

Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Plazma İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi

Kültiğın ÇAVUŞOĞLU¹
Şükran ÇAKIR ARICA²
Cengiz KURTMAN³

¹Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Giresun, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kırıkkale, TÜRKİYE

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

İz elementler insan sağlığı ve hastalıklarda önemli bir rol oynar. Cd gibi bazıları gerekli değildirler, fakat diğerleri normal metabolizma fonksiyonlarının devamı için gereklidirler. Bu elementler hücre ve dokuların farklı metabolik yollarında görev alırlar. Gerekli ve gerekli olmayan iz elementlerin her biri hücre, doku ve sıvılar içerisinde yüksek miktarlarda bulunurlarsa toksik olabilirler. Bu çalışmada, beş hafta süresince radyoterapi alan akciğer kanserli hastaların kan plazmaları içerisindeki iz element seviyelerindeki değişim belirlendi.

Plazma içindeki iz elementlerin ölçümü EDS kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçta, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman tüm hastalarda, maruziyet süresine bağlı olarak iz element seviyelerinde önemli bir değişim gözlemlendi. Radyoterapi süresince hastaların plazmalarındaki Na, Mg, Ca, Se, Rb ve Mo seviyeleri oldukça azaldı. Fakat, Al, S, V, Fe, Cu, Ar, Cd, Co, Mn, Hg ve Pb seviyeleri ise bir artış gösterdi. Diğer bir ifadeyle, toksik elementlerin seviyelerinde radyasyon ile ilişkili bir artış, gerekli iz elementlerin seviyelerinde ise bir azalma gözlemlendi. Ayrıca, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman, kanser hastalarında radyoterapi öncesinde plazmadaki toksik iz elementlerin seviyeleri daha yüksekti, ve farklar istatistiksel olarak önemliydi.

Sonuç olarak, radyoterapi kanser hücreleri üzerinde öldürücü bir etkiye sahiptir, fakat iz elementler gibi hücreler için hayati öneme sahip substratlar üzerinde de bazı toksik etkilere sebep olabilir. Bu nedenle, sağlıklı hücreler ve dokular üzerine radyoterapi uygulamalarının etkileri en aza indirgenmeli ve alternatif metotlar geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İz element, radyasyon, radyoterapi, akciğer kanseri, elektron dağılım spektroskopisi (EDS).

The Determination Of Alteration in Plasma Trace Element Levels Of Patients With Lung Cancer Received Radiotherapy

Trace elements play an significant role in human health and disease. Some, as Cd, are non-essential but others are essential for continue of normal metabolizma functions. These elements are take office in different metabolic pathway of cell and tissues. Each of essential and non-essential trace element may be toxic if found in cell, tissue and fluids in large concentrations. In this study, the alteration in trace element levels in blood plasma of patients with lung cancer received radiotherapy during five weeks were determined.

Measurement of trace elements in plasma was carried out by using EDS.

As a result, there was an important alteration in trace element levels depend on exposure time in all patients when compared to controls. Na, Mg, Ca, Se, Rb and Mo levels fairly decreased in plasma of patients during radiotherapy. But Al, S, V, Fe, Cu, Ar, Cd, Co, Mn, Hg and Pb levels showed an increase during radiotherapy. In other words, an increase related with radiation in levels of the toxic trace elements, a decrease in levels of the essential trace elements were observed. Besides, the levels of toxic trace element in plasma were more elevated in cancer patients before radioterapy when compared to controls, and differences were statistically significant.

Consequently, radiotherapy has a lethal effect on cancer cell but causes some toxic effects on vital substrates for cells as trace elements. Therefore, effects of radiotherapy applications on healthy cells and tissues must be minimized and alternative methods should be developed.

Key Words: Trace element, radiation, radiotherapy, lung cancer, electron disperse spectroscopy (EDS).

Giriş

Doğada 92 element ve bunların insan sağlığı üzerinde pek çok etkiye sahip olan yüzlerce izotopu bulunmaktadır. Vücudumuzda biyolojik fonksiyonlarda görev alan bu elementleri makro ve iz elementler şeklinde iki grup altında toplamak mümkündür. Eğer bir elementin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan fazla ise makro, az ise iz element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro, demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al), vanadyum (V), molibden (Mo), tin (Sn), arsenik (As), civa (Hg), nikel

Geliş Tarihi : 31.03.2008
Kabul Tarihi : 07.07.2008

Yazışma Adresi Correspondence

Kültiğın ÇAVUŞOĞLU
Giresun Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, 28049,
Giresun, TÜRKİYE

kultigincavusoglu@mynet.com

(Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), antimon (Sb), talyum (Tl), sülfür (S), rubidyum (Rb), niyobyum (Nb), indiyum (In) ve baryum (Ba) gibi elementler ise iz elementlerdir. Bütün bunların ışığında iz elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir (1).

Vücudumuzun doğal dengesi yaşamamızın ve beslenmemizin tüm alanlarında önemlidir. Şayet bu denge özellikle iz elementlerden kaynaklanıyorsa daha da can alıcıdır. İnsan sağlığının dengeli bir şekilde devam ettirilmesinde hücre sıvısı, vücut dokuları ve organlar içinde bulunan otuza yakın iz elementin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnsan vücuduna iz elementlerin alınımı başlıca besin ve hava yoluyla olmaktadır. Örneğin birçok toksik iz element (Cd, Hg, ve Pb gibi) kirlenmiş şehir havasından, termik santrallerden, belirli endüstri kuruluşlarından kaynaklanan kirliliğin havanın solunması yoluyla vücuda alınırken, diğer birçok iz element ise beslenme yoluyla vücuda alınmaktadır (1).

Bir element yetersiz alındığında herhangi bir olumsuzluğa sebep oluyorsa o elementin vücut için gerekli olduğuna inanılır. Gerekli iz elementlerin günlük 15–80 µg arasında mutlaka alınmaları gerekmektedir. Gerekli iz elementlerin günlük alınmaları gereken miktarın altında, toksik iz elementlerin ise üzerinde alınmaları durumunda çeşitli olumsuzluklar görülmektedir. Örneğin krom (Cr) ve vanadyumun (V) yetersiz alınması durumunda şeker hastalığının ortaya çıktığı rapor edilmiştir (2, 3). Bir takım genetik bozukluklarda iz element alınımı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Buna örnek olarak Menke ve Wilson hastalıkları verilebilir. Menke hastalığı bağırsak mukozası ve böbreklerin epitelioid hücrelerinde bakır birikimine sebep olan X kromozomuna bağlı bir hastalıktır. Bu birikim bakırın diğer dokular tarafından emilimine engel olarak, bireyi ölüme dahi götürebilmektedir. Wilson hastalığı ise karaciğer ve beyinde yine yüksek miktarda bakır toplanmasıyla ilgili kalıtsal bir hastalıktır (4).

İz elementler vücutta denge halinde buldukları zaman birçok yaşamsal olayda görev almaktadırlar. Bunlara örnek olarak antioksidant olarak görev yapmaları, çeşitli enzimlerin kofaktörü olmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları (örneğin tiroit hormonundaki iyot gibi), asimilasyon işlemine katılmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasına yardımcı olmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları verilebilir. Ayrıca vücudumuzda her gün küçük elektriksel uyarıların üretilmesinde ve ilgili dokulara iletilmesinde bu iyonik ve iz elementler rol oynamaktadır. Bu uyarılar olmadan kalbimizdeki tek bir kas bile görevini yerine getiremediği gibi, beyin fonksiyonlarını gerçekleştirilememekte, hücreler su basıncını dengelemek için osmoz başaramamakta ve besinleri alamamaktadır (3, 5).

Farklı canlılarda iz elementlerin konsantrasyon ölçümünde kan, plazma ve idrar gibi vücut sıvıları ile kıl ve saç gibi yapılar kullanılabilir (6, 7). İz elementler ve bunların vücuttaki fonksiyonları konusunda bilgilerimiz hala sınırlıdır fakat bu konudaki çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Gelecekte dokularda depolanan iz elementlerin insan sağlığı üzerindeki rolleri hakkında daha fazla bilgi elde edileceği ve bunların hastalıkların teşhisinde biyolojik belirleyiciler gibi kullanılacağı düşünülmektedir (8, 9). Bu çalışmada tedavilerinin bir parçası olarak radyasyona maruz kalan hastaların plazmalarındaki iz element düzeylerindeki değişim elektron dağılım spektroskopisi (EDS) yardımıyla araştırılmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 2004-2006 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ile Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tedavi gören yaşları 45–60 arasında değişen akciğer kanserli 20 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar rasgele seçilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 53.5 ± 2.8 yıldır (oran 45–60). 11 (%55) hastada küçük hücreli akciğer kanseri, 4 (%20) hastada adenokarsinoma, 3 (%15) hastada büyük hücreli akciğer kanseri, 2 (%10) hastada ise yassı hücreli akciğer kanseri tespit edilmiştir. 2 (%10) hastada safha I, 5 (%25) hastada safha II, 13 (%65) hastada ise safha III ve IV tipi kanserler belirlenmiştir. Histolojik olarak, küçük hücreli akciğer kanseri, diğer akciğer kanseri tiplerine göre dominanttır (11 vaka). Tüm hastalarda solunumla ilgili fonksiyon bozukluğu tespit edilmiş, bunun dışında iz düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir hastalık yada kemik metastazına rastlanılmamıştır.

Hastalara ait kan örnekleri ilgili hastaneden alınan Etik kurul kararı ve hastaların yazılı onayları alınmak suretiyle temin edilmiştir. Herhangi bir sağlık sorunu olmadığı kabul edilen yaşları farklı, sigara kullanan ve kullanmayan 15 sağlıklı bireyin kan örnekleri ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Hastalara tedavileri sırasında haftada 10 Gy olmak üzere toplam beş hafta eksternal radyoterapi uygulanmış. Radyasyon kaynağı olarak ise Kobalt 60-gama ışını (1.3 MeV) kullanılmıştır. Göğüs içinde sınırlı akciğer kanserli vakalarda primer tümör ve lenfatik alan dikkate alınmak suretiyle gerekli simülasyon, planlama ve yerleştirme yapılarak tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalarda, radyasyon sadece göğüs bölgesine uygulanmış, vücudun diğer bölgelerine hiçbir şekilde ışınlama yapılmamıştır. Kontrol grubu bireyler ile hastaların özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

İz Element Tayini: Akciğer kanserli her bir hastadan “BD Vacuteiner K3E” marka EDTA’lı tüplere alınan 3 ml kan örneği laboratuvar ortamına getirilerek, 10 dakika 5000 devirde (rpm) santrifüj edildi. Santrifüj sonucunda tüpün üst kısmında biriken kan plazması içine ince uçlu çelik bir pens yardımıyla kare şeklinde kesilmiş karbon bantlar daldırılarak iz elementleri içeren plazma örneği alındı. Daha sonra bu karbon bantlar 20 °C deki etüvde 24 saat süreyle kurutuldu ve “POLARON SC600” marka karbon

kaplama cihazıyla 2 dakika karbonla kaplanarak "JEOL JSM-5600" marka taramalı elektron mikroskoba bağlı elektron dağılım spektroskopisi (EDS) cihazında iz element ölçümleri gerçekleştirildi. Element ölçümü yapılırken kontaminasyonu önlemek amacıyla pensle tutulan bölgeden analiz yapılmamasına dikkat edildi. Ayrıca numune hazırlanması sırasında fiksasyon (tespit) ve dehidrasyon (suyun uzaklaştırılması) gibi doku hazırlama işlemleri gerçekleştirilmemiş, çünkü bu aşamalarda kullanılan gluteraldehit, osmium tetraoksit ve etil alkol gibi kimyasalların plazma örneğine geçip deney sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmüştür.

Elektron Dağılım Spektroskopisi (EDS): EDS, her elementi karakteristik X-ışını spektrumlarına göre tanıyarak, onların örnek içindeki oranlarını yüzde olarak belirleyen bir analiz cihazıdır. Bu cihazın çalışma prensibi şu şekildedir; incelenen doku örneği üzerine elektron ışınları yollar, bu ışınlar örnek içinde bulunan elementlerle etkileşime girer ve her element için farklı olan Ka, La ve Ma enerji düzeylerinde geri doğru yansıtılırlar. Bu yansımalar her elementin örnek içinde bulunma miktarına bağlı olarak farklı bir şiddettedir. EDS analiz cihazı da geri doğru yansıyan bu şiddetleri yüzdeye çevirerek her bir elementin doku içinde bulunma miktarını yüzde olarak göstermektedir.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen iz element verilerin değerlendirilmesinde "Varyans analizi (Anova) ve Duncan testleri" kullanılmış, kontrol grupları ile hastalardan alınan kan örneklerine ait verilerin karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri

0.05'den küçük olduğunda ($p < 0.05$) istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir.

Bulgular

Kontrol grubu bireyler ile incelenen yirmi hastaya ait iz element düzeyleri ile ilgili bulgular ve istatistiksel analizler Tablo 2-6'da gösterilmiştir. Tablo 2 ve 3'den de görüldüğü gibi, sigara kullanmayan sadece yaş farkları olan birinci ve ikinci kontrol grubundaki bireylerin iz ve makro element düzeyleri, yaşları büyük olan bireyleri içeren ikinci grupta biraz azalmasına rağmen hemen hemen birbirlerine benzerlik göstermektedir. Sigara kullanan üçüncü kontrol grubundaki bireylerin plazma analizlerinden ise, makro ve yararlı iz element miktarlarının birinci ve ikinci kontrol grubundaki bireylere göre azaldığı, toksik iz elementlerin miktarlarının ise arttığı görülebilmektedir (Tablo 4). Radyoterapi gören akciğer kanserli yirmi hastaya ait tablo 6'deki analiz sonuçlarından ise, sodyum (Na), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), krom (Cr), nikel (Ni), çinko (Zn), selenyum (Se), rubidyum (Rb) ve molibden (Mo) elementlerinin miktarlarının üç kontrol grubuna göre de azaldığı, alüminyum (Al), sülfür (S), vanadyum (V), demir (Fe), bakır (Cu), arsenik (As), potasyum (K), mangan (Mn), kobalt (Co), kadmiyum (Cd), antimon (Sb), baryum (Ba), civa (Hg) ve kurşun (Pb) miktarlarının arttığı, fosfor (P), niyobyum (Nb), indiyum (In), tin (Sn), iyot (I), talyum (Tl) miktarlarının ise hemen hemen aynı kaldığı belirlenmiştir.

Tablo 1. Kontrol grubu bireyler ve akciğer kanserli hastaların özellikleri

Akciğer kanserinin tipi	Erkek hasta sayısı	Bayan hasta sayısı
Küçük hücreli akciğer kanseri	10	1
Adenokarsinom	4	0
Büyük hücreli akciğer kanseri	1	2
Yassı hücreli akciğer kanseri	2	0
Sağlıklı Kontroller	8	7

Tablo 2. 20-30 yaşları arasındaki sigara kullanmayan ve akciğer kanseri olmayan kontrol grubu bireylere ait iz element değerleri (n: 5)

Elementler	1. Kontrol	2. Kontrol	3. Kontrol	4. Kontrol	5. Kontrol	Ortalamalar
Na	19,551	20,13	20,417	19,206	20,023	19.87±0.48
Mg	19,235	19,221	20,03	20,74	19,768	19.80±0.63
Al	0,377	0,372	0,311	0,342	0,289	0.34±0.04
P	1,981	1,987	2,004	1,966	2,014	1.99±0.02
S	0,021	0,023	0,019	0,013	0,017	0.02±0.01
K	16,929	16,936	15,987	16,759	16,179	16.56±0.44
Ca	14,829	14,836	14,521	15,021	14,968	14.83±0.19
V	0,191	0,193	0,182	0,191	0,165	0.18±0.01
Cr	0,975	0,981	0,925	0,869	0,879	0.92±0.05
Mn	2,825	2,277	2,624	2,471	2,569	2.55±0.20
Fe	3,253	3,247	3,417	3,216	3,315	3.29±0.08
Co	0,997	0,992	0,869	0,911	0,872	0.93±0.08
Ni	0,937	0,921	0,978	0,891	0,784	0.90±0.07
Cu	1,926	1,921	1,885	1,901	1,894	1.91±0.02
Zn	4,046	4,053	4,116	3,993	4,098	4.06±0.05
As	0,264	0,271	0,253	0,198	0,224	0.24±0.03
Se	4,881	4,874	5,061	4,963	5,003	4.96±0.08
Rb	0,125	0,122	0,148	0,136	0,136	0.13±0.01
Nb	0,982	0,987	0,906	0,897	0,926	0.94±0.04
Mo	1,008	1,018	1,074	1,011	1,032	1.03±0.03
Cd	0,055	0,098	0	0,016	0,048	0.04±0.04
In	0	0	0	0,003	0,001	0.00±0.00
Sn	0	0	0	0	0	0.00±0.00
Sb	0,06	0,007	0,001	0,003	0,001	0.01±0.01
I	4,523	4,501	4,256	4,244	4,765	4.46±0.22
Ba	0,029	0,032	0,016	0,038	0,027	0.03±0.01
Hg	0	0	0	0	0	0.00±0.00
Tl	0	0	0	0	0	0.00±0.00
Pb	0	0	0	0,001	0,003	0.00±0.00

Tablo 3. 45-60 yaşları arasındaki sigara kullanmayan ve akciğer kanseri olmayan kontrol grubu bireylere ait iz element değerleri (n: 5)

Elementler	1. Kontrol	2. Kontrol	3. Kontrol	4. Kontrol	5. Kontrol	Ortalamalar
Na	18,897	19,002	19,921	19,425	18,903	19.23±0.44
Mg	18,963	18,643	18,265	17,996	18,764	18.53±0.39
Al	0,551	0,578	0,563	0,521	0,495	0.54±0.03
P	1,872	1,923	1,896	1,793	1,821	1.86±0.05
S	0,078	0,092	0,085	0,072	0,091	0.08±0.01
K	15,324	15,021	14,958	15,048	15,146	15.10±0.14
Ca	13,68	13,318	13,514	14,04	13,975	13.70±0.30
V	0,325	0,302	0,311	0,413	0,478	0.37±0.08
Cr	1,023	1,078	1,102	1,022	1,013	1.05±0.04
Mn	3,218	3,347	3,291	3,475	3,522	3.37±0.13
Fe	4,816	4,923	4,776	4,641	4,747	4.78±0.10
Co	0,996	1,026	0,902	0,892	0,775	0.92±0.10
Ni	1,023	1,096	1,112	0,998	0,894	1.02±0.09
Cu	2,225	2,177	2,211	2,365	2,431	2.28±0.11
Zn	5,215	5,348	4,898	5,242	4,748	5.09±0.25
As	0,545	0,611	0,584	0,613	0,576	0.59±0.03
Se	4,218	4,111	4,197	4,225	4,116	4.17±0.06
Rb	0,248	0,315	0,321	0,318	0,401	0.32±0.05
Nb	1,113	1,186	1,226	1,229	1,309	1.21±0.07
Mo	1,518	1,668	1,725	1,678	1,721	1.66±0.08
Cd	0,029	0,016	0,021	0,018	0,009	0.02±0.01
In	0,003	0,001	0,004	0,002	0,001	0.00±0.00
Sn	0	0	0	0	0,002	0.00±0.00
Sb	0,004	0,005	0,002	0,007	0,005	0.00±0.00
I	4,056	4,159	4,078	3,937	4,022	4.05±0.08
Ba	0,018	0,031	0,027	0,013	0,024	0.02±0.01
Hg	0,015	0,005	0,008	0,006	0,004	0.01±0.01
Tl	0	0	0,002	0,004	0,002	0.00±0.00
Pb	0,027	0,018	0	0,007	0,005	0.01±0.01

Tablo 4. 45-60 yaşları arasındaki sigara kullanan fakat akciğer kanseri olmayan kontrol grubu bireylere ait iz element değerleri (n: 5)

Elementler	1. Kontrol	2. Kontrol	3. Kontrol	4. Kontrol	5. Kontrol	Ortalamalar
Na	16,548	15,923	15,253	16,205	14,789	15.74±0.71
Mg	14,765	14,826	14,976	14,852	15,002	14.88±0.10
Al	0,733	0,832	0,921	0,844	0,766	0.82±0.07
P	1,178	1,214	1,192	1,256	1,318	1.23±0.06
S	0,221	0,198	0,225	0,177	0,204	0.20±0.02
K	15,193	15,658	14,993	15,215	15,875	15.39±0.36
Ca	13,348	13,708	13,278	13,047	14,02	13.48±0.38
V	0,758	0,811	0,798	0,859	0,763	0.80±0.04
Cr	1,218	1,156	1,256	1,196	1,118	1.19±0.05
Mn	3,356	3,215	3,307	3,421	3,274	3.31±0.08
Fe	3,856	3,641	3,442	3,584	3,551	3.61±0.15
Co	1,794	1,824	1,826	1,752	1,903	1.82±0.06
Ni	1,236	1,318	1,259	1,345	1,187	1.27±0.06
Cu	2,176	2,226	3,725	2,957	3,016	2.82±0.64
Zn	4,626	4,518	4,325	4,458	4,257	4.44±0.15
As	0,312	0,378	0,299	0,219	0,329	0.31±0.06
Se	3,869	3,548	3,656	3,741	3,425	3.65±0.17
Rb	0,214	0,291	0,254	0,285	0,274	0.26±0.03
Nb	1,017	1,077	1,055	1,116	1,128	1.08±0.05
Mo	1,128	1,214	1,177	1,244	1,196	1.19±0.04
Cd	1,745	1,854	1,788	1,687	1,904	1.80±0.09
In	0	0,012	0,006	0,004	0	0.00±0.00
Sn	0	0,004	0,009	0,005	0	0.00±0.00
Sb	1,886	1,913	1,864	1,756	1,925	1.87±0.07
I	4,448	4,306	4,421	4,385	4,336	4.38±0.06
Ba	1,976	1,821	1,917	1,748	1,848	1.86±0.09
Hg	0,973	0,763	0,856	0,772	0,825	0.84±0.08
Tl	0	0,004	0,008	0,016	0,004	0.00±0.00
Pb	1,426	1,747	1,914	1,854	1,763	1.74±0.19

Tablo 5. Kontrol grubu bireylere ait iz element değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Elementler	1. Kontrol	2. Kontrol	3. Kontrol
Na	19.87±0.48 ^a	19.23±0.44 ^a	15.74±0.71 ^b
Mg	19.80±0.63 ^a	18.53±0.39 ^b	14.88±0.10 ^c
Al	0.34±0.04 ^c	0.54±0.03 ^b	0.82±0.07 ^a
P	1.99±0.02 ^a	1.86±0.05 ^b	1.23±0.06 ^c
S	0.02±0.01 ^c	0.08±0.01 ^b	0.20±0.02 ^a
K	16.56±0.44 ^a	15.10±0.14 ^b	15.39±0.36 ^b
Ca	14.83±0.19 ^a	13.70±0.30 ^b	13.48±0.38 ^b
V	0.18±0.01 ^c	0.37±0.08 ^b	0.80±0.04 ^a
Cr	0.92±0.05 ^c	1.05±0.04 ^b	1.19±0.05 ^a
Mn	2.55±0.20 ^b	3.37±0.13 ^a	3.31±0.08 ^a
Fe	3.29±0.08 ^c	4.78±0.10 ^a	3.61±0.15 ^b
Co	0.93±0.08 ^b	0.92±0.10 ^b	1.82±0.06 ^a
Ni	0.90±0.07 ^c	1.02±0.09 ^b	1.27±0.06 ^a
Cu	1.91±0.02 ^b	2.28±0.11 ^b	2.82±0.64 ^a
Zn	4.06±0.05 ^c	5.09±0.25 ^a	4.44±0.15 ^b
As	0.24±0.03 ^c	0.59±0.03 ^a	0.31±0.06 ^b
Se	4.96±0.08 ^a	4.17±0.06 ^b	3.65±0.17 ^c
Rb	0.13±0.01 ^c	0.32±0.05 ^a	0.26±0.03 ^b
Nb	0.94±0.04 ^c	1.21±0.07 ^a	1.08±0.05 ^b
Mo	1.03±0.03 ^c	1.66±0.08 ^a	1.19±0.04 ^b
Cd	0.04±0.04 ^b	0.02±0.01 ^b	1.80±0.09 ^a
In	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a
Sn	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a
Sb	0.01±0.01 ^b	0.00±0.00 ^b	1.87±0.07 ^a
I	4.46±0.22 ^a	4.05±0.08 ^b	4.38±0.06 ^a
Ba	0.03±0.01 ^b	0.02±0.01 ^b	1.86±0.09 ^a
Hg	0.00±0.00 ^b	0.01±0.01 ^b	0.84±0.08 ^a
Tl	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a	0.00±0.00 ^a
Pb	0.00±0.00 ^b	0.01±0.01 ^b	1.74±0.19 ^a

*Değerler ortalama ve (±) standart hata şeklinde gösterildi (n=15). Aynı satır içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Tablo 6. Yirmi hastaya ait iz element düzeylerinin radyoterapi süresince değişimi ve istatistiksel analizi

Elementler	R.Ö	I. Hafta	II. Hafta	III. Hafta	IV. Hafta	V. Hafta
Na	14.76±1.84 ^a	13.93±2.12 ^{ab}	12.99±2.38 ^{bc}	12.14±2.56 ^{cd}	11.56±2.53 ^{cd}	11.09±2.76 ^d
Mg	15.26±1.75 ^a	14.39±2.04 ^{ab}	13.66±2.22 ^{bc}	12.99±2.54 ^{bcd}	12.26±2.76 ^{cd}	11.67±2.92 ^d
Al	0.66±0.20 ^d	0.75±0.21 ^{cd}	0.82±0.24 ^{bc}	0.91±0.22 ^{ab}	0.96±0.24 ^{ab}	1.02±0.27 ^a
P	1.92±0.05 ^a	1.92±0.05 ^a	1.93±0.05 ^a	1.92±0.06 ^a	1.96±0.18 ^a	1.96±0.25 ^a
S	0.12±0.13 ^c	0.16±0.16 ^{bc}	0.20±0.16 ^{abc}	0.23±0.17 ^{abc}	0.27±0.20 ^{ab}	0.31±0.23 ^a
K	18.98±1.65 ^d	20.74±2.07 ^d	23.24±2.83 ^c	25.21±3.38 ^b	26.69±3.82 ^{ab}	28.03±4.18 ^a
Ca	11.58±1.06 ^a	10.81±1.14 ^b	10.16±1.15 ^{bc}	9.63±1.09 ^{cd}	9.067±1.21 ^{de}	8.56±1.36 ^e
V	1.07±0.62 ^a	1.18±0.63 ^a	1.29±0.65 ^a	1.37±0.67 ^a	1.43±0.69 ^a	1.55±0.75 ^a
Cr	0.78±0.11 ^a	0.66±0.13 ^b	0.58±0.14 ^{bc}	0.53±0.14 ^{cd}	0.47±0.15 ^{de}	0.42±0.15 ^e
Mn	3.00±0.78 ^a	3.04±0.78 ^a	3.11±0.78 ^a	3.19±0.83 ^a	3.23±0.84 ^a	3.30±0.87 ^a
Fe	3.94±0.45 ^d	4.09±0.44 ^{cd}	4.27±0.50 ^{bcd}	4.42±0.51 ^{abc}	4.51±0.57 ^{ab}	4.64±0.59 ^a
Co	1.71±0.43 ^a	1.73±0.43 ^a	1.73±0.46 ^a	1.78±0.48 ^a	1.84±0.52 ^a	1.89±0.61 ^a
Ni	0.79±0.09 ^a	0.72±0.09 ^a	0.64±0.13 ^b	0.58±0.15 ^{bc}	0.52±0.16 ^{cd}	0.47±0.16 ^d
Cu	2.47±0.52 ^d	2.63±0.54 ^{cd}	2.79±0.49 ^{bcd}	2.95±0.48 ^{abc}	3.05±0.49 ^{ab}	3.14±0.47 ^a
Zn	3.98±0.48 ^{bc}	4.40±0.51 ^a	4.19±0.58 ^{ab}	3.87±0.58 ^{bcd}	3.71±0.60 ^{cd}	3.58±0.58 ^d
As	0.36±0.12 ^c	0.41±0.15 ^{bc}	0.47±0.20 ^{abc}	0.52±0.25 ^{ab}	0.56±0.28 ^{ab}	0.60±0.32 ^a
Se	3.81±0.68 ^a	3.52±0.65 ^{ab}	3.31±0.71 ^{bc}	3.10±0.73 ^{bcd}	2.98±0.77 ^{cd}	2.78±0.73 ^d
Rb	0.10±0.01 ^a	0.13±0.20 ^a	0.15±0.27 ^a	0.14±0.27 ^a	0.12±0.25 ^a	0.11±0.24 ^a
Nb	0.98±0.07 ^a	0.98±0.06 ^a	0.97±0.06 ^a	0.97±0.07 ^a	0.99±0.05 ^a	0.98±0.06 ^a
Mo	0.90±0.12 ^a	0.83±0.18 ^a	0.75±0.20 ^a	0.68±0.20 ^a	1.04±1.86 ^a	0.97±1.85 ^a
Cd	2.37±0.81 ^a	2.39±0.84 ^a	2.39±0.83 ^a	2.39±0.83 ^a	2.39±0.86 ^a	2.39±0.86 ^a
In	0.01±0.01 ^a	0.01±0.01 ^a	0.01±0.01 ^a	0.01±0.01 ^a	0.01±0.01 ^a	0.01±0.01 ^a
Sn	0.01±0.02 ^a	0.01±0.02 ^a	0.01±0.02 ^a	0.01±0.02 ^a	0.01±0.02 ^a	0.01±0.02 ^a
Sb	1.64±0.45 ^a	1.66±0.47 ^a	1.65±0.48 ^a	1.69±0.53 ^a	1.67±0.53 ^a	1.69±0.55 ^a
I	4.15±0.43 ^a	4.11±0.42 ^a	4.12±0.44 ^a	4.13±0.44 ^a	4.14±0.42 ^a	4.14±0.44 ^a
Ba	1.56±0.57 ^a	1.59±0.57 ^a	1.59±0.58 ^a	1.59±0.58 ^a	1.60±0.62 ^a	1.59±0.57 ^a
Hg	1.58±0.70 ^a	1.61±0.68 ^a	1.63±0.67 ^a	1.57±0.72 ^a	1.48±0.73 ^a	1.60±0.67 ^a
Tl	0.06±0.19 ^a	0.05±0.19 ^a	0.10±0.28 ^a	0.05±0.19 ^a	0.05±0.19 ^a	0.05±0.19 ^a
Pb	1.42±0.88 ^a	1.54±0.83 ^a	1.48±0.89 ^a	1.43±0.89 ^a	1.45±0.88 ^a	1.42±0.87 ^a

*Değerler ortalama ve (±) standart hata şeklinde gösterildi (n=20). Aynı satır içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Tartışma

Son 10 yıldır Tıp, Biyoloji ve Çevre Bilimi gibi farklı alanlarda iz elementlerin önemi ile ilgili çalışmalarda bir artış gözlenmiştir. Bu artış beraberinde farklı analitik metotların geliştirilmesini de sağlamıştır. Örneğin Uda ve arkadaşları böbrek, testis ve üriner kanserli dokulardaki iz element düzeylerini araştırmak için tanecik oluşturan X-ışını yayılımı (PIXE) tekniğini, Kalmogorov ve arkadaşları ise kanserli dokulardaki iz element yoğunluğunu saptamak için sinkrotron radyasyon X-ışını floresan analizi ve enerji yayan X-ışını floresan (EDXRF) tekniklerini kullanmışlardır. Yine Johansson ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların tümörlü dokuları ve kan hücreleri içindeki iz elementleri analiz etmek, Kubala Kukus ve arkadaşları kötü ve iyi huylu akciğer dokularındaki iz elementleri analiz etmek, Mc Gahan ve arkadaşları kan plazmasındaki bakır konsantrasyonunu belirlemek, Al-Kofahi ve arkadaşları ise böbrek taşlarını analiz etmek için PIXE ve Rutherford geri yayılım spektrofotometri tekniğini kullanmışlardır (10). Bu çalışmada ise, her elementi karakteristik X-ışını spektrumlarına göre tanıyarak, onların numune içindeki oranlarını yüzde olarak belirleyen EDS tekniğini kullanarak plazmadaki iz element düzeylerini belirlenmiştir. Bu teknik diğer tekniklere göre gerek örnek hazırlama kolaylığı, gerekse de periyodik çizelgedeki istenilen elementin kısa bir sürede ve ucuz bir maliyetle belirlenmesini sağlaması açısından oldukça avantajlıdır.

Bu çalışmada incelenen akciğer kanserli hastaların kan plazmalarındaki iz element miktarlarına radyasyonun etkilerini belirleyebilmek amacıyla, önce kontrol gruplarına ait bireylerin kan plazmalarında ölçümler gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Tablo 2-5'de verilmiştir. Tablolardaki sonuçlardan da görüldüğü gibi birinci kontrol grubundan üçüncü kontrol grubuna doğru gidildikçe sodyum (Na), magnezyum (Mg) ve selenyum (Se) gibi hücrenin temel fonksiyonlarında görev alan elementlerin miktarları azalırken, krom (Cr), bakır (Cu) ve vanadyum (V) gibi toksik elementlerin miktarları ise artmıştır. Ayrıca birinci ve ikinci kontrol grubuna ait bireylerin kan plazmalarında oldukça düşük miktarlarda kadmiyum (Cd), kobalt (Co), antimon (Sb), baryum (Ba), cıva (Hg) ve kurşun (Pb) ölçülürken, sigara kullanan üçüncü kontrol grubuna ait bireylerin kan plazmalarında ise bu elementlerin oldukça arttığı belirlenmiştir. Sonuçta birinci kontrol grubundan üçüncü kontrol grubuna doğru gidildikçe temel elementlerin miktarlarının azalırken, toksik iz elementlerin miktarlarının ise artmasının çoğunlukta sigara ile kısmen ise yaşla ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Zira sigara kullanmayan birinci ve ikinci gruptaki bireyler arasında element konsantrasyonlarının çok az farklılık gösterdiği ve sigaranın içeriğinde bulunan kimyasalların miktarlarının ise her iki grupta da yok denecek kadar az olduğu tespit edilmiştir. Bu iki grup arasındaki element miktarındaki farkın sadece yaşla ilgili olabileceği düşünülmüştür. Sigara kullanan üçüncü kontrol grubundaki bireylerde ise, bir ve ikinci kontrol grubundaki bireylere göre gerek temel ve yararlı iz elementlerin miktarlarının azaldığı, gerekse de sigarada bulunan

kimyasal maddelerin yoğunluğunun arttığı tespit edilmiştir. Bu da bize, birinci ve ikinci kontrol grubuna göre gözlenen bu farklılığın sigaradan kaynaklandığını düşündürmüştür.

Akciğer kanserli 20 hastanın kan plazmasıyla yapılan ölçümler sonucunda ise, radyoterapi öncesinde tüm hastaların iz element değerlerinin birinci ve ikinci kontrol grubundakilere göre oldukça farklılık gösterdiği, ölçüm sonuçlarının daha çok üçüncü kontrol grubundakilere benzediği tespit edilmiştir. Bu hastalarda sodyum (Na), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), krom (Cr), nikel (Ni), çinko (Zn), selenyum (Se), rubidyum (Rb) ve molibden (Mo) elementlerinin miktarları her üç kontrol grubuna göre de azalırken, alüminyum (Al), sülfür (S), vanadyum (V), demir (Fe), bakır (Cu), arsenik (As), potasyum (K), mangan (Mn), kobalt (Co), kadmiyum (Cd), antimon (Sb), baryum (Ba), cıva (Hg) ve kurşun (Pb) miktarları artmış, fosfor (P), niyobyum (Nb), indiyum (In), tin (Sn), iyot (I), talyum (Tl) miktarları ise hemen hemen aynı kalmıştır.

Bu elementlerden toksik iz elementler olarak kabul edilen kadmiyum (Cd), kobalt (Co), antimon (Sb), baryum (Ba), cıva (Hg) ve kurşun (Pb) miktarlarının sadece radyoterapi öncesindeki ölçümlerde arttığı, bundan sonraki ölçümlerde ise radyoterapi öncesindeki seviyede kaldığı tespit edilmiştir. Birinci ve ikinci kontrol grubuna göre bu elementlerin değerlerindeki artışın sebebinin sigara olabileceği düşünülmüştür. Zira sigara kullanan üçüncü kontrol grubundaki bireylerin kan plazmalarında da bu elementlerin yüksek miktarlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Yousufzai ve arkadaşları ve Harder tarafından yapılan çalışmalarla da bu elementlerin tütün içinde bol miktarda buldukları gösterilmiştir (11).

Tüm hastalarda sodyum (Na), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), krom (Cr), nikel (Ni), çinko (Zn), selenyum (Se), rubidyum (Rb), molibden (Mo) elementlerinin miktarlarının ise radyoterapi öncesinden beşinci haftanın sonuna kadarki tüm ölçümlerde azaldığı belirlenmiştir. Vücudun makro elementleri olan ve vücuttaki pek çok yapım olayında görev alan Na, Mg ve Ca elementlerinin azalışı, radyasyonun hücrede sebep olduğu hasara ve bunun sonucunda da bu hasarın tamiri için hücrenin bu elementleri kullanmasına bağlanmıştır. Sodyumun (Na) azalışındaki bir diğer etken olarak ise hücre zarında yer alan Na-K pompasının zarar görmüş olabileceği düşünülmüştür. Lumry, Brotheus, Cleary ve arkadaşları, Kassak ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalar ile radyasyonun hücre zarında yer alan Na-K pompasına zarar verdiğini ve üç boyutlu yapısında değişikliğe sebep olduğunu, bunun sonucunda da hücrenin sodyum ve potasyuma karşı geçirgenliğinin değiştiğini bildirmişlerdir (12,13). Bu pompa üç molekül sodyum (Na) elementini dış ortama iki molekül potasyum (K) elementini ise hücre içerisine vermektedir. Yapılan çalışmalarla, bu pompanın bozulması halinde sodyumun hücre dışına potasyumun ise hücre içine alınımının azaldığı, sonuçta da plazmada bol miktarda potasyumun biriktiği belirlenmiştir (14). Bizim analiz sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi, plazma örneklerinde sodyum değerleri azalırken, potasyum değerleri ise artmıştır.

Rubidyum (Rb) ve molibden (Mo) değerlerindeki azalmanın potasyum (K) ve bakır (Cu) ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Onat (14) tarafından potasyum miktarının yüksek olduğu durumlarda rubidyum miktarının düştüğü, rubidyumun potasyumun yerine geğmesi halinde ise hücre için son derece toksik bir durumun olduğu, yine hücre plazmasında bakır miktarının artmasının molibdenin alımını ve emilimini olumsuz yönde etkileyerek miktarını azalttığı bildirilmiştir. Hastalarımıza ait analiz sonuçlarımızdan da göröldüğü gibi bütün hastalarda bakır ve potasyum değerleri artarken molibden ve rubidyum değerleri ise düşmüştür.

Nikel (Ni) ve krom (Cr) miktarlarındaki azalma ise, bu elementlerin radikal oluşturma eğilimlerine bağlanmıştır. Halliwell (15), Oka (16) ve Onat (14) tarafından nikel (Ni), krom (Cr), bakır (Cu) ve demir (Fe) gibi elementlerin, hidrojen peroksitten hidroksil radikallerinin oluşumu sırasında elektron vericisi olarak görev yaptıkları, bu elementlerin hidrojen peroksit ile (H₂O₂) tepkimeye girerek hidroksil radikalleri oluşturdukları, bu nedenle de plazmadaki miktarlarının azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da, uygulanan radyasyonun dozu arttıķça Ni ve Cr miktarlarının azaldığına işaret etmektedir.

Çinko (Zn) miktarlarındaki düşme ise, bir önceki bulgumuz olan alkalın fosfataz sonuçlarına paralellik göstermektedir. Serum alkalın fosfataz değerlerinin çinko miktarı hakkında bilgi veren en önemli kaynak olduğu, serum alkalın fosfataz düzeyindeki bir azalmanın çinko yetersizliğine işaret ettiği bilinmektedir (17–19). Bu çalışmadaki alkalın fosfataz değerlerine uygun olarak çinko miktarları radyasyon terapisini süresince düşmüştür.

Literatürlerde radyasyonun etkisiyle selenyum miktarının azaldığına dair doğrudan bir bilgiye rastlanılmasa da, Levander (18) ve Willett (20) tarafından yapılan çalışmalarla selenyum eksikliğin tümör oluşumunu tetiklediğini ve alyuvarlarda bulunan glutatyon oksidaz enzimindeki bir hasar yada eksikliğin selenyum yetersizliğine yol açtığını ortaya konulmuştur. Ayrıca çalışmalar selenyumun hücreyi kansere ve serbest radikallerin oluşumuna karşı koruduğunu, eksikliğinde kanser oluşum riskinin ve serbest radikallerin arttığını göstermiştir (18,19). Hastalarımızdaki bu selenyum miktarındaki azalmanın, radyasyonun etkisiyle eritrositlerdeki glutatyon oksidaz enziminde meydana gelebilecek bir hasardan kaynaklanabileceği gibi, radyasyonun etkisiyle oluşan serbest radikallerden de ileri gelmiş olabileceğini düşünörmektedir.

Alüminyum (Al), sülfür (S), vanadyum (V), demir (Fe), bakır (Cu), arsenik (As) ve potasyum (K) elementlerinin miktarlarının ise radyoterapi öncesinden beşinci haftanın sonuna kadarki bütün ölçümlerde kontrol gruplarına göre arttığı gözlenmiştir. Bu elementlerden Al, Fe, Cu ağır metaller olarak bilinirler. Bu elementler vücutta denge halinde bulundukları zaman birçok biyolojik faaliyette rol alırlar. Fakat artmaları durumunda ise vücut için birçok olumsuzluğa sebep olmaktadır (14–22).

Demir (Fe) miktarındaki artışın hemoglobin proteinindeki hasar ile ilgili olabileceği düşünölmüştür. Zira Fujii (23) ve Majewski (24) tarafından yapılan çalışmalar radyasyonun proteinlere, yapılarında bulunan merkezi atomlara ve peptit bağlarına zarar verdiğini göstermiştir. Francis (25) tarafından yapılan çalışmayla ise, radyasyonun alyuvar hücrelerindeki hemoglobin molekülleriyle etkileşime girerek zarar verdiği, sonuçta da plazmaya bol miktarda hemoglobin geğişi olduğu bildirilmiştir. Literatürlerde ayrıca demir miktarının birçok malign (kötü huylu) hastalıkta da arttığı belirtilmiştir (14–22). Bu çalışmanın sonuçlarından da, uygulanan radyasyonun dozu arttıķça plazmadaki demir miktarının da arttığı görölebilmektedir.

Yapılan pek çok çalışma vanadyumun (V) akciğer kanserine sebep olduğunu ve ayrıca radyasyonun etkisini daha da arttırdığını ortaya koymuştur (14–22). Yirmi hastaya ait analiz sonuçlarından da göröldüğü gibi, uygulanan radyasyon dozu arttıķça vanadyum miktarı da artmaktadır.

Bakır (Cu) miktarındaki artışın ise albümin kaynaklı olduğu düşünölmektedir. Zira Onat (14) bakırın plazmada bulunan albümin proteinine bağlanarak karaciğere taşındığı ve burada depo edildiği bildirmiştir. Radyasyonun etkisiyle albüminde meydana gelebilecek bir hasarın bakırın taşınımını azaltacağı dolayısıyla da plazmada birikimine sebep olacağı düşünölmüştür. Analiz sonuçlarından radyasyon dozu arttıķça bakır miktarının da arttığı görölmekle birlikte, hastalara ait biyokimya raporlarından ise radyasyon dozundaki artışla birlikte albümin miktarının da genellikle azaldığı görölebilmektedir. Örneğin 7 nolu hastada radyoterapi öncesinde albümin değeri 4.6 g/dl olarak ölçölürken, beş haftalık radyoterapi sırasında ise bu değerin 4.4, 4.2, 3.6, 4.0, 3.4 ve 3.2 g/dl şeklinde değiştiği görölmüştür. Yine 16 nolu hastada radyoterapi öncesinde 4.1 g/dl olarak ölçölen albümin değerinin radyoterapi süresince 4.0, 3.8, 3.8, 3.5, 3.3 g/dl şeklinde değiştiği gözlenmiştir.

İnsanlar için ultra iz elementler olan sülfür (S) ve arseniğin (As) radyasyonun etkisiyle artışı ile ilgili literatürlerde her hangi bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Diğer araştışıcılar tarafından da bu çalışma sonuçlarına paralellik gösteren bazı bulgular mevcuttur. Örneğin Ekinciler (10) tarafından yapılan bir çalışmada, dört şizofreni hastası ile dört lösemi ve akciğer kanserli hastadan alınan kan ve doku örnekleri EDXRF metodu ile analiz edilmiş ve incelenen kan ve dokular içinde yüksek düzeyde rubidyum, potasyum, klor, molibden ve demir elementlerine rastlanılmıştır.

Gırtlak kanseri olan 78 hastanın kan serumlarında, kemoterapi öncesi ve sonrasındaki nikel, arsenik ve bakır düzeyleri belirlenmiştir. Sonuçta, tedavi öncesinde hastaların serumlarında yüksek düzeyde nikel, arsenik ve bakır bulunduğu saptanmıştır (26).

Akciğer kanserli 281 hastayla yapılan bir çalışmada ise, çeşitli iz elementlerin yoğunluğu araştırılmıştır. Sonuçta, tümör safhasındaki hücrelerde nikel

konsantrasyonunun diğer elementlere oranla önemli derecede arttığı görülmüştür (27). Benzer bir çalışma Pakistan populasyonundaki farklı kanser tiplerine sahip hastalarda yapılmış, sonuçta nikel konsantrasyonunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (28). Non-hodgkin lenfomalı (NHL) hastalarda yapılan çalışmada ise nikel konsantrasyonunun, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine yükseldiği bulunmuştur (29).

Başka bir çalışmada ise, akciğer kanseri olan 4 hasta ile akciğer kanseri olmayan fakat ölen 21 kişinin dokularındaki nikel, bakır ve çinko konsantrasyonları analiz edilmiş, sonuçta bu elementlerin konsantrasyonlarının normal ve tümürlü örneklerin her ikisinde de aynı olduğu tespit edilmiştir. Meme kanserli 15 ve Akciğer kanserli 14 hasta ile yapılan aynı çalışmada ise, normal dokular ile karşılaştırıldığında, kanserli akciğer dokularında nikelin azaldığı, meme kanserli dokularda ise arttığı görülmüştür (30).

Diğer bir çalışmada ise, sağlıklı 25, genel sağlık problemlerinden en az birine sahip 94 ve alerji rahatsızlığı bulunan 106 bireyin serumlarındaki selenyum düzeyleri ile trombosit glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi ölçülmüştür. Sonuçta selenyum miktarı ile glutatyon peroksidaz aktivitesi arasında önemli bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Buna göre, sağlıklı bireylerin %25'i ve medikal hastalıklara sahip olanların ise %50'sinde glutatyon peroksidaz sentezi için gerekli olan serum selenyum düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (31).

Mumtaz ve arkadaşları (32) tarafından yapılan çalışmada ise, Karachi halkının kanlarındaki bakır, çinko, krom, demir, kurşun ve kadmiyum seviyeleri araştırılmıştır. Sağlıklı bireyler yaş gurupları esas alınarak Grup A (18-35 yaş) ve Grup B (36-60 yaş) şeklinde ikiye ayrılmış, elementlerinin miktar tayinleri ise Perkin Emler 5000 Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçta Grup A ve grup B'ye ait bireylerin tümünde kan içerisindeki krom, demir, çinko ve bakır düzeylerinin normale göre oldukça farklılık gösterdiği, kurşun ve kadmiyum bakımından ise önemli bir farkın olmadığı bulunmuştur. Grup A ve grup B bireyleri arasında kurşun konsantrasyonu bakımından önemli bir fark gözlenmemesine rağmen, yinede grup B üyelerinde kurşun düzeyi biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni Grup B'deki bireylerin yaşça daha büyük olmaları ve bu nedenle de daha fazla çevresel kurşuna maruz kalmalarına bağlanmıştır. Grup A ve grup B bireyleri arasında kadmiyum bakımından da farklılıklar tespit edilmiştir. Grup B bireylerindeki yüksek kadmiyum seviyelerinin başlıca nedeni, yaşla birlikte sigara içme alışkanlığının artması olarak gösterilmiştir. Grup B bireylerindeki düşük bakır düzeyi ise, yaşla birlikte bakır içeren proteinlerin bakır tutma kapasitelerini kaybetmeleri ve ortamda çinkonun bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çinkonun, mukozal hücrelerdeki bakır bağlayıcı bir ajanın sentezini artırarak bakırın alınımını bloke ettiği düşünülmüştür. Ayrıca gençleri içeren grup

(grup A) yaşlıları içeren grup ile (grup B) kıyaslandığında daha yüksek düzeyde demir içerdiği de görülmüştür. Bunun nedeni ise, yaşlılarda demir transferi ve depolanmasından sorumlu olan proteinlerin demir tutma kapasitelerini kaybetmelerine ve yetersiz beslenmelerine bağlanmıştır. Çünkü yaşlı insanlar farklı sağlık problemlerinden dolayı besin alımını sınırladıklarından yeterince demir alamadıkları düşünülmüştür. Beslenmenin diğer bir önemli etkisinin ise krom üzerine olduğu görülmüştür. Yaşlılarda şeker hastalığının oranı gençlere göre daha fazla olduğundan, krom düzeylerinin yaşlılarda gençlere göre daha düşük olduğu yargısına varılmıştır.

Ayrıca, çeşitli kanser türlerinde radyoterapinin iz elementler üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalarda gerçekleştirilmiştir. Örneğin Mali ve arkadaşları (33) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-7 hafta süreyle 40-70 Gy radyasyona maruz kalan çeşitli tümör tiplerine sahip 140 kanser hastası ve 50 sağlıklı bireyde, serum bakır seviyelerindeki değişim araştırılmıştır. Sonuçta ortalama bakır seviyelerinin kanser hastalarında kontrol grubundaki bireylere göre yüksek olduğu, fakat radyoterapi uygulamasından sonra azaldığı, bu azalışa rağmen yinede kontrol grubu bireylere göre hala yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dubova ve arkadaşları (34) tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada, lokal ileri akciğer kanseri, baş-boyun ve serviks karsinomlu olgularda radyoterapi öncesi ve sonrasında selenyum düzeyleri araştırılarak, selenyum seviyesi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçta radyoterapi öncesinde ortalama selenyum düzeyleri 102.2 yani kontrol grubundaki değerlerin oldukça altında bulunmuştur. Radyoterapi sonrasında bazı bireylerde selenyum düzeyinin düştüğü, bazı bireylerde ise yükseldiği tespit edilmiştir. Radyoterapi sonrasında selenyum seviyesindeki düşmenin tedaviye yanıtın azalması, yükselmenin ise tedaviye yanıtın artması şeklinde yorumlanmıştır. Antila ve arkadaşları (35) yılında gerçekleştirilen çalışmada ise, meme kanserli hastaların lökosit çinko ve serum iz element düzeyleri üzerine radyoterapinin etkileri araştırılmıştır. Sonuçta lökosit çinko seviyelerinin radyoterapi sonrasında arttığı, serum iz element düzeylerindeki değişimin ise istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; radyasyonun hücreye verdiği yapısal ve morfolojik zararın yanı sıra, iz element dengemiz üzerine de olumsuz etkiler yaptığı açıktır. Bu nedenle radyasyon tedavisi şükilde uygulanırken, radyasyonun bu etkisini en aza indirebilmek amacıyla, tedavi öncesi ve sonrasında hastaların gerekli iz ve makro elementler yönünden takviye edilmesi oldukça faydalı olabilecektir. Bu takviye hastanın diyetine iz ve makro elementler yönünden uygun besinlerin eklenmesiyle veya risk faktörü görülen besinlerin azaltılmasıyla yapılabileceği gibi, dışarıdan hazır olarak satılan tamamlayıcılar (vitamin, mineraller) ile de sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Copius-Peereboom JW. General aspects of trace elements and health. *The Science of the Total Environment*. 1985; 42: 1–27.
2. Kargin F, Seyrek K, Bildik A, Aypak S. Determination of levels of zinc, copper, calcium, phosphorus and magnesium of chios ewes in the Aydın Region. *Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences*. 2004; 28: 609–612.
3. Alexander S. Minerals and human health, The rationale for optimal and balanced trace element levels. *Life Sciences*. 1995; 1–3.
4. Delhez H, Prins HW, Prinsen L, Van Den Hamer CJ. Autoradiographic demonstration of the copper-accumulating tissues in mice with a defect homologous to Menkes' Kinky hair disease. *Pathol. Res. Pract*. 1983; 178: 48–50.
5. Reusser ME, Mc Carron DA. Micronutrient effects on blood pressure regulation. *Nutrient Review*. 1994; 52: 367–375.
6. Buxaderas SC, Rovira FR. Whole blood and serum copper levels in relation to sex and age. *Rev Esp De Fisiol*. 1986; 42: 213–218.
7. Chawla LS, Verma PN, Puri VK. Study of trace elements Zn, Fe, Cu, Mg in normal healthy population. *J. Assoc. Phys. India*. 1982; 3: 41–47.
8. Braithwaite R. Clinical applications of trace element analysis. Regional Laboratory for Toxicology and SAS Trace Element Service, City Hospital, Birmingham, 2004.
9. Feinendegen LE, Kasperek K. Medieval aspects of trace element research. In: Bratter P, Schramel P (Editors). *Trace element analytical chemistry in Medicine and Biology*. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 1980: p. 1–36.
10. Ekinci R, Ekinci N. An alternative method for the determination of element concentrations in Schizophrenic, Lung cancer and Leukemia patients Bloods. *Spectroscopy and Radiative Transfer*. 2004; 86: 379–385.
11. Yousofzai AHK, Khalid Q, Sultana I. Human exposure to pollutants. *Pak. J. Sci. Ind. Res*. 1994; 37: 241–244.
12. Cleary SF. Cellular effect of radiofrequency electromagnetic fields. In: Gandhi OP (Editor). *Biological effects and medical applications of electromagnetic energy*. New Jersey: Prentice Hall, 1990: p. 339–356.
13. Kassak P, Sikurova L, Kvasnicka P, Bryszewska M. The response of Na/K-ATPase of human erythrocytes to green laser light treatment. *Physiological Research*. 2006; 55: 189–194.
14. Onat T. İnsan Biyokimyası. 2. Baskı, Ankara: Palme yayıncılık, 2002: 173–178.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984; 219: 1–14.
16. Oka JM, Simic DV, Simic TP. Free radicals in cardiovascular diseases. *Medicine and Biology*. 1999; 6 (1): 11–22.
17. Driessen C, Hir K. Divergent effects on zinc on different bacterial pathogenic agents. *J. Infect. Dis*. 1995; 171: 486–489.
18. Levander OA. Scientific rationale for the 1989 recommended dietary allowance for selenium. *Journal of the American Dietetic Association*. 1991; 1572–1576.
19. The essential trace elements. erişim: <http://www.webelements.com> (erişim tarihi: 15.02.2008).
20. Willett WC, Polk BF, Morris JS, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B, Taylor JO, Schneider K, Hames CG. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet*. 1983; 2 (8342): 130–134.
21. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Facchini A, Mariani E, Savarino L, Sassi S, Cucinotta D, Lenaz G. Effect of micronutrients status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged >90y. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000; 71: 590–598.
22. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann. Clin. Biochem*. 1996; 33: 486–510.
23. Fujii N. Project research on the effect of neutron, gamma-ray and UV irradiation on protein. *Kyoto University*. 2002; 14: 1–14.
24. Majewski AJ. Protein optimal properties. Doctoral Dissertation, Stevens Institute of Technology, 2001.
25. Francis T, Koter M, Kowalska MA, Leyb M, Waterman M. Radiation studies of erythrocyte membrane-hemoglobin interaction. *International Journal of Radiation Biology*. 1977; 32: 369–375.
26. Rostkowska-Nadoliska B, Pospiech L, Bochnia M. Content of trace elements in the serum of patients with carcinoma of the larynx. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 1999; 46: 321–325.
27. Gehring L, Leonhardt P, Bigl H. Serum trace elements in lung cancer. In: Collery P, Bratter P, Negretti de Bratter V ve ark. (Editors). *Metal ions in Biology and Medicine*. Paris: John Libbey Eurotext. 1998: p. 583–587.
28. Tariq MA, Nisa Q, Fatma A. Concentrations of Cu, Cd, Ni and Pb in a Pakistani population. *Sci. Total. Environ*. 1995; 175: 43–48.
29. Denkhaus E, Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity and carcinogenicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002; 35–56.
30. Kollmeier H, Seeman JW, Rothe G, Muller KM, Wittig P. Increased chromium and nickel content in lung tissue and bronchial carcinoma. *Am. J. Ind. Med*. 1987; 11: 659–669.
31. Pearson DJ, Saurez-Mendez VJ, Day JP, Miller PF. Selenium status in relation to reduced glutathione peroxidase activity in aspirin sensitive asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 1991; 21:203–208.
32. Mumtaz M, Siddique A, Mukhtar N, Mehbood T. Status of trace elements level in blood samples of different age population of Karachi (Pakistan), *Turkish Journal of Medical Sciences*. 1999; 29: 697–700.
33. Mali HR, Siddiqui SA, Garg M, Singh RK, Bhatt MLB. Changes in serum copper levels in patients with malignant diseases undergoing radiotherapy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 1998; 13 (1): 36–40.
34. Dubova S, Özşaran Z, Kamer S, Haydaroğlu A. Radikal radyoterapi uygulanan lokal ileri evre akciğer, baş-boyun ve serviks kanserlerinde serum selenyum düzeyi ve tedaviye yanıt ile ilişkisi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2006; 21(3): 107–114.
35. Antila HMJ, Salo MS, Nantö V, Nikkanen V, Kirvela O. The Effect of Postoperative Radiotherapy on Leukocyte Zinc, Serum Trace Elements and Nutritional Status of Breast Cancer Patients. *Acta Oncologica*. 1992; 31 (5): 569–572.