Suhr NH and Delaney WE : Trace metal analysis of cancerous and non-cancerous human tissue. *J Natl Cancer Inst* 47 : 1-13; 1971.
12. Price WJ : *Analytical Atomic Absorption Spectroscopy*. 1974 Heiden and Son Ltd., London. Page : 42-44.
13. Rizk SL and Sky-Peck HH : Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. *Cancer Res* 44 : 5490-5394; 1984.
14. Santaliquido PM and Southwick HW : Trace metal levels in cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstetr* 142 : 65-70; 1976.
15. Schroder HA Nason AP Tipton IH and Balasa JJ : Essential trace metals in man : Zinc. *J Chronic Dis* 20 : 179-186; 1967.
16. Schrauzer GN : The role of trace elements in the etioldgy of cancer. In : *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*. 1980 de Gruyter, N.Y. page : 183-198.
17. Schwartz MK : Role of trace elements in cancer. *Cancer Res* 35 : 3481-3487, 1987.
18. Sigel H (ed.) : *Metal Ions in Biological Systems : Carcinogenicity and Metal Ions*, 1980 Marcel Dekker Inc. N.Y. Vol. 10. Page : 132-148.

19. Sirover MA and Loeb LA : On the fidelity of DNA replication. Effect of metal activators during synthesis with avian myeloblastosis virus DNA polymerase. *J Biol Chem* 252 : 3606-3610, 1977.
20. Sky-Peck HH : Trace metals and neoplasia. *Clin Physiol Biochem* 4 : 111, 1986.
21. Sunderman FW : Carcinogenic effects of metals. *Fed Proc* 37 : 40-46, 1978.
22. Sunderman FW : Recent advances in metal carcinogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 14 : 93-122, 1984.
23. Sunderman FW : Mechanisms of metal carcinogenesis. *Biol Trace Element Res* 1 : 64-86, 1979.
24. Sunderman FW : Mechanism of metal carcinogenesis. In : *The Clinical Biochemistry of Carcinogenesis 1980 American Association of Clinical Chemists, Washington* page : 265-297.
25. Tani P and Kokkola K : Serum iron, copper and iron-binding capacity in bronchogenic pulmonary carcinoma. *Scand J Respirat Disease* 80 : 121-128, 1972.
26. Valcovic V : *Analysis of Biological Material for Trace Elements Using X-Ray Spectroscopy*. 1980 CRC Press Inc. Boca Raton. Page : 125-143.
27. Vallee BL and Goldes A : The metallobiochemistry of zinc enzymes. *Adv Enz* 56 : 283-431, 1984.
28. Weinstein IB : Current concepts in mechanisms of clinical carcinogenesis. *Bull N.Y. Acad Med* 54 : 366-383, 1978.