

Malign Mezotelyomada eser element ve oksidatif parametrelerin düzeyi

Osman EVLİAYOĞLU (*), Abdurrahman ABAKAY (**), A. Çetin TANRIKULU (**), Yılmaz PALANCI (***), Cengizhan SEZGİ (**), Hadice ŞEN (**), Mehmet KÜÇÜKÖNER (****), M. Ali KAPLAN (****), Abdurrahman ŞENYİĞİT (**)

ÖZET

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) kötü prognoza sahip bir kanser türüdür ve hastaların yalnızca az bir kısmı tedaviden yarar görür. Eser elementler birçok hastalığın patogenezinde doğrudan veya dolaylı olarak rol oynamaktadır. Bu çalışmada MPM hastalarında eser element ve oksidatif parametrelerin düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

Üniversite hastanesinde takip edilen 48 MPM hastası ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 52 kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya 24 erkek ve 24 kadın hasta dahil edilmiştir. MPM hastalarının yaş ortalaması 55,8 yıldır. Toplam 39 hastanın asbest teması vardı (% 81,3) ve ortalama asbest temas süresi 34 yıldır. Toplam 33 hastada epitelyal tip (% 68,8) saptandı. Plevral sıvı sitolojisi ise 13 hastada pozitif (% 27,1).

Eser element seviyelerine bakıldığında Bakır (Cu) düzeyi MPM hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Çinko (Zn) düzeyleri arasında ise her iki grup arasında fark yoktu (Tablo 1). Ayrıca Malonil dialdehit (MDA) düzeyleri MPM grubunda yüksek ve Nitrik oksit (NO) ise MPM grubunda düşük olarak saptandı (Tablo 1).

MPM hastalığında hastalığın takibinde ve prognozda eser element ve oksidatif parametrelerin rolleri konusunda geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Eser element, mezotelyoma, oksidatif parametre

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) etiyolojisinde genel olarak çevresel ve mesleki asbest teması suçlanan bir kanserdir. Ülkemizde çevresel ve mesleki asbest teması nedeniyle MPM çeşitli bölgelerde yaygın olarak saptanmaktadır (1-3).

Bölgemizde özellikle çevresel asbest teması yaygındır ve bu nedenle MPM sık rastlanan bir kanser

SUMMARY

Levels of trace elements and oxidative parameters in Malignant Mesothelioma

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a type of a cancer with a poor prognosis and patients can benefit form the treatment of only partially. Trace elements play a direct or indirect role. in the pathogenesis of many diseases. In this study levels of trace elements and oxidative parameters. were analyzed in MPM patients

Forty-eight MPM patients and 52 control cases without any chronic diseases who were followed up in our University Hospital followed were included in the study. The study included 24 male and 24 female patients. The mean age of patients with MPM were 55.8 years. Total of 39 patients had asbestos exposure (81.3 %) and mean duration of exposure to asbestos was 34 years. Total epithelial types in 33 patients (68.8 %) were detected. Pleural fluid cytology was positive in 13 patients (27.1 %).

Levels of copper (Cu) levels were higher than the control group in patients with MPM. Zinc (Zn) levels did not differ between the two groups (Table 1). In addition, malonyl dialdehyde (MDA) levels were higher in the MPM group, and nitric oxide (NO) was lower in the MPM group (Table 1).

The role trace element and oxidative parameters in the follow up, progression and prognosis of MPM should be investigated in larger scale studies.

Key words: Trace element, mesothelioma, oxidative stress parameters

türüdür. Yapılan bir çalışmada asbest temasının yaygın olduğu bölgede MPM insidansı 2000-2004 arası 12,6/100,000 kişi/yıl ve 2005-2009 arası ise 14,9/100,000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (4). Diyarbakır'da yapılan başka bir yayında ise MPM insidansı 22,8/1,000,000 kişi/yıl olarak belirtilmiştir (5). Bölgemizde asbest temasına bağlı MPM görülme oranları yüksek olarak saptanmaktadır.

Geliş tarihi: 11.04.2012

Kabul tarihi: 25.06.2012

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya AD*; Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**; Halk Sağlığı Anabilim Dalı***; Medikal Onkoloji Anabilim Dalı****

Bölgede çevresel asbest kullanımı azalmasına rağmen, bazı yerleşim bölgelerinde yerel olarak devam etmektedir.

Akciğer kanserli hastalarda serum selenyum, çinko ve demir seviyeleri azalırken, bakır konsantrasyonları artmaktadır (6). Ayrıca serum bakır ve çinko düzeyleri bazı kanser türleri için prognostik önemde olabilir (7). Yine akciğer kanserlilerde yapılan bir çalışmada MDA ve Nitrik oksit (NO) seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (8).

MPM hastalarında eser element seviyeleri ve oksidatif belirteçler ile ilgili yayın sayısı çok azdır. Yapılan bir deneysel çalışmada mezotelyoma hücrelerinde bakır miktarları yüksek bulunmuş olup, bakırın bir mezotelyoma belirteci olabileceği söylenmiştir (9).

Bu çalışmada hakkında çok az yayın olan MPM hastalarında eser elementlerin ve oksidatif belirteçlerin seviyeleri ve klinik anlamlarını incelemek ve kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak yayınlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çevresel asbest temasının yoğun olarak yaşandığı bir bölgeye hizmet veren üniversite hastanesinde takip edilen 48 MPM hastası çalışmaya alındı. Ayrıca herhangi bir kronik hastalığı olmayan 52 kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, memleket, asbest teması ve süreleri, tanı yöntemleri, MPM tipleri, pleural sıvı sitolojileri, semptomları, temel kan parametreleri klinik, radyolojik bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları dosyalarından araştırıldı.

Hastaların semptomları doktora başvurdukları semptomlar olarak soruldu ve semptom süresi de böyle hesaplandı.

Hastalara öncelikle plevra sıvı sitolojisinin yapıldığı saptandı. Daha sonra kapalı plevra biyopsi yön-

teminin kullanıldığı bu yöntemle tanı konulamayan hastalara cerrahi yöntemlere başvurulduğu saptanmıştır.

Cerrahi yöntem olarak en sık video yardımcı torakoskopi (VATS) kullanıldığı tespit edilmiştir.

MDA seviyeleri daha önceden yayınlanmış yöntemlerle spectrophotometrik olarak ölçüldü (10). NO düzeyleri de daha önceden bilinen Griess metoduyla ölçüldü (11). Bakır ve çinko düzeyleri de flame atomic absorption spectrophotometer yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel analiz: Hastalardan alınan veriler standart SPSS programına kaydedildi. Ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında independent samples t testi kullanıldı. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan MPM hastalarının 24'ü erkek ve 24'ü kadın hastaydı.

MPM hastalarının yaş ortalaması 55,8±13,1 (24-79) yıldır ve erkek hastaların yaş ortalaması 56,7 yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması 54,9 yıl idi. Mezotelyoma hasta grubunda toplam 39 kişide çevresel asbest teması öyküsü saptandı (% 81,3). Mezotelyoma hastalarında ortalama asbest temas süresi 34 yıldır. Otuz hastanın çevresel asbest temas süresi yirmi yıldan uzundu. Hastalardan on dokuzunda bölgemizde çevresel asbest temasının yoğun olduğu Ergani ilçesinden başvurmıştı.

Hastaların doktora başvurularıyla semptom başlangıçları arasındaki süre ortalama 5,3 aydır. En sık saptanan semptomlar dispne 42 (% 87,5) hastada, göğüs ağrısı 34 (% 70,8) hastada ve kilo kaybı 7 (% 14,6) hastadaydı.

Toplam 31 hastaya (% 64,6) biyopsi yöntemleriyle tanı konmuştur. Geri kalan 19 (% 35,4) hastaya ise cerrahi yöntemlerle tanı konmuştu. En sık kullanı-

lan cerrahi yöntem ise video yardımcı cerrahi idi.

Yirmi altı hastada sağ taraf tutulumu saptandı. Toplam 33 hastada epitelyal tip (% 68,8) saptandı. Plevral sıvı sitolojisi ise 13 hastada pozitif (% 27,1).

Hastaların eser element seviyelerine bakıldığında bakır düzeyi MPM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Çinko düzeyleri arasında ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Ayrıca malonil dialdehit düzeyleri MPM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ve nitrik oksit ise MPM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük düzeyde saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. MPM hastalarında laboratuvar verileri.

Grup	Parametre	n	Ortalama	±SD	p
MPM	MDA (mM/l)	48	0,063	0,032	= 0,01
Kontrol		52	0,048	0,023	
MPM	NO (mM/dl)	48	27,45	29,21	<0,001
Kontrol		52	93,21	26,18	
MPM	CU (µg/ml)	48	1,23	0,33	<0,001
Kontrol		52	0,81	0,21	
MPM	Zn (µg/ml)	48	1,05	0,43	0,5
Kontrol		52	1,10	0,28	

TARTIŞMA

Asbest maddesinin bulunmadığı ve kullanılmadığı bölgelerde MPM oldukça enderdir. Ülkemizde asbest maruziyetinin nedeni ülkemizin coğrafi yapısında yer alan asbest ve zeolit liflerinin solumu yoluyla alınmasıdır. Ülkemizde Diyarbakır'ın da dahil olduğu çok sayıda kentte kırsal kesimlerinde çevresel kökenli asbest teması ile ilgili hastalığın geliştiği gösterilmiştir (12). Hastalığın etiolojisinde asbest dışında "erionit" gibi diğer silikatların inhalasyonu, intraplevral toryum dioksit, insan lökosit antijen (HLA) B41, B58, DR16 pozitifliği, Simian virüs-40 (SV-40) ve radyoterapi öne sürülen diğer nedenlerden bazılarıdır (13,14). Bu çalışmada da hastaların önemli bir kısmında asbest teması mevcuttu ve uzun süreli temas öyküsü saptanmıştı.

Güneydoğu Anadolu bölgesinde asbest teması çoğunlukla çevresel olduğu ve temas doğumdan itibaren başladığı için MPM hastaları daha erken yaşlarda görülmektedir (5,15). Daha önce yapılan çalışmada mezotelyoma hastalarında ortalama yaş 52,4 olarak saptanmıştır (15). Bu çalışmada ortalama yaş çevresel temasa uygun şekilde 55,8 olarak bulunmuştur.

Mezotelyoma hastalarında özellikle oksidatif belirteçlerle ilgili çalışma sayısı azdır. Fakat akciğer kanseri hastalarında yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Küçük hücreli ve küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda MDA, NO seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (8). Yine bu çalışmada MDA ve NO seviyeleri evrelerle korelasyon göstermiştir (8). Başka bir çalışmada da akciğer kanserli hastalarda MDA seviyesi yüksek saptanmıştır (16). Bu çalışmada MDA düzeyi hasta grubunda anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. Bu bulgular MPM hastalarında oksidan-antioksidan dengenin bozulmuş olduğunu göstermektedir.

Mezotelyoma hastalarında yapılan bir deneysel çalışmada mezotelyoma hücrelerinde bakır miktarları yüksek bulunmuş olup, bakırın bir mezotelyoma belirteci olabileceği söylenmiştir (9). Akciğer kanseri hastalarında hem bakır hem çinko düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (17). Akciğer, meme, gastrointestinal ve jinekolojik kanserlerde serum bakır konsantrasyonunun ve bakır/çinko oranının sağlıklı kontrollere göre arttığı saptanmıştır (18).

Yine akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, hasta grupta bakır seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek çinko düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (6).

Bu çalışmada bakır anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, çinko düzeyleri hasta grupta düşük idi fakat bu fark anlamlı değildi.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi eser element ve oksidatif parametre değişiklikleriyle birlikte klinik takibin yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, mezotelyoma hastalarında eser element seviyelerinin değiştiği açıktır. Bu değişimin klinik ve prognostik anlamlandırılması için geniş seri çalışmalarına gereksinim vardır.

MPM hastalığında hastalığın takibinde ve prognozda eser element ve oksidatif parametrelerin rolleri konusunda geniş serili çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca bu hastalarda oksidan-antioksidan dengenin de bozulmuş olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Emri S, Akbulut H, Zorlu F, Dinçol D, Akay H, Güngen Y, İçli F.** Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001;33:109-114. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00249-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00249-X)
2. **Bariş B, Demir AU, Shehu V, Karakoca Y, Kisacik G, Barış YI.** Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:183-189. PMID:9216804
3. **Dumortier P, Coplü L, de Maertelaer V, Emri S, Baris I, De Vuyst P.** Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1815-1824. PMID:9847273
4. **Carkanat AI, Abdurrahman A, Abakay O, Cengizhan S, Selimoglu SH, Senyigit A.** The incidence of mesothelioma has not decreased for the last twenty years in Southeast region of Anatolia. *Afr Health Sci* 2011;11(3):346-352. PMID:22275923 PMCID:3260992
5. **Senyigit A, Babayigit C, Gökirmak M, Topçu F, Asan E, Coşkunsel M, Işık R, Ertem M.** Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000;67(6):610-614. <http://dx.doi.org/10.1159/000056289>
6. **Sattar N, Scott HR, McMillan DC, Talwar D, O'Reilly DS, Fell GS.** Acute-phase reactants and plasma trace element concentrations in non-small cell lung cancer patients and controls. *Nutr Cancer* 1997;28:308-312. <http://dx.doi.org/10.1080/01635589709514592> PMID:9343841
7. **Ferrigno D, Buccheri G, Camilla T.** Serum copper and zinc content in nonsmall cell lung cancer: abnormalities and clinical correlates. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:204-208. PMID:10441970
8. **Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F.** Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005;227(2):133-139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2004.12.005> PMID:16112416
9. **Hasegawa S, Koshikawa M, Takahashi I, Hachiya M, Furukawa T, Akashi M, Yoshida S, Saga T.** Alterations in manganese, copper, and zinc contents, and intracellular status of the metal-containing superoxide dismutase in human mesothelioma cells. *J Trace Elem Med Biol* 2008;22(3):248-255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.05.001> PMID:18755401
10. **Esterbauer H, Cheeseman KH.** Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol* 1990;186:407-421.
11. **Cortas NK, Wakid NW.** Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440-1443. PMID:2387039
12. **Tuğ T, Tuğ E.** Asbest maruziyeti ve malign mezotelyoma'da etiyopatogenez ve epidemiyolojik özellikler; Tümör süpresör gen ilişkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:436-44.
13. **Karakoca Y, Emri S, Bağcı T, Demir A, Erdem Y, Baris E, et al.** Environmentally induced malignant pleural mesothelioma and HLA distribution in Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:1017-22. PMID:9869119
14. **De Rienzo A, Tor M, Sterman DH, Aksoy F, Albelda SM, Testa JR.** Detection of SV40 DNA sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002;84:455-9. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10058> PMID:11813251
15. **Tanrikulu AC, Senyigit A, Dagli CE, Babayigit C, Abakay A.** Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Med J* 2006;27(10):1605-1607. PMID:17013496
16. **Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B.** Plasma malondialdehyde levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:141-144.
17. **Cobanoglu U, Demir H, Sayir F, Duran M, Mergan D.** Some mineral, trace element and heavy metal concentrations in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(5):1383-1388. PMID:21198297
18. **Zowczak M, Iskra M, Torliński L et al.** Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2001;82:1-8. <http://dx.doi.org/10.1385/BTER:82:1-3:001>