

**MİDE ADENOKARSİNOMLU HASTALARDA, NORMAL VE  
MALİGN DOKULARDA BAKIR VE ÇİNKO SEVİYELERİ**

**Dr. Yaşar YEŞİLKAYA\***

**Dr. Yücel ARITAŞ\*\***

**Dr. Levent KARAGÖZ\*\*\***

**Dr. Metin ŞEN\*\***

**Akın YEŞİLKAYA\*\*\*\***

**ÖZET :** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1983 - 1985 yılları arasında tanısı konulan ve tedavisi yapılan onbeş mide adenokarsinoma vakası bu çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Onbeş sıhhatli vaka da kontrol grubu olarak alındı. Her iki grupta, serum ve idrarda bakır ve çinko seviyeleri ölçüldü. Normal ve malign mide dokularındaki bakır ve çinko konsantrasyonları ise sadece mide adenokarsinomlu hastalarda tayin edildi.

Malign dokudaki ortalama bakır konsantrasyonu, normal dokudan daha yüksekti. Fakat, malign dokulardaki çinko konsantrasyonu normal doku örneklerinden belirgin olarak farklı değildi.

Yükselmiş doku bakır seviyelerinin malign süreçten sorumlu olabilecek biyolojik hasardaki muhtemel mekanizması hakkında bir yorum sunuldu ve tartışıldı.

**COPPER AND ZINC LEVELS IN NORMAL AND MALIGNANT  
TISSUES IN PATIENTS WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA**

**SUMMARY :** Fifteen cases of gastric adenocarcinoma diagnosed and treated at the Erciyes University Medical School between 1983 and 1985 form the basis of this study. Fifteen healthy patients were accepted as a control group. The copper and zinc levels in serum and urine were measured in both groups of patients. The copper and zinc concentrations in normal and malignant gastric tissues were determined only in patients with gastric adenocarcinoma.

In the malignant tissue, the mean copper concentration was higher than in the normal ones. But the mean zinc concentration in the malignant tissues was not significantly different from that in the corresponding normal tissue specimens.

- (\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Prof.  
(\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti.  
(\*\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanı.  
(\*\*\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

A comment for the possible mechanism involving elevated tissue copper levels in biological damage which may be responsible for the malignant process is presented and discussed.

**KEY WORDS.** gastric adenocarcinoma, copper, zinc

Eser elementlerin malign tümörlerle ilişkisi çeşitli açılardan incelenmiştir. Bu arada çinko ve bakır seviyelerinin değişik malign tümörlerde hastalığın yayılım derecesine göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (1, 2, 5, 8, 9, 14, 15, 16).

Nonspesifik hastalıkların aktif fazları sırasında serum bakır seviyeleri yüksek bulunmuştur (2, 8, 12). Ayrıca gastrointestinal malign tümörler ile sarkomlarda da serum çinko seviyeleri düşük bulunurken, bakır seviyeleri yükselmektedir (1, 3, 4, 5, 9).

Tümörlü hastalarda eser elementerin rolünün ne olduğunu tam olarak bilinmemekle birlikte anlamlı değişiklikler gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu elementlerin, malign tümörlerin metabolik reaksiyonlarında ve etyolojisinde rol alabileceği de düşünülmüştür (9, 14, 15, 16).

Buradaki çalışmamızın amacı, mide kanserli hastaların mide dokularında, serum ve idrarlarında Zn ve Cu seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri incelemek ve klinik olarak bunların anlamını açıklamaktır.

**MATERYAL VE METOD :** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına 1 Ekim 1983 - 1 Ekim 1985 tarihleri arasında mide adenokarsinoması tanısıyla yatırılan, bu tanısı mikroskopik olarak da doğrulanan ve cerrahisi yapılan onbeş hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 10'u erkek, 5'i kadın olup, yaş ortalaması  $60 \pm 13.47$  dir. Kontrol grubu olarak ise erişkin ve sıhhatli onbeş vaka değerlendirmeye alınmıştır. Bunların 12'si erkek, 3'ü kadın olup, yaş ortalaması  $55.4 \pm 12.88$  dir.

Hastalardan preoperatif dönemde 8 saatlik açlık periodunu takiben kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Mide cerrahisi uygulanan bu hastaların tümörlü mide dokusu ile sağlam mide dokusundan takriben birer  $\text{cm}^3$  doku örnekleri alındı. Ayrıca patolojik

inceleme ile tanıyı doğrulamak için her hastanın tümörlü bölgesinden biyopsi yapıldı. Yukarıda belirtilen tüm örneklerde Zn ve Cu seviyeleri tayin edilirken, kontrol grubunu oluşturan vakaların sadece serum ve idrarlarında Zn ve Cu çalışıldı. Karaciğer veya diğer organ metastazları olan tümörlü hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmada kullanılan tüm malzemeler 4  $\text{NHNO}_3$  ile deiyonize edildi. Çinko ölçümleri için Davies ve ark'nın, bakır tayinleri için ise Piper ve Higgins'in modifiye yöntemleri uygulandı (17).

**BULGULAR :** Mide adenokarsinomlu hastaların 3'üne total gastrektomi 7'sine subtotal gastrektomi, 5'ine ise paliatif amaçlı drenaj operasyonları uygulandı.

Kanserli hastalarla, kontrol grubunu oluşturan vakaların serum çinko ve bakır değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Preoperatif olarak çalışan serum çinko ve bakır değerleri iki grup arasında bir farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ).

Hastaların Cu/Zn oranları ile kontrol grubu vakaların Cu/Zn oranları arasında bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarına ait idrar Zn ve Cu değerleri Tablo II'de gösterilmiş olup, Zn değerleri her iki grup arasında bir farklılık göstermezken, kanserli hastaların idrar Cu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $t = 3.12$ ,  $p < 0.01$ ).

Çalışmamızdaki mide dokusu Zn ve Cu değerleri Tablo III'de gösterilmiş olup, Zn değerleri yönünden sağlam ve tümörlü dokular arasında bir fark görülmezken ( $p > 0.05$ ), tümörlü dokudaki Cu değerleri sağlam dokudan daha yüksek bulunmuştur ( $t = 24.0$ ,  $p < 0.01$ ). Ayrıca tümörlü dokudaki Cu/Zn oranı sağlam mide dokusuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $t = 3.19$ ,  $p < 0.01$ ).

TABLO I : Kanserli Hastalarla, Kontrol Grubunda Serum Çinko ve Bakır Değerleri (Mikrogram/dl)\*

No.	Kanserli Hastalar		Kontrol Grubu	
	Serum Çinkosu	Serum Bakır	Serum Çinkosu	Serum Bakır
1	202.49	168.10	158.11	147.15
2	233.00	64.60	205.26	93.32
3	138.69	179.45	330.09	154.33
4	116.50	104.08	221.91	179.49
5	163.66	138.97	152.56	125.62
6	144.24	183.04	155.33	106.08
7	202.49	233.29	166.43	107.67
8	169.20	122.03	158.11	161.51
9	233.00	64.60	177.53	208.17
10	160.88	143.56	158.11	149.00
11	138.69	179.45	152.56	222.52
12	138.90	183.04	163.66	136.39
13	194.16	157.90	152.56	125.62
14	174.75	125.80	158.11	147.15
15	158.10	125.61	205.26	93.32

171.25 ± 9.10    149.50 ± 12.23    181.04 ± 12.12    143.69 ± 9.96

(\*) Değerler Ortalama ± Standart hata olarak verilmiştir.

TABLO II : Kanserli Hastalarla, Kontrol Grubunda 24 Saatlik İdrar Çinko (mg/24 saat) ve Bakır (Mikrogram/24 saat) Değerleri\*

No.	Kanserli Hastalar		Kontrol Grubu	
	İdrar Çinkosu	İdrar Bakır	İdrar Çinkosu	İdrar Bakır
1	4.005	62.5	0.117	97.5
2	0.690	375.0	0.150	125.0
3	0.496	2200.0	0.270	75.0
4	0.280	175.0	0.140	437.5
5	0.200	500.0	0.136	85.0
6	0.286	412.5	0.270	75.0
7	0.235	300.0	0.135	112.5
8	0.186	825.0	0.234	81.5
9	0.260	325.0	0.136	85.0
10	0.220	137.5	0.140	437.5
11	0.208	300.0	0.220	550.0
12	0.110	1650.0	0.280	175.0
13	0.260	850.0	0.135	112.5
14	0.360	1125.0	0.117	197.5
15	0.312	1020.0	0.150	125.5

0.542±0.250 683.83±156.83 0.175±0.016 178.08±40.75

(\*) Değerler Ortalama ± Standart hata olarak verilmiştir.

TABLO III : Tümörlü ve Sağlam Mide Dokularında Çinko ve Bakır Değerleri (Mikrokram/gr)\*

No.	Tümörlü Mide Dokusu		Sağlam Mide Dokusu	
	Çinko	Bakır	Çinko	Bakır
1	32.25	0.45	26.79	0.22
2	24.96	0.37	25.52	0.23
3	13.85	0.44	19.90	0.16
4	41.26	0.35	26.08	0.39
5	32.25	0.54	12.10	0.11
6	—	—	—	—
7	18.18	0.49	19.58	0.23
8	13.52	0.11	13.52	3.95
9	11.62	0.35	17.01	0.37
10	18.64	0.24	19.36	0.15
11	20.33	0.46	20.01	0.26
12	—	—	—	—
13	—	—	—	—
14	17.20	0.41	18.66	0.19
15	13.43	0.73	33.00	0.31

20.22 ± 5.84      0.42 ± 0.043      22.21 ± 2.40      0.23 ± 0.023

(\*) Değerler Ortalama ± Standart hata olarak verilmiştir.

**TARTIŞMA :** Eser elementlerin metabolizması ile ilgili çalışmalar, biyolojik sıvı ve dokulardaki ölçüm yöntemi zorluklarını da beraberinde getirmektedir (2, 7, 12, 13). Teknolojik alandaki gelişmelere rağmen kullanılan metodlarda uyumluluk ve standardizasyon yoktur. Bu nedenle literatür sonuçları arasında da geniş farklılıklar görülmektedir (4, 7, 13).

Frust, eser elementlerin malign tümörlerde özel bir öneme sahip olduklarını, bu elementlerin canlı hücreye dahil olarak anabolik ve katabolik enzim sistemlerinde normal metallerle rekabete girdiklerini ve bu olayın bazen hücrenin faydasına, bazen de zararına olduğunu bildirmiştir (6).

Değişik kanserli dokularda çinko ve bakır değerleri araştırılmıştır (1, 5, 14, 15, 16). Mide kanserli hastalardaki doku çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir (4, 9, 16).

Serimizde sağlam ve tümörlü dokulardaki çinko seviyeleri farklı değildir. Tümörün mikroskopik olarak adenokanser olması ve karaciğer metastazlarının bulunmaması bu sonuçta etkili olabilir (3, 4, 10, 16).

Bazı cins tümörlerde, tümör dokusunda çinkonun arttığı gösterilmiştir (13, 14).

Çalışmamızda tümörlü dokuda bakır seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu durumda ya tümör dokusu, bakırı normal dokuya göre fazla kullanmaktadır, ya da tümör dokusunun birim hacminde daha fazla hücre vardır.

Bakır iyonlarının biyolojik yıkımdaki etkisinin superoksit dizmutaz ile olduğuna dair bilgiler vardır (4, 11). Superoksit radikalleri, canlı dokularda bulunurlar. Radikaller veya redükleyici ajanlar hidrojen peroksidad üzerine etkili olarak hidroksil iyonlarının oluşmasını sağlarlar. Hidroksil iyonları da proteinleri, DNA ve RNA'yı parçalarlar. DNA'nın heliks yapmasını ve çiftleşmesini önlerler. Malign olaylardaki bu özel durum bakırın artması sonucunda olabileceği gibi, malignite olayı da bakırın artmasına neden olabilir (4, 11).



Karaciğer vücudun en büyük bakır rezervine sahip organdır. Bakır dengesinin karaciğer tarafından korunduğu bilinmektedir. Çünkü fazla bakır karaciğer tarafından safra ile atılmaktadır (10). Literatür incelemeleri de tümörlü dokularda bakır seviyelerinin genellikle artmış olduğunu göstermektedir (4, 9, 14, 15).

Bakırın organizmadaki önemli fonksiyonları arasında, demir absorpsiyonuna etkisi ile yara iyileşmesinde kollajen yapımına katkısı da vardır (2, 12, 13). İlerlemiş tümörlerde, tümör dokusundaki bakır konsantrasyonunun artışı ile anemi ve yara iyileşmesindeki gecikmenin korrelasyon göstermesi dikkat çekicidir (2, 12).

Tümör kitlesinde normal dokuya göre bakırın fazla olması, gelişen hücrenin enerji sistemi ile ilgilidir (12). Çünkü bakır metaloenzimlerinden olan Sitokrom C Oksidaz, mitokondrial elektron transportu ve enerji oluşturulmasında etkilidir (12).

Çinkonun tümör dokusunda ayrı bir önemi vardır. Deneysel karsinomlu ratlarda tümörlü dokunun normalden daha fazla çinko içerdiklerinin bildirilmesine rağmen (16), çalışmamızda olduğu gibi diğer yazarlar bir değişiklik bulamamışlardır (1, 2, 5).

Serum bakır seviyelerinin, doku bakır konsantrasyonlarına paralel olarak yükseldiği meme karsinomlu ve lenfomali hastalarda bildirilmiştir (8). Bunun tersine olan çalışmalar da vardır (4). Serimizde serum bakır seviyelerinde bir artış kaydedilmemiştir.

Birçok tümörlü vakada Cu/Zn oranı iyi bir kriter olarak kabul edilmekte, tümörlü hastalarda yüksek olan bu oranın radikal tümör cerrahisinden sonra düştüğü bildirilmektedir (5).

Inutsuka ve Araki mide kanserli hastalarda serum Cu/Zn oranını incelemişler, ileri dönemlerde ve metastazlı vakalarda bu oranı yüksek olarak bulmuşlardır (9).

Çalışmamızda tümörlü hastalarda serum Cu/Zn oranı kontrol grubundan farklı bulunmazken, tümörlü dokuda bu oran yüksek bulunmuştur. Tümörlü hastalarda, tümörlü dokulardaki Cu/Zn



oranındaki artışa paralel olarak, idrar bakır atımında da artış olmaktadır. Ancak serum Cu/Zn oranında bir artış olmadığından bunun mekanizmasını izah etmek ve yorum yapmak güçtür.

Çinko ve bakır gibi eser elementlerin serumda ve dokudaki değişimlerinin mekanizmasını ve anlamını açıklayabilmek için, aynı metodolojik temele dayanan çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Brandes JM, Lightman A, Drugan A, et al : The diagnostic value of serum Copper/Zinc ratio in gynecological tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62 : 225-229, 1983.
2. Burch RE, Hahn HKJ, Sullivan JF : Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin Chem* 24 : 501-520, 1975.
3. Burr RG : Plasma zinc levels. *Lancet* 1 : 879-883, 1974.
4. Ehud, J, Margaliohn MD, Joseph G, Schenker MD : Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer* 52 : 868-872, 1983.
5. Fischer GL, Byers VS, Shifrine M, Levin AS : Copper and zinc levels in serum from patients with sarcomas. *Cancer* 37 : 356-363, 1976.
6. Frust A : Chelation and Cancer, a speculative review. In Seven MV, Johnson LA (eds) : *Metal binding in medicine*. Lippincott, Philadelphia 1969, pp 336-344.
7. Halsted JA : Zinc deficiency and congenital malformations. *Lancet* 1 : 1323-1325, 1973.
8. Hrgovic M, Tessmer CF, Thomas FB, et al : Serum copper observations in patients with malignant lymphoma. *Cancer* 32 : 1512-1524, 1973.
9. Inutsuka S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. *Cancer* 42 : 626-631, 1978.
10. Kew MC, Mallett RC : Hepatic zinc concentrations in primary cancer of the liver. *Brit J Cancer* 29 : 80-83, 1974.
11. Oberley LW, Buettner GR : Role of superoxide dismutase in cancer. *Cancer Res* 39 : 1141-1149, 1979.
12. O'Dell BL : Biochemistry of copper. *Med Clin North Am* 60 : 687-702, 1976.
13. Rahmat A, Norman JN, Smith G : The effect of zinc deficiency on wound healing. *Brit J Surg* 61 : 271-273, 1974.
14. Santaliquide PM, Southwick HW, Olwin JH : Trace metals in cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 142 : 65-70, 1976.
15. Schwartz AI, Leddicotte GW, Fink RW, Friedman EW : Trace elements in normal and malignant human breast tissue. *Surgery* 76 : 325-329, 1974.
16. Schwartz MK : Role of trace element in cancer. *Cancer Res.* 35 : 3481-3487, 1975.
17. Weisman N, Pileggi VJ : Inorganic Ions. In Henry J, Cannon DC, Winkelman JM (eds) : *Clinical chemistry, Principles and and Techniqes*. Harper - Row Publishers. New York 1974, pp 695-705.