

Bronş Kanserlerinde Serum Bakır Düzeyleri

SERUM COPPER LEVELS IN CASES OF BRONCHUS CANCER

Enver HEKIMOGLU

SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Merkezi, İstanbul

Geliş Tarihi: 18 Mart 1985

ÖZET

52 kanserli, 28 kanser dışı akciğer hastalığı olan ve 10 sağlıklı kişinin serum bakır düzeyleri (SBD), spektrofotometrik yöntem ile araştırıldı. Hücre tipi belli 40 bronş kanseri ve İS aktif akciğer tüberkülozu vakası istatistik değerlendirmeye alındı, "t-testi" uygulanarak yapılan değerlendirme sonucu, her iki grupta elde edilen değerler "çok ileri derecede anlamlı" bulundu ($p < 0.001$).

Anahtar kelimeler: Serum bakır düzeyi, bronş kf [işerleri

SUMMARY

Serum copper level (SCL) was investigated in 52 patients with lung cancer when compared with 28 healthy persons. 40 bronchial cancer whose cell-types were known and 15 active lung tuberculosis have been checked statistically. Student's t-tests were used for comparison of means, SCL was significantly elevated ($p < 0.001$) in the patients with cancer and with tuberculosis.

Key words: Serum copper level, lung cancer

T. Kİ. Tıp Bil. Araşt. Dergisi C.3, S.2, 1985, 165 - 168

T J Res Med Sel V.3, N. 2, 1985, 165 - 168

Doğada yaygın olarak bulunan ve insan organizmasının eser elementlerinden biri olan bakırın, insan kanının normal elementlerinden biri olduğu ancak 1930'lu yıllarda anlaşılabilişti (1). Bundan sonra yoğun olarak yapılan çalışmalar sonucu bakırın; doku solunumunda (Cohen ve Elwehjem, 1934), pigment oluşumunda (Cunningham, 1931), karbonhidrat metabolizmasında (Keil ve Nelson, 1934), elastin yapımında, sinirlerin myelinizasyonunda, Cytochrome-A ve Cytochrom-oxydase aktivitelerinin sağlanması rolü olduğu anlaşılmıştır (6, 7, 9, 12, 13,15,20,22, 23,24).

SBD'nin kronik infeksiyonlarda ve gebelikte arttığını ilk gösteren Krebs olmuştur. Bazı anemilerde bakır eksikliğinin rolü olduğu da bilinmektedir (2). Yapılan çok sayıda araştırmalarda çeşitli hastalıklarda SBD'nin konumu irdelenmiş, son yıllarda da çeşitli sistem kanserlerinin teşhis ve seyrinde SBD'nin laboratuvar bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağı irdelenmiştir (3, 4, 5, 8, 10, 11, 14, 17, 21,25).

Bu çalışmada; bronş kanserlerinde ve kanser dışı akciğer hastalıklarında SBD ölçüldü. Elde edilen değerlerin hastalıklardaki dağılım özellikleri, tedavi ön-

cesi ve sonrası değişiklikler araştırıldı ve elde edilen sonuçlar literatürle karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOD

SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Merkezi'nde 1982 yılı içinde yatan 51 kanserli, 28 kanserli olmayan ve 10 sağlıklı toplam 89 kişinin SBD'leri araştırıldı.

İncelenen 51 kanserli vakanın 48 tanesi akciğer (bronş) kanseri olup, bunlardan 40 tanesinin histopatolojik tipi saptanmış, 8 tanesinin ise histopatolojik tipi saptanamamıştır. Geri kalan 3 vakanın 1'i metastatik akciğer kanseri, ikincisi bir mediasten tümörü ve üçüncüsü de bir malign mezotelyoma vakası idi.

Kanser dışı olgulardan 15 tanesi aktif akciğer tüberkülozu, 3 tanesi inaktif akciğer tüberkülozu, 3 tanesi tüberküloz ampiyemi, 1 tanesi tüberküloz plörezi, 1 tanesi tüberküloz plörezi ve akciğer tüberkülozu, 1 tanesi pnömoni (bakteriyel), 2 tanesi akciğer aspergillozisi, 1 tanesi akciğer kist hidatiği (patlamamış, noninfekte) ve 1 tanesi de bronşektazi (noninfekte) idi.

Kanser vakalarından 4 tanesinin, aktif akciğer

tüberkülozu vakalarından- 2 tanesinin ve 1 pnömoni vakasının tedavi sonrası serum bakır düzeyleri de saptandı.

Vakaların incelenmek için kanları alınmadan önce, en az 1 hafta süreyle antibiyoterapi uygulandı (pnömoni olgusu dışında kalan olgular).

özel bir diyet kullanılmadı. İncelenecek kan örneği sabah aç karnına iken alındı. Anemisi olanlar (Hemoglobini % 70'in altında olanlar) çalışmaya alınmadı.

Analizler için Boehringer firmasının hazır bakır setleri kullanıldı. Ölçümler spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

İncelenen vakalardan; bronş kanseri olanların hücre tipi belli 40 tanesi ile aktif akciğer tüberkülozu olan 15 tanesi istatistik değerlendirmeye alındı. Diğer vakalar ve sonradan yeniden SBD'leri saptanan (tedaviden sonra) 7 vaka sayılarının az olması nedeniyle istatistik değerlendirmeye dahil edilmedi.

Vakaların istatistik anlamlılığı "t-testi" uygulanarak araştırıldı.

BULGULAR

İncelemeye alınan 10 sağlıklı normal vakanın SBD ortalaması (aritmetik ortalaması) % 131.8 mikrogram olarak bulundu.

İstatistik değerlendirmeye alınan, hücre tipi belli bronş kanseri olan 40 vakanın SBD ortalaması % 207.8 mikrogram, 15 aktif akciğer tüberkülozu vakasının SBD ortalaması da % 322 mikrogram olarak saptandı.

İstatistiki değerlendirmeye alınmayan diğer 24 olgudan 11 kanser vakasının biri dışında SBD değerleri yüksek, tek vakanın SBD değeri de normalin üst sınırında bulundu. 3 tüberküloz ampiyemi, 1 tüberküloz plörezisi, 1 tüberküloz plörezisi ve tüberküloz, 1 pnömoni ve 2 akciğer aspergillozisi vakalarının SBD değerleri normalden yüksek olarak bulundu. 3 inaktif akciğer tüberkülozu, 1 kist hidatik ve 1 bronşiektazi vakasının SBD değerleri normal sınırlar içinde idi.

t-testi uygulanarak yapılan anlamlılık araştırması sonucu; 40 bronş kanseri vakasında SBD yükselmesi, ileri derecede anlamlı olarak bulundu ($t = 5.425$ ve $p < 0.001$). 15 aktif akciğer tüberkülozu vakasında SBD yükselmesi de ileri derecede anlamlı olarak bulundu ($t = 6,66$ ve $p < 0.001$).

Çalışmada her hastalıklı yaş grubu için aynı yaş grubundan normal kontrol grubu seçilmemiştir. 10 kişilik kontrol grubunun yaşları 25-43 arasındadır. Çalışmada bu normallerin dışında kalan ancak hastalıkları iyileşmiş olan veya hastalıkları SBD değerini etkilemeyen 5 vakanın SBD değerleri gözlemlendiğinde, yaş ilerlemesinin serum bakır düzeyinde belirgin bir artışa neden olmadığı gözlenmiştir (bu 5 vakanın yaş ve SBD değerleri şöyledir; çalışmadaki bütün olguların en yaşlısı olan vakanın yaşı 75, hastalığı inaktif akciğer tüberkülozu ve SBD değeri % 127 mikrogram; torakotomi ile sol akciğer tamamına yakın bölümünü işgal eden patlamamış kist hidatik saptanan 72 yaşındaki vakanın SBD değeri % 150 mikrogram; hastalığı pnömoni olan ve tedavi edildikten sonra SBD değeri % 98 mikrogram bulunan vakanın yaşı 69; yaşları 49 ve 50 olan iki inaktif akciğer tüberkülozu vakasının SBD değerleri ise % 127 ve % 135 mikrogram olarak bulunmuştur).

Tedavi sonrası SBD değerleri incelenen 4 bronş kanseri vakasından birinin % 247 mikrogram olan SBD değeri kombine kemoterapi (KT)'den sonra % 178 mikrograma, ikincisini % 240 mikrogram olan SBD değeri kombine KT ve 6000 rad'lık radyoterapi (RT)'den sonra % 190 mikrograma, üçüncüsünün % 178 mikrogram olan SBD değeri tek kür KT'den sonra % 105 mikrograma ve dördüncüsünün % 251 mikrogram olan SBD değeri kombine KT ve 6000 rad'lık RT'den sonra % 156 mikrograma düşmüştür. İki aktif akciğer tüberkülozu vakasının birincisinin % 218 mikrogram olan SBD değeri dört aylık spesifik tedaviden sonra % 112 mikrograma, diğerinin % 370 mikrogram olan SBD değeri 3 aylık spesifik tedaviden sonra % 178 mikrograma düşmüştür. SBD değeri % 222 mikrogram olan bakteriyel pnömoni vakasının SBD değeri antibakteriyel tedaviden sonra % 98 mikrogram olarak bulundu.

TARTIŞMA

Serum serbest bakırının çok değişik nedenlerle oluşmuş hastalıklarda, değişik derecelerde artış gösterdiği bilinmektedir. Serum bakırdaki değişikliğin asıl nedeni ise bugüne dek yapılan araştırmalarla kesin olarak ortaya konulabilmiş değildir. De Bellis ve arkadaşlarının 1979 yılında yaptıkları bir çalışmada, malign lenfoma vakalarında eritrositlerdeki metabolik değişiklikler araştırılmış; eritrosit "hexokinase"ında azalma görülmüştür. Araştırmacılar, bu bulgulara dayanarak, serum bakır düzeyinin artmasını eritrosit hexokinase'ının inhibisyonu sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

Breiter ve arkadaşları 18 osteogenic osteosarcoma vakasında hastalığın başlangıcında, tedaviden sonra ve nükslerden sonra SBD değerlerini araştırmışlar; hastalığın başlangıcında SBD değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ($p < 0.001$) bulmuşlar ancak tedaviden ve nükslerden sonra SBD değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır. Bu bulgulara dayanarak tümör aktivitesinin saptanmasında SBD araştırılmasının yararlı bir metod olmadığı sonucuna varmışlardır (3). Fisher ve arkadaşlar malign melanoma vakalarında SBD değerlerini yüksek bulmuşlar ($p < 0.005$), tümörün yayılma derecesi ve aktivitesiyle orantılı olarak bu yükselişin arttığını ileri sürmüşlerdir (10). Garofalo ve arkadaşları, 43 malign, 37 benign

meme lezyonlu hastada yaptıkları araştırmada; SBD artışının lezyonun türüne değil aslında yaşa bağlı olarak yüksek bulunduğunu, gerek benign ve gerekse malign meme lezyonlarında, hastalık aktivitesinin gösterilmesinde, SBD araştırılmasının bir yeri olmadığı sonucuna varmışlardır (11). Habib ve arkadaşları, 41 benign prostat hipertrofisi ve 44 prostat kanserli vakada; her iki hastalıkta da, genç normal popülasyona göre SBD anlamlı olarak yüksek ($p < 0.01$) bulunmuş, ancak benign ve malign vakaları içeren gruplar arasında bir farklılık saptanmadığından SBD değerlerinin, prostat kanserlerinin tanı, gidiş ve evrelerinin izlenmesinde yararlı olmayacağı sonucuna varmışlardır (14). Inutsaka ve Araki 40 sindirim sistemi kanseri vakasında yaptıkları araştırmada; SBD değerlerini anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$) bulmuşlardır (17). Shah-Reddy ve arkadaşları 34 erişkin non-Hodgkin lenfomalı vakada yaptıkları araştırmada; hastalığın aktif döneminde ve nüks sırasında SBD anlamlı olarak yüksek ($p < 0.005$) bulmuşlar ve bu araştırmacılar, non-Hodgkin lenfomalıların remisyon durumlarının sürüp sürmediğinin izlenmesinde, erken nükslerin saptanmasında, hastalık aktivitesinin gözlenmesinde SBD araştırmanın güvenilir bir metod olduğunu ileri sürmüşlerdir (21). Larsen ve arkadaşları, Hodgkin hastalıklı vakalarda yaptıkları araştırmada; SBD değerlerini anlamlı olarak yüksek bulduklarını ileri sürdüler (18). Williams ve arkadaşları ise 29 Hodgkin hastalıklı çocukta yaptıkları araştırmada; SBD değerlerinin, yaşa göre düzeltme yapıldığında, hastaların az bir bölümünde yüksek olarak bulunduğunu ve Hodgkin hastalarında, hastalık aktivitesinin saptanmasında, SBD değerinin yararlı olmayacağı sonucuna vardılar (25).

Bronş kanserlerinin tanısında, SBD değeri saptanmasının bir anlamı olup olmadığı araştırıldığı bu çalışmada; hücre tipi belli 40 bronş kanseri vakasından elde edilen değerler, normal olgulardan elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, bulunan sonuç anlamlıdır ($p < 0.001$).

Huhti ve arkadaşları 149 akciğer kanseri vakasını içeren çalışmalarında; SBD değerlerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğunu, asemptomatik vakalarda bu yükselişin en az olduğunu, metastatik semptomlarda ise bu yükselişin en fazla olduğunu, değişik histolojik tipler arasında bir farklılık bulunmadığını ve sonuç olarak akciğer kanserlerinin tanısında SBD araştırmasının sınırlı bir değere sahip olduğunu bildirdiler (16). Martin Mateo ve arkadaşları, 26 akciğer kanseri vakasında SBD değerlerini saptamışlar ve elde edilen değerlerin yüksek ve anlamlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (19).

Çalışmamdan elde edilen sonuç literatürdeki sonuçlara uygunluk göstermektedir. Ancak akciğerin diğer hastalıklarıyla ve özellikle yurdumuzda akciğer hastalıklarının büyük bir bölümünü teşkil eden tüberküloz ile karşılaştırma yapıldığında; istatistik anlamlılık derecesi her iki grupta da aynıdır (kanseri ve tüberkülozlu grubun p değerleri 0.001'den küçüktür). İstatistik değerlendirmeye alınmayan az sayıdaki pnömoni, aspergillozis, plörezi, ampiyem vakalarında da SBD değerlerinin yüksek olduğu gözlemlendi.

Bütün bu bulgulara göre; SBD değeri araştırılmasının, bronş kanserlerinin tanısında - akciğerin enfeksiyon hastalıkları ekarte edildiğinde - kullanılabilecek laboratuvar bir metod olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Adetstein SJ, BL Vallee: Metabolism of copper in man. Acta Med. Scand. 118/1:163-196, 1961.
2. Bilger M, CT Gürson: Sağlam Çocuğun Beslenmesi, 1954.
3. Breiter DN, RB Diasio, Neifeld JP, ML Roush, SA Rosenberg: Serum copper and zinc measurement in patients with osteogenic sarcoma. Cancer, 42:598-602, 1978.
4. Boudin G, B Pepin: Degenerescence hepatolenticulaire état actuelle de la pathologie chimique et du traitement. Presse Med. 70/21:1027-103, 1962.
5. Bush UA, JP Mahoney, H Markowitz: Studies on copper metabolism XVI. radioactive copper in normal subjects and patients with hepatolenticular degeneration. J. Clin. Invest. 34/41:1766-1778, 1955.
6. Cartwright GE, MM Wintrobe: Copper metabolism in normal human subjects. Am. J. Clin. Nutr. 14:224-235, 1964.
7. Daisy IM, A Sass-Kortsak: The influence of aminoacids copper uptake by rat liver slices. J. Clin. Invest. 46/4: 659-667, 1967.
8. De Bellis R, MR Boulard, II Kasdorf, I Rodriguez, R Fernando, J Di Landro, M Ferrari, CM Sanguinetti, J Tanzer: Metabolic changes in red blood cells in malignant lymphomas. British Journal of Haematology, 42(1):35-39, 1979.
9. Dowdy RP: Copper metabolism. Amer. J. Clin. Nutr. 22:887-892, 1969.
10. Fisher GL, LE Spittler, KL McNeil, LS Rosenblatt: Serum copper and zinc levels in melanoma patients. Cancer 47(7):1838-1844, 1981.
11. Garofalo JA, H Ashikari, ML Lesser, C Menendez-Botet, S Cunningham-Rundles, MK Schwartz, RA Good: Serum zinc, copper and the Cu/Zn ratio in patients with benign and malignant breast lesions. Cancer, 46(12): 2682-2685, 1980.

12. Gitlin D, CA Jane* ay: Turnover of the copper and protein moieities o Ceruloplasmin. Nature, 185, 693, 1960.
13. Gubler CJ, EM Lahey, GE Cartwright, MM Wintrobe: Studies in copper metabolism IX. The transportation of copper in blood. J. Clin. Invest. 32:405-414, 1953.
14. Habib FK, TC Dembinski, SR Stitch: The zinc and copper content of blood leucocytes and plasma from patients with benign and malignant prostates. Clin. Chim. Acta. 104(3):329-335, 1980.
15. Houssay BA: Human Physiology. McGraw-Hill Book Company, New York, 29:408-456, 1951.
16. Huhti E, A Poukkula, E Uksila: Serum copper levels in patients with lung cancer. Respiration 40(2):112-116, 1980(81).
17. Inutsuka S, S Araki: Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs; clinical evaluation of the Cu/zr ratio. Cancer 42(2): 626-631, 1978.
18. Larsen B, I Heron, EB Thorling: Elevated serum Cu in Hodgkin's disease and inhibitory effects of Ceruloplasmin or lymphocyte response in vitro. Eur. J. Cancer 16(3):415-421, 1980.
19. Martin Mateo MC, J Bustamante, I Font Arellano: Serum copper, ceruloplasmin, lactic-dehydrogenase and alpha-2 globulin in lung cancer. Biomedicine (Express), 31(3):66-68, 1979.
20. Neumann PZ, A Sass-Kortsak: The state of copper in human serum. Evidence for an aminoacid bound fraction. J. Clin. Invest. 46:4, 1967.
21. Shah-Reddy I, P Khilani, CR Bishop: Serum copper levels in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 45(8):2156-2159, 1980.
22. Shields GS, H Markowitz, WH Klassen, GE Cartwright, MM Wintrobe: Studies on copper metabolism XXX. erythrocyte copper. J. Clin. Invest. 40(2):2007-2015, 1961.
23. Tiimay SB: Çocuklarda Sindirim Fizyolojisi. VI. Türk Pediatri Kurumu Semineri, Raporlar ve Tebliğler Kitabı 139-164, 1967.
24. Widdowson EM: Trace elements in human development in mineral metabolism in pediatrics, 1969.
25. Williams J, E Thompson, KL Smith: Value of serum copper levels and erythrocyte sedimentation rates as indicators of disease activity in children with Hodgkin's disease. Cancer 42(4):1929-1935, 1978(79).