

çocuk hastalıkları

Malign Hastalıklarda Eser Elementler

*Atilla BUYÜKGEBİZ**

Eser elementler çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olan iyot, flor, bakır, magnezyum, çinko, kobalt, krom, selenyum, molibden, kalay, vanadyum, silikon ve nikelidir. Bunlar vücut ağırlığının 1/10.000'ni oluştururlar, ve en önemli rolleri enzimlerde kofaktör olmalarıdır. Çinko karbonik asit oluşumunda karbonik anhidraz, alkol oluşumunda alkol dehidrogenaz kademelerinde bulunur ve karboksipeptidaz, lösinaminopeptidaz gibi enzimlerin kofaktörü olması nedeniyle proteolizisde rolü vardır. Bakır oksidasyon olayında yer alan trozinaz, seruloplazmin, aminooksidaz, sitokrom oksidaz enzimlerinde bulunur; manganez üre oluşumundaki, pirüvat katabolizmasındaki bağ dokusu oluşumundaki bazı enzimlerde yer alır. Vitamin B₁₂, metabolizmasındaki rolüne ilaveten kobalt, DNA biosentezi ve amino asit metabolizmasındaki bazı enzimlerde kofaktördür. Selenyum, hemoglobini H₂O₂'nin etkilerinden koruyan glutatyon peroksidaz enziminde bulunur, molibden pürin metabolizmasında kofaktördür; vanadyum ise kolesterol biosentezini bloke eder(1, 3).

Eser elementler vücut dokularında çok az miktarlarda bulunmalarına rağmen yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve çoğalma için gerekli elementleridir. Bunların yetersiz alınmaları hücre fonksiyonları bozarak, çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olurlar.

Bir elementin esansiyel olarak düşünülmesi için bazı kriterlere uyulması gerekmektedir:

- 1) Element bütün sağlıklı organizmaların dokularında mevcut olup, yoğunluğu sabittir.
- 2) Yokluğu halinde farklı türlerde benzer yapısal ve fizyolojik anormallikler ortaya çıkar.

Son yıllarda gelişen metodlarla mikroorganizmalar, bitkiler, hayvanlar ve insanlarda 50'den fazla eser element bulunmuştur.

Eser elementlerin kanserle olan ilişkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak eser elementlerin canlı hücrelere girerek anabolik ve katabolik enzim kinetiklerini hızlandırarak veya yavaşlatarak hücrelerde birtakım bozukluklara sebep oldukları ileri sürülmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, kanserli hastalarda serum ve tümör dokularının analizlerinde kanser ile eser elementler arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu konudaki çalışmalar süregelmektedir (4, 5).

Eser elementlerin proteinler ile birleşerek metaloenzim oluşturup, organizmada hücrese seviyede önemli fonksiyonlar yaptıkları ileri sürülmüştür. Çinkodan eksik diyetle beslenen farelerin yavrularında çeşitli konjenital anomalilerin gelişmesi, eser elementlerinin genetik ve mutasyonel faktörlerde etkinliklerini ortaya koymaktadır (1, 6).

Hayvan çalışmaları selenyumun sıçanlarda muskulär atrofi ve karaciğer nekrozunu önleyebileceğini göstermiştir. Krom sıçanların büyümesi için gereklidir. Krom eksikliğinde erken ölümler göze çarpar, korneal lezyonlar oluşur. Yine hayvan deneylerinde vanadyum ve florun büyüme için gerekli olduğu, silikonun civcivlerin iskelet sisteminin ve normal tüylenmesinin oluşabilmesi için gerekli olduğu, nikelinse civcivlerde kanat gelişimi ve kuyruk tüylenmesi için gerekli olduğu ortaya koymuştur (1, 6, 7).

Şimdi belli başlı eser elementleri ele alarak kanserle olan ilişkilerini gözden geçirelim:

ÇİNKO: Karsinojenik bir ajan olan çinkonun kanserle olan ilişkisi tartışmalıdır. Ağızdan aşırı çinko alınmasının özefagus ve mide kanserlerine neden olduğu belirtilmiştir (8). Diğer bir grup araştırmacı diyetdeki çinko eksikliğinin karsinosarkoma ve akciğer kanseri gelişimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (9). Kanser hastalarında gözlenen önemli bir olay çinko eksikliğinden bu hastalarda yara iyileşmesinin geciktiği ve ağızdan çinko verildiğinde postoperatif hastalarda yara iyileşmesinin çabuk gerçekleştiğidir.

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

Bu olay çinkonun protein sentezi ve kollogen oluşumundaki rolüne bağlanmaktadır. Çinkonun karsinojenik etkisinin RNA ve DNA polimerazdaki rolü, fosfodiesterazı inhibe etkisi ve membrana bağlı adenil siklazı aktive ederek olduğu sanılmaktadır (9, 10).

Kanser hastalarının vücut sıvılarından çinko miktarları hakkındaki yayınlar çelişkilidir. Serumda plazmadan daha fazla çinko bulunmaktadır. Nedeni trombositlerin yıkımı ile ortaya çıkan çinko ile izah edilebilir. Yaşın ilerlemesiyle serum çinko seviyelerinde düşme gözlenir, yine kadınlarda erkeklere göre çinko azdır. Eritrositler çinkoyu serumdaki miktarının 10 katı fazla oranda ihtiva ederler ve serum çinkosunun % 30'u albumine bağlıdır.

Bronş ve kolon kanserlerinde serum çinko seviyelerinde düşüklük saptanmış fakat bu diğer kanser türlerinde gösterilememiştir.

Serum çinko seviyelerindeki düşüklük siroz, hepatit, tüberküloz ve diğer akciğer enfeksiyonları, myokard infarküsü, renal yetmezlik, akut doku travmaları ve gebe kadınlarda da gözlenmiştir. Ayrıca steroid tedavisi ve oral kontraseptivlerde çinko seviyelerindeki düşüklüğe nedendir. Kanser hastaları idrarla normal hastalara göre 3 misli daha fazla çinko itrah ederler. Bu hastaların idrarla molibden itrahları ise daha azdır. İdrardaki çinko/molibden oranının 300'den büyük olmasının ilerlemiş kanser vakalarının bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür.

Çinko seviyeleri prostat kanserli dokuda normal prostat dokusuna göre daha düşüktür. Böbrek, karaciğer ve akciğer metastazlı dokularda normal dokulara ve tümör dokusuna göre çinko seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Bu konuda bir çok araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar sonucunda bronkojenik, gastrik ve nazofaringeal kanserli hastaların metastatik böbrek ve karaciğer dokularındaki çinko seviyeleri yüksek bulunmuştur (11, 13).

BAKIR: Bakır serumda % 95 oranında oksidatif bir enzim olan seruloplozminin bir parçası olarak bulunur. % 5'i ise albumine bağlı iyonik formudur.

Serum bakırının düşüklüğü malabsorbsiyon sendromlarında, malnutrisyonda, Menkes Kinky hair sendromunda ve nefrotik sendromda belirtilmiştir. Senim bakırının yüksekliği ise multipl skleroz, enfeksiyon, myokard infarktüsü, akut ve kronik karaciğer hastalığı ve şizofrenide tariflenmiştir.

Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalarda tedavi öncesi bakır seviyesinin yüksek olduğu ve başarılı bir tedaviyi takiben remisyonunda normal seviyelere indiği gözlenmiştir. Relaps durumunda ise serum bakır seviyelerinin tekrar yükseldiği göze çarpmıştır. Generalize lenfomalı hastalardaki serum bakır seviyesi yüksekliği lokalize hastalığa göre daha fazladır. Hodgkin lenfomalı hastalarda da benzer bulgular saptanmıştır. Hodgkin hastalığında serum bakır

seviyesi tayinleri tedavinin etkinliğini ortaya çıkarmada ve hastalığın reaktivasyonunu belirlemede önem kazanmaktadır. Relaps durumunda klinik belirtiler ortaya çıkmadan 1-6 ay önce serum bakır seviyelerinde yükselme gözlenmektedir (7, 13).

Lösemili hastalarda yapılan çalışmalarda aktivasyon döneminde serum bakır seviyelerinin yüksek olduğu, remisyonunda ise normal seviyelere indiği gösterilmiştir. Ayrıca akut lösemili hastalarda kemik iliğindeki blast yüzdesi ile serum bakır seviyesi arasında önemli bir ilişkinin olduğuna işaret edilerek, serum bakır değerinin hastalığın tedaviye cevabının değerlendirilmede bir kriter olabileceği savunulmuştur (12, 13).

Bakırın hayvanlarda karsinojenik etkilerini göstermek için yapılan çalışmalar sınırlıdır. Sıçanlarda hepatomaya sebep olan etioninin etkisi diyetle bakır asetat eklenerek önlenmiştir. Bunun mekanizması tam olarak izah edilememiştir. Yine diyetteki bakırın karaciğer tümörü oluşturan dietilaminoazobenzeni inhibe ettiği saptanmıştır (9, 12, 13).

NİKEL: Birkaç nikel bileşiği ve tuzunun karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Karsinogenezis bu bileşiklerin suda eriyebilirlikleriyle ters orantılıdır ve en az eriyebilir bileşik en fazla karsinojenik etkiye sahiptir. Nikel karbonyl'in (NiCO) endüstri alanında çalışanlarda akciğer ve nasal sinüs kanserlerine yol açtığı bilinmektedir.

Sıçanlarda nikel karbonyl'in 2-4 hafta aralarla paranteral verilmesi sonucu değişik tipte kanserler oluşmuştur. Nikel karbonyl protein sentezi ve RNA sentezini DNA'ya bağlı RNA polimerazla etkileşerek inhibe etmektedir (10, 13).

BERİLYUM: Berilyumun özellikle akciğer kanseri olmak üzere karaciğer ve pankreas kanserine yol açtığı belirtilmiştir (6, 7).

SELENYUM: Diyetteki selenyumun antioksidan özelliğinden dolayı, oral veya parenteral karsinojen verilmiş hayvanlarda tümör gelişimin önlediği gösterilmiştir. Selenyumun bu özelliğinin mekanizmasını izah etmek mümkün olmamıştır. Selenyumun proteinlere gevşek olarak bağlandığı ve hızlı büyüyen tümörler tarafından alındığı bilinmektedir. Tümör hücrelerinde selenyumun mevcudiyetinin karsinojenin proteine bağlanmasını önleyerek etkisini ortaya çıkarmasından alıkoymadığını söyleyebiliriz (2, 9).

MANGAN: Mangan akut ikterik viral hepatitte serumda artmış miktarlarda bulunur. İyileşme fazında seviye normale döner, Postnekrotik sirozda da serum mangan seviyeleri yüksektir. Bu hastalarda serum manganeezi ile bilirubin ve aspartat aminotransferaz arasında bir ilişki mevcuttur. Serumdaki mangan artışı parankimal nekroz sırasındaki manganın açığa

çıkışı veya hepatobilier atılımın azalması ile izah edilebilir. Karaciğerde mangan miktarı fazladır ve atılımı başlıca safra yolu iledir. Normal endometriumda ve plazmada mangan seviyesi sıklıktır, erken proliferatif fazda (6-8 hafta) en yüksek seviyededir.

Malign meme dokusu normal meme dokusuna göre daha fazla mangan ihtiva eder. Osteojenik sarkomda normal tibiaya göre mangan daha fazladır, bu da manganın kondritin sülfat sentezi ve bağ dokusu metabolizmasında rol alan enzimlerde bulunması ile izah edilebilir (9,13).

KROM: Kromun glukoz metabolizması ile ilgisi

belirtilmiştir. Orai glukoz alımı, diabetliler dışında normal kişilerde serum kromunda yükselmelere sebep olur. Kansere ilişkini tam olarak gösterilmemiştir. Krom kalsiyum ile birlikte çekirdek nükleik asitlerinin stabilizasyonunda rol oynar (6,7).

Diğer eser elementlerinin kanserle ilişkileri konusunda çok az bilgi mevcuttur. Kobalt osteojenik sarkomlu ve normal kemik dokusunda aynı konsantrasyonlardadır. Kalay seviyelerinin ise bazı kanserli dokularda normal dokulara göre daha düşük olduğu belirtilmektedir. Fakat bu bilgiler henüz tartışma safhasındadır (2, 6, 7).

KAYNAKLAR

1. Halstead JA, et al.: Erythrocyte and plazma zinc and magnesium levels in health and disease, J. Lab. Clin. Med. 72: 213, 1969.
2. Beaton Gil and EW Mc Henry (eds): Nutrition, New York Academic Press. 1 no., 1978.
3. Hansen AE: Symposium on nutrition and nutritional problems, Pediatr. Clin. N. Amer. 9: 887, 1962.
4. Goodgame JT, SF Lowry, SS Reilly, et al.: Nutritional manipulations and tumor growth, Am. j. Clin. Nutr. 32: 2277-2284, 1979.
5. Schwartz MK: Role of trace elements in cancer. Cancer Res. 35, 3481, 1975.
6. Navell GR, NM Ellison: Nutrition and Cancer: Etiology and treatment, New York, Raven Press, 445 pp, 1981.
7. Van Eys J: Nutrition and Cancer, SP Medical and Scientific Books, 270 pp, 1980.
8. Stillerman M, et al.: Zinc and oesophageal cancer, Lancet 1: 578, 1972.
9. Goldfield J: Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. Ann. NY Acad. Sci. 1999: 249, 1972.
10. Olson T, et al.: Analysis of 5 trace elements in the liver of patients dying of cancer and non cancerous disease cancer 11: 54, 1958.
11. Olson T, et al.: Hepatic zinc concentrations in primary cancer of liver, Br. j. Cancer 29: 80, 1974.
12. Anderson JF: Copper and zinc concentration in the plazma of leukemic children, Br. J. Hrmatol. 24:525, 1973.
13. Klinik Onkoloji El Kitabı, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Ankara, 152-167, 1983.