

Prostat kanserinde eser elementlerin rolü

The effect of trace elements in prostate cancer

Dr. İlker Çelen¹, Dr. Feriye Şenol², Dr. Talha Müezzinoğlu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

²Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara

ÖZET

Prostat kanseri; Dünyada görülen en yaygın altıncı kanser olup erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir ve bu derlemede prostat kanseri etyolojisinde eser elementlere maruziyetin ve prostat dokusundaki depolanmalarının klinik sonuçları hakkındaki son literatür verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Prostat kanseri etyolojisinde yaş, etnik köken, aile öyküsü, androjenler ve hormonal faktörler, besinler ve çevresel maruziyet gibi birçok faktör rol almaktadır. Özellikle son zamanlarda çevresel kirlenme ve kanserojen maddelere maruziyet sonucunda insan vücudundaki eser elementlerin prostat kanseri oluşumunda rol aldıkları belirlenmektedir. Eser elementler biyolojik sistemlerde enzim bileşeni ya da hücrelerin içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yaparlar. Bu nedenle çok sayıda elementin yetersiz ya da aşırı alımının çeşitli kanser türlerini de içeren çok sayıda hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Eser elementlere maruziyeti ölçmek için kullanılabilir yöntemlerden bazıları mesleki öykü, mevcut kirlilik ve havadaki ölçümler, kişisel gözlem simgeleridir. Ancak bu yöntemler arasındaki ölçüm farklılıklarından dolayı bu sonuçları birbiriyle karşılaştırmak oldukça zordur.

Biyolojik ve çevresel örneklerde bulunan eser elementleri ölçmek için kullanılan metodların ölçme kabiliyetleri spesmine (kan, idrar, saç, tırnak) ve spesmenlerin analize hazırlanma sırasındaki hazırlanış biçimine bağlıdır. Kanser etyolojisinde kümülatif maruziyet önemlidir. Plazma ve serum ölçümleri kısa süreli maruziyeti, eritrositlerdeki ve ayak tırnaklarındaki ölçüm ise uzun süreli maruziyeti göstermektedir. Bunların dışında günümüzün artan gereksinimlerine yanıt vermek üzere otomatik analiz yöntemleri geliştirilmiş ve kullanıcının çok az katkısı ile çok sayıda ve hızlı veri sağlayan ticari sistemler üretilmiştir. Literatürde son zamanlarda dokudaki eser element miktarlarının ölçümü üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır. Ancak görülmektedir ki kişilerdeki eser element maruziyetlerinin ve dokudaki depolanmalarının birlikte değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, eser elementler, tayin

ABSTRACT

Prostate cancer is the sixth prevailing cancer type seen all over the world. It is also the third most common cancer type among men. The aim of this study is to investigate the effects of exposure to trace elements in prostate cancer etiology and to evaluate the latest data in literature about the clinical consequences of the deposition of trace elements in prostate tissues. There is a variety of factors in prostate cancer etiology including age, ethnogenesis, family history, androgens and hormonal factors, food and environmental exposures. Nowadays it is believed that trace elements take part in the development of prostate cancer as a result of environmental pollution and exposure to carcinogenic materials. Trace elements participate in biological systems as components of enzymes or as catalysts carrying out some chemical reactions in living cells so it is known that excessive or inadequate intakes of many trace elements lead to a variety of diseases including cancer. The methods to measure the extent of exposure to trace elements include vocational history, measurements in existing pollution and air and personal survey signs. However it is difficult to compare these results with each other as result of the measurement differences in these methods.

The capability of the methods used to determine the trace elements in biological and environmental systems depends on the type of the specimen (blood, urine, hair, nail) and the preparation of the specimen for the analysis. Cumulative exposure is very important in cancer etiology. Measurements in serum and plasma indicate short term exposure whereas measurements in toenails and red blood cells indicate long term exposure. Apart from that automatic analysis methods have been developed and commercial systems providing fast and numerous data with very little contribution of the user have been produced to meet the increasing needs. There is a variety of recent studies in literature on the determination of trace elements in tissues. However it is obvious that we need studies evaluating the exposures to trace elements together with their depositions in human tissues.

Key words: prostate cancer, trace elements, determination

Prostat kanseri; Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir (1). Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir. 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30'u, 50 yaşındaki erkeklerin %50'si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1' in altındadır (2).

Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000) (2-4). Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kat daha fazladır (3,5). Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kanserler arasında olası en güçlü risktir (6,7). Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler (3,5,8). İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır (8,9). Prostat kanseri için artmış risk, böcek ilaçlarına maruz kalan çiftçilerde ve petrol endüstrisinde çalışanlarda bildirilmiştir (10). Yüksek elektromanyetik alanlarda çalışan elektrik sağlayıcı işçiler arasında artmış prostat kanser mortalitesi saptanmıştır (11). Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (9).

“...asal gazlar haricindeki 71 element, canlı hücrelerinde düşük miktarlarda bulunmaları nedeniyle eser elementler olarak adlandırılırlar.”

Eser elementler

İnsan vücut ağırlığının %98'ini başlıca altı element oksijen (O), karbon (C), hidrojen (H), azot (N), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve bunlara ek olarak kükürt (S), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl), magnezyum (Mg) ve silisyum (Si) oluşturmaktadır. Fizyolojik fonksiyonları olma olasılığı düşük asal gazlar haricindeki 71 element, canlı hücrelerinde düşük miktarlarda (0.01-100 tmg/kg) bulunmaları nedeniyle eser elementler olarak adlandırılırlar (12).

Eser elementler biyolojik sistemlerde enzim bileşeni ya da hücrelerin içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yaparlar. Bu nedenle çok sayıda elementin yetersiz ya da aşırı alınmasının çeşitli kanser türlerini de içeren çok sayıda hastalığa neden olduğu bilinmektedir (12). Berilyum (Be), krom (Cr), kobalt (Co), nikel (Ni), arsenik (As), kadmiyum (Cd), antimon (Sb), kurşun (Pb), gümüş (Hg) ve platin (Pt) kansere sebep olduğu bilinen başlıca elementler olmakla beraber mangan (Mn), demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) ve stronsyum (Sr) elementlerinin kanser gelişimine etkileri henüz ispatlanamamıştır (13).

Eser elementlerin sınıflandırması

Eser elementleri faydalı ya da zehirli olarak sınıflandırmak uygun değildir. Çünkü zehirlilik derişime bağlıdır ve her element aşırı dozda alındığında zehirli olabilir. Bu nedenle insan vücudundaki 71 element, faydalı olduğu kanıtlanmış olanlar ve faydası henüz bilinmeyen olanlar olarak sınıflandırılabilir. Faydalı eser elementler hayatın devamlılığı için düşük miktarlarda alınması gereken ama yokluğunda organizmada önemli bozukluklara ve ölüme sebebiyet veren elementlerdir. İnsan sağlığı için tüm elementler önemli olmakla beraber, krom, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden ve iyot faydalı eser elementler; mangan, silisyum, nikel, bor, vanadyum, kalay muhtemel faydalı eser elementler; flor, arsenik, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve civa olası toksik elementler olarak bilinmektedir (12).

“...krom, demir, kobalt, bakır, çinko, selenyum, molibden ve iyot faydalı eser elementler; flor, arsenik, kadmiyum, kurşun, alüminyum ve civa olası toksik elementler olarak bilinmektedir”

Eser elementlerin tayini

Eser elementler çevrede doğal olarak bulunur ve insanlar bunlara hava, içme suyu ve yiyecekler gibi değişik kaynaklarla maruz kalır. Dünya Sağlık Örgütü insan sağlığı için önemli olan 19 adet eser element tanımlamıştır. As, Cd, Ni, Se ve Zn bunların içerisinde ayrı bir öneme sahiptir (14).

Eser elementlere maruziyeti ölçmek için kullanılacak yöntemlerden bazıları mesleki öykü, mevcut kirlilik ve havadaki ölçümler, kişisel gözlem simgeleridir. Ancak bu yöntemler arasındaki ölçüm farklılıklarından dolayı bu sonuçları birbiriyle karşılaştırmak oldukça zordur.

Diğer bir ölçüm yöntemi olan kişisel diyet incelemesinde ise kişilerin günlük ve 7 günlük diyet öyküleri diyet sıklık anketi (FFQ) ile sorgulanmaktadır (15). Diyetel ölçüm metodlarının zorlukları ise kişilerin geçmiş diyet öyküsündeki olan yanlışlıklar (16), besinlerin hazırlanış biçimindeki farklılıklara bağlı olarak emilim seviyelerindeki değişim ve besinlerin yetiştirildiği yerlerdeki eser elementlerin farklı oranlarda bulunması (17) gibi oldukça belirgin sebeplerdir.

Biyolojik ve çevresel örneklerde bulunan eser elementleri ölçmek için kullanılan metodların ölçme kabiliyetleri spesmen (kan, idrar, saç, tırnak) ve spesmenlerin analize hazırlanma sırasındaki hazırlanış biçimine bağlıdır. Kansere etyolojisinde kümülatif

Tablo 1. Temel ve ikincil elementlerin toplam vücut ağırlığındaki yüzdeleri (62).

Temel elementler	Yüzde (%)	Minör elementler	Yüzde (%)
O	61	S	0.2
C	23	K	0.2
H	10	Na	1.4
N	2.6	Cl	1.2
Ca	1.4	Mg	0.03
P	1.1	Si	0.03

Tablo 2. İnsan vücudundaki bazı eser elementlerin derişim aralığı (12).

Element	mg kg ⁻¹
Fe, F, Zn	100.0
Rb, Sr, Cu, Pb, Br	10.0
Sn, Sc, Cd, Mn, Ba, Al	1.0
Cs, Co, Cr, Mo, Au, Ni	0.1

maruziyet önemlidir. Plazma ve serum ölçümleri kısa süreli maruziyeti, eritrositlerdeki ölçüm ise uzun süreli maruziyeti göstermektedir (18). Daha uzun süreli olan maruziyeti göstermesinden dolayı ayak tırnağı diğer biyolojik spesmenlere tercih edilmektedir. Ayak tırnaklarının kullanımının geçerlik ve tekrarlanabilirliğini göstermiş olan çok sayıda çalışma mevcut olup Selenyum alımı ile ayak tırnağı ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16,19-21). Agahian 1990 yılında tırnaklarda As seviyelerini ölçme metodunu özetlemiş olup az sayıda çalışma bu metodu uygulamıştır. Garland ayak tırnağı çinko ölçümlerinin uzun dönem çinko maruziyetini gösteren iyi bir belirteç olduğunu belirtmiştir (19). Ancak buna karşıt olarak çinkonun serum ve plazma belirteci olarak kullanılmasının maruziyetin uzun dönem göstergesi olarak zayıf bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Buna gerekçe olarak da serum Zn seviyesinin hemostatik olarak regüle edildiği ve diğer faktörlerin bunun dağılımını etkileyebilmesi gösterilmiştir (22,23).

Bunların dışında günümüzün artan gereksinimlerine yanıt vermek üzere otomatik analiz yöntemleri geliştirilmiş ve kullanıcının çok az katkısı ile çok sayıda ve hızlı veri sağlayan ticari sistemler üretilmiştir. Eser element tayininde kullanılan bu yöntemler; Atomik Absorpsiyon Spektrometri (AAS), Elektrotermal Atomik Absorpsiyon Spektrometri (ETAAS), Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometri (ICPOES), Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometri (ICPMS), Atomik Floresans Spektrometri (AFS), Nötron Aktivasyon Analizi (NAA), X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF)'dir. Belirtilen analitik yöntemlerden uygun olanını belirlemeyi sağlayan iki yaklaşım mevcuttur. Bunlardan ilki kullanıcıya en kolay ve yeterli kalitede sonuç verebilecek olan bir cihaz temin etmektir. Bu yaklaşım bütçe sıkıntısı söz konusu olmadığında ideal bir yaklaşımdır. İkincisi ise istenilen analitik kalitede sonuç veremeyecek olan mevcut cihazları genellikle ön derişirme yöntemleri uygulayarak kullanmaktır. Belirtilen analitik yöntemlerden uygun olanını seçmek amacıyla çeşitli ölçütler mevcuttur. Örnek

hazırlama koşulları, duyarlılık, hız, kullanım kolaylığı ve maliyet bu ölçütler arasındadır. XRF ve NAA yöntemleri ile yapılan analizler sırasında katı örnekler kullanılırken çözelti halindeki örnekler için en uygun yöntemler AAS, ICP-OES ve ICP-MS'dir. Gözlenebilme sınırı (LOD) ile değerlendirilen duyarlılık en önemli ölçütlerden biridir ve her yöntem için farklı LOD değerleri bulunmaktadır (12).

“Eser elementlerin plazma ve serum ölçümleri kısa süreli maruziyeti, eritrositlerdeki ve ayak tırnaklarındaki ölçüm ise uzun süreli maruziyeti göstermektedir.”

Eş zamanlı XRF, ICP-OES ve INAA, çoklu element tayinine olanak sağlayan ICP-MS ve AAS, sıralı element tayini yapılan ICP-OES ve tek element tayinine olanak tanıyan AAS ile karşılaştırıldığında daha avantajlıdır (12).

Literatürde eser element ve hastalık ilişkisinin araştırıldığı kısıtlı sayıda araştırma vardır ve bu araştırmalarda eser element tayini genellikle X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF), Atomik Absorpsiyon Spektrometri (AAS), Mikroşınılı Sinkrotron Radyasyon X-ray Floresans Emisyon (Micro-SRIXE) metodlarıyla ölçülmüştür. Kliniğimizde yaptığımız araştırmada ise analizlerde Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometri (ICP-MS) ve Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometri (ICP-OES) metodları uygulanmış olup daha önceki çalışmalardaki yöntemlere göre daha güvenilirdir.

Prostat kanseri etiyolojisinde eser elementler

Günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışma canlı dokularda bulunan çeşitli eser elementlerin çok sayıda kanser türüyle bağlantılı olduğunu doğrulamıştır. Fe, Cu, Mn,

Zn, Co, Cr, Mo, Sn, V, Si ve Ni elementlerinin en önemli görevi enzimleri aktive eden ko-faktör görevi görmeleridir (24). Literatürde prostat kanseri etiyolojisinde araştırılmış olan eser elementler ve rolleri aşağıda belirtilmiştir.

Kadmiyum

Kadmiyum (Cd) ABD Ulusal Toksikoloji Programı kapsamında insan toksinojeni olarak kabul edilmiştir (25). Cd hücre içerisinde tek zincir DNA kırılımı gibi genotoksik mekanizmaları aktive ederek DNA tamir inhibisyonuna neden olur (26,27). Ayrıca protoonkogen aktivasyonu yaparak apoptozu inhibe eder ve kanserleşmeye neden olur (28).

West ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan Cd seviyeleri ile prostat ca arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (29). Yapılan diğer çalışmalarda mesleki Cd maruziyeti ile prostat ca arasında ilişki araştırılmış olup bunların bazısında bir ilişki saptanamamış olup bir kısmında da anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (30-33). Yaman ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada ise doku örnekleri üzerinde yapılan analizlerde her iki malign ve benign prostat dokusunda da Cd derişimi yüksek miktarda bulunmuş olup aralarında istatistiksel fark ve anlam bulunamamıştır (sezgin). Kliniğimizde yaptığımız çalışmada ise Cd miktarı BPH'li dokuda ortalama 96.23 µg/kg (SH:126.82) kanserli dokuda ise ortalama 55.64 µg/kg (SH:35.12, **p=0.033**) bulunmuştur (34).

Nikel

Nikel (Ni) 1996 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından muhtemel esansiyel element olarak tanımlanmıştır (14). Bitkilerde ve mikroorganizmalarda Ni içeren enzimlerin bulunduğu gösterilmiş olup insanda benzer fonksiyonları olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Ni'nin insanda interselüler iletişim mekanizması inhibisyonu, fibroblast ve epitelyal hücre ölümsüzlüğü, DNA aberasyon ve delesyon indüklenmesi, DNA-protein çapraz bağ yapımı, oksidatif hasar, nükleotid eksizyon tamiri inhibisyonu, gen ekspresyonu inaktivasyonu ile sonuçlanan DNA metilasyonu gibi mekanizmalarla tümör promotör kapasitesi oluşturabildiği gösterilmiştir (35-43).

Nikel ve prostat kanseri ilişkisini değerlendiren çalışmalarda mesleki Ni maruziyeti ile prostat kanseri riski arasında artmış bir korelasyon bulunmuştur (30). Kliniğimizde yapılan çalışmada Ni miktarı BPH'li dokuda ortalama 2173.64 µg/kg (SH:1995.55)

Tablo 3. Prostat kanserli dokulardaki eser element bulguları

Yazar Adı	İncelenen Dokular	Doku Sayıları	Kanserli Dokuda Yüksek Derişimli Eser Elementler	Kanserli Dokuda Düşük Derişimli Eser Elementler	Histopatolojik İlişki	Ölçüm Yöntemi
Çelen	Farklı Kişilerden	50 malign 50 benign	Fe	Ni, Cd, Ca	VAR B, Zn, Se, Ca, Mg	ICP-MS ICP-OES
Guntupalli	Aynı Kişilerden	27 malign 27 normal	Cr, Ni, Fe, Cu, Ti, Mn	K, Ca, Zn, Br, Se	Değerlendirilmemiş	XRF
Yaman	Farklı Kişilerden	11 malign 6 benign	Zn, Ca		Değerlendirilmemiş	AAS
Picurelli	Farklı Kişilerden	25 malign 25 benign 25 prostatit 25 normal		Zn, Mg	Değerlendirilmemiş	AAS
Banas	Aynı Kişilerden	12 malign 12 normal	Mn, Fe, Cu, Zn		VAR Mn, Fe, Cu, Zn	Micro-SRIXE

kanserli dokuda ise ortalama 784.02 µg/kg (SH:828.24, $p<0.001$) bulunmuştur (34). Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prostat kanserli dokudaki Ni seviyesi BPH'li dokudan daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada doku örnekleri aynı kişiden alınan patoloji spesmeninin kanserli ve BPH'li kısımlarının ayrıştırılarak eser element analizleri yapılmıştır (44). Yaman ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada ise kanserli prostat dokularında yine Ni seviyesinin BPH'li dokudan daha yüksek olduğu bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (45).

Literatürdeki daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında kliniğimizdeki çalışmanın sonucunda gerek tayin yöntemi, gerekse örnek alımındaki seçicilikler göz önüne alındığında Ni'nin BPH dokusunda kanser dokusuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu farklılığın daha geniş olgu içeren ve klinik veri içeren çalışmalarla anlamlandırılması gerekmektedir.

“Kadmiyum hücre içerisinde tek zincir DNA kırılımı gibi genotoksik mekanizmaları aktive ederek DNA tamir inhibisyonuna, protoonkojen aktivasyonu yaparak apoptoz inhibisyonuna ve sonuçta kanserleşmeye neden olur.”

Kalsiyum

Kalsiyum (Ca) ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki bazı çalışmalarda belirtilmiş olmasına rağmen çoğu epidemiyolojik çalışmalarda yer verilmeyen bir unsurdur. En çok üzerinde durulan hipotez olarak da yüksek kalsiyum seviyelerinin vitamin D'nin hormonal formu olan 1,25 Dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂ D; kalsitriol] seviyelerini azaltması olarak görülmektedir (46). Buna paralel olarak daha önce yapılan bir çalışmada günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksek bulunmuştur (2). Kliniğimizdeki çalışmada Ca miktarı BPH'li dokuda ortalama 1431.49 mg/kg (SH:1143.33), kanserli dokuda ise daha düşük; ortalama 656.94 mg/kg (SH:852.39, $p<0.001$) idi (34). Yine Guntupalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kanserli dokudaki Ca seviyesi BPH'li dokudan daha düşük miktarda bulunmuştur (44). Yaman ve arkadaşlarının çalışmasında ise kanserli dokuda Ca miktarı BPH'li dokuya nazaran daha yüksek bulunmuştur (45). Malign prostat dokusundaki düşük Ca miktarları, Ca maruziyeti ve prostat dokusundaki depolanma mekanizmalarıyla birlikte kanserleşme mekanizmalarını daha net ortaya koyacak çalışmalarla açıklanabilecektir.

Demir

Demirin (Fe) tümör hücrelerini besleyici olarak da kansere neden olabileceği, inflamasyonu başlatıp kanser büyümesinde

“Çinko eksikliğinin immun fonksiyon bozukluğu ve bakır emilimini arttırmak yoluyla kanserleşmede etkili olduğu gösterilmiştir.”

miktarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Artmış Fe depolanmasının kanser oluşum riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Chau et al., 1993; Geraki et al., 2002; Cunzhi et al., 2003; Kucharzewski et al., 2003). Kliniğimizdeki çalışmada Fe miktarı BPH'li dokuda ortalama 43.15 mg/kg (SH:29.85), kanserli dokuda ise daha yüksek; ortalama 56.52 mg/kg (SH:33.10, $p=0.039$) idi (34). İndirgeyici aktif bir iyon olan demir (Fe) biyolojik sistemlerde reaktif oksijen radikalleri oluşumunda görev alır (47). Nutrisyonel esansiyel bir element olan Fe eksikliği oksidatif DNA hasarı meydana getirebilmektedir (48). Diyetle alınan Fe reaktif oksijen radikali kaynağı olarak organizmada etkili olabilmesi nedeniyle önem tutmaktadır. Yine Guntupalli ve Yaman'ın yaptığı çalışmalarda prostat kanserli dokulardaki Fe seviyesi BPH'li dokulardan daha yüksek miktarda bulunmuştur (44,45). Yine bu sonuçlar ışığında yüksek Fe miktarlarıyla kanserleşmenin ilişkili olduğu açıkça görülmektedir.

Çinko-Selenyum-Bakır

Çinko (Zn) normal immün sistem fonksiyonu için gerekli bir element olup (Rink ve

“Borik asitin prostat kanser hücre yolları olan DU-145 ve LNCaP’yi doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.”

Gabriel, 2000, 2001) Zn yokluğunda tüm immün hücre çeşitlerinde fonksiyon kaybı görülür (Minigai et al.,1998; Franker et al.,2000; Prasad, 2000). Bu nedenle Zn eksikliği immün fonksiyon bozukluğu yaparak ve bakır (Cu) absorpsiyonunu arttırmak yoluyla kanserleşmede etkili olduğu gösterilmiştir. Malign prostat dokusu ve normal prostat dokusu karşılaştırılarak yapılmış olan çalışmalarda malign prostat dokusunda Zn seviyesinin %60-70 daha az olduğu görülmüştür (49). Buna karşıt olarak yine yapılan bazı çalışmalarda Zn seviyesi ile prostat kanseri arasında pozitif korelasyon gösteren sonuçlar da bulunmuştur (44,50-52). Kliniğimizdeki çalışmada Zn miktarı BPH’li dokuda kanserli dokuya göre daha düşük miktarda bulunmuştur (sırasıyla, ortalama 112.5 mg/kg’a 90.1 mg/kg, p=0.053) (34). Cu da aynı şekilde BPH’li dokuda ortalama 11.58 mg/kg (SH:10.79) kanserli dokuda ise ortalama 12.86 mg/kg (SH:13.49, p=0.606) olmak üzere daha düşük bulunmuştur ancak istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı değildir (34). Guntupalli’nin yaptığı çalışmada ise kanserli dokuda Zn miktarı daha düşük ancak Cu miktarı ise daha yüksek bulunmuştur (44).

ABD ve Hollanda’da yapılan çalışmalarda plazma, serum ve/veya ayak tırnağında ki Se ölçümleri ile prostat kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki saptanmıştır (53-58). Clark’ın yaptığı bir çalışmada, 6,5 yıllık takip sonrasında, günlük 200 µg Se alan grupta plasebo grubuna nazaran prostat ca riskinde %63’lük bir azalma saptanmıştır (59). Guntupalli’nin çalışmasında kanserli prostat dokularında Se miktarının anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir (44). Kliniğimizdeki çalışmada ise Se, BPH’li dokuda ortalama 191.31 µg/kg, kanserli dokuda ise ortalama 168 µg/kg (p=0.347) olmak üzere daha düşük miktarda bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (34). Bu çalışmada iyi prognostik faktör olarak bilinen gleason skorunun ≤6 olduğu hastalarda Se derişimleri daha düşük bulunmuştur ve literatürdeki tek veri budur ve bu nedenle bu konuyu aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (34).

Bor

Bor’un (B) bakteri popülasyonunda gen ekspresyon regülasyonu kontrolünde, bitki ve hayvanlarda ise büyüme ve proliferasyonda etkili olduğu ve plazmadaki B’nin dominant formu olan Borik asitin prostat kanser hücre yolları olan DU-145 ve LNCaP’yi doza bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda nontümöröjenik yollar olan PWR-1E ve RWPE-1, ayrıca kanser yolu olan PC-3’ü de inhibe eder. Fakat buradaki gerekli dozlar insan kanındaki görülen dozlardan daha yüksektir (60).

Kliniğimizdeki çalışmada kanserli prostat dokusunda B ortalama 1659.65 µg/kg, BPH’li prostat dokusunda ise ortalama 1764.86 µg/kg (p=0.783) olarak bulundu (34). Yapılan

çalışmalar sonucu B’un yukarıda belirtilen mekanizmalar üzerinden prostat kanser hücrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak kanserli dokuya akümülyasyonu ve etki mekanizmasının nasıl olduğunu gösteren net veriler yoktur. Bu çalışmamızda bulmuş olduğumuz ve daha önce belirttiğimiz üzere kanserli dokularda toplam gleason skoru ≤6 olan hastalarda B miktarının daha yüksek olduğu ve bunun iyi prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (34). Gleason skoru ile değerlendirme yapılan bir çalışmada ise aynı hastalardan alınan prostat dokularının incelenmesiyle kanserli bölge ile normal dokunun micro-SRIXE yöntemi ile karşılaştırılması sonucunda yüksek Zn, Mn, Fe, ve Cu seviyeleri ile gleason skoru arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (61). Literatürde prostat dokusu incelenerek araştırılmış olan eser elementler ve bulguları Tablo 3’te verilmiştir.

Yorum

Bu verilerin ışığında prostat kanseri etyolojisinde eser elementlerin önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Ancak bu rollerin aydınlatılmasında maruziyet ve depolanım mekanizmalarının daha net bir şekilde ortaya koyulmasının gerektiği görülmektedir. Özellikle eser elementlerin miktarlarının ölçümünde en hassas ve doğru ölçüm metodlarının kullanılması ayrı bir önem tutmaktadır. Literatürde son zamanlarda dokudaki eser element miktarlarının ölçümü üzerinde yeni çalışmalar yapılmaktadır. Ancak görülmektedir ki kişilerdeki eser element maruziyetlerinin ve dokudaki depolanmalarının birlikte değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-1996). Üroonkoloji bülteni 2004;1:2-9
2. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
3. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058
4. Estein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg’s diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
5. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
6. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000;343:78-84.
7. Rodriguez C, Calle EE, Miracle McMahill HL, et al. Family history and risk of fatal prostate cancer. Epidemiology 1997;8:653-657
8. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
9. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell’s Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
10. Gun RT, Pratt N, Ryan P and Roder D. Update of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry cohort. Occup Environ Med. 2006;63(7):476-481
11. Charles LE, Loomis D, Shy CM, et al. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls and prostate cancer mortality in electric utility workers. Am J Epidemiol. 2003;157:683-91
12. N. K. Aras, O. Y. Ataman (2006) Trace Element Analysis of Food and Diet. RSC Publishing: Cambridge, UK.
13. M. L. Carvalho, T. Magalhaes, M. Becker, A. von Bohlen, ‘Trace Elements in Human Cancerous and Healthy Tissues: A Comparative Study by EDXRF, TXRF Synchrotron Radiation and PIXE’ Spectrochim. Acta. Part B 62 (2007) 1004-1011.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005) Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74-108

15. Abdulla M, Parr RM, Iyengar GV (1993) Trace element requirements, intake and recommendations. In: Prasad AS (eds) *Essential and toxic trace elements in human health and disease: an update*. Wiley-Liss, New York, pp 311–328
16. Hunter D, Morris JS, Chute CG, et al (1990) Predictors of selenium concentration in human toenails. *Am J Epidemiol* 132(1):114–122
17. Burguera JL, Burguera M, Gallignani M, Alarcon OM, Burguera JA (1990) Blood serum selenium in the province of Merida, Venezuela, related to sex, cancer incidence, and soil selenium content. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 4:73–77
18. Meyer F, Verreault R (1987) Erythrocyte selenium and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 125:917–919
19. Garland M, Morris JS, Rosner B, et al (1993) Toenail trace element levels as biomarkers: reproducibility over a 6-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:493–497
20. Swanson CA, Longnecker MP, Veillon C, et al (1990) Selenium intake, age, gender, and smoking in relation to indices of selenium status of adults residing in seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 52:858–862
21. Longnecker MP, Stram DO, Taylor PA, et al (1996) Use of selenium concentration in whole blood, serum, toenails, or urine as a surrogate measure of selenium intake. *Epidemiol* 7:384–390
22. King JC (1990) Assessment of zinc status. *J Nutr* 120:1474–1479
23. Wood RJ (2000) Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 130:1350S–1354S
24. E. N. Whitney, S. R. Rolfe (1996) *Understanding Nutrition*. West Publishing: New York, USA.
25. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (2002) Report on Carcinogens, 10th edn. 2002 December
26. McMurray CT, Tainer JA (2003) Cancer, cadmium and genome integrity. *Nature Genetics* 34:239–241
27. Waalkes MP (2000) Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Chem* 79:241–244
28. Shimada H, Shiao YH, Shibata M, Waalkes MP (1998) Cadmium suppresses apoptosis induced by chromium. *J Toxicol Environ Health* 54:159–168
29. West DW, Slatery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW (1991) Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 2:85–94
30. Sorahan T, Watherhouse JAH (1983) Mortality study of nickel-cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br J Ind Med* 40:293–300
31. Kazantzis G, Lam TH, Sullivan KR (1988) Mortality of cadmium-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 14:220–223
32. Platz EA, Helzlsouer KJ, Hoffman SC, Morris JS, Basket CK, Comstock GW (2002) Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. *Prostate* 52:288–296
33. Armstrong BG, Kazantzis G (1985) Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 42:540–545
34. Çelen İ, Prostat Kanser Dokusunda Eser Miktarı Bulunan Metal Konsantrasyonlarının Önemi: Histopatolojik Evre, PSA, Klinik Seyir İlişkisi, Uzmanlık Tezi Manisa, 2011.
35. Miki H, Kasprzak KS, Kenney S, Heine UI (1987) Inhibition of intercellular communication by nickel (II): antagonistic effect of magnesium. *Carcinogenesis* 8:1757–1760
36. DiPaolo JA, Casto BC (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res* 39:1008–1013
37. Biedermann KA, Landolph JT (1987) Induction of anchorage independence in human diploid foreskin fibroblasts by carcinogenic metal salts. *Cancer Res* 47:3815–3823
38. Patierno SR, Dirscherl L, Xu J (1993) Transformation of rat tracheal epithelial cells to immortal growth variants by particulate and soluble nickel compounds. *Mutat Res* 300:179–193
39. Costa M (1996) Mechanisms of nickel genotoxicity and carcinogenicity. In: Chang LW (eds) *Toxicology of metals*. CRC Press, Boca Raton, FL, pp 245–251
40. Sen P, Conway K, Costa M (1987) Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. *Cancer Res* 47:2142–2147
41. Kasprzak KS (1991) The role of oxidative damage in metal carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 4:604–615
42. Hartwig A, Mullenders LHF, Schlegel R, Kasten U, Beyersmann D (1994) Nickel (II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. *Cancer Res* 54:4045–4051
43. Lee YW, Klein CB, Kargacin B, et al (1995) Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 15:2547–2557
44. Trace elemental analysis of normal, benign hypertrophic and cancerous tissues of the prostate gland using the particle-induced X-ray emission technique; *European Journal of Cancer Prevention* 2007, 16:108–115
45. Comparison of Trace Metal Concentrations in Malign and Benign Human Prostate: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 48, No. 2 631
46. Calcium intake and vitamin D metabolism and action, in healthy conditions and in prostate cancer. *Br J Nutr*. 2007 Apr; (97)4:611–6.
47. Theophanides T.; Anastassopoulou, J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev. Oncol./ Hematol*. 2002, 42, 57–64
48. Ames, B. N. DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutat. Res*. 2001, 475, 7–20.
49. Costello LC, Franklin RB, Tan M, Bagasra O (2005) Zinc and prostate cancer: a critical scientific, medical, and public interest issue (United States). *Cancer Causes Control* 16:901–915
50. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH (1988) Diet and prostatic cancer: a case-control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 127:999–1012
51. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL (2003) Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1004–1007
52. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE (1999) Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:887–892
53. Brooks JD, Metter EJ, Chan DW, et al (2001) Plasma selenium level before diagnosis and the risk of prostate cancer development. *J Urol* 166: 2034–2038
54. *Cancer Causes Control* (2007) 18:7–27 Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, et al (2000) Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:2018–2023
55. Nomura AMY, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF Jr (2000) Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:883–887
56. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al (1998) Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *JNCI* 90:1219–1224
57. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, et al (2004) A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 96:696–703
58. Van den Brandt PA, Zeegers MPA, Bode P, Goldbohm RA (2003) Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:866–871
59. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 81:730–734
60. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation: Wade T, Barranco, Curtis D. Eckhart* Received 17 December 2003; received in revised form 1 June 2004; accepted 2 June 2004
61. Banas A, Kwiatek W. M., Banas K., Correlations of Concentrations of Selected Trace Elements with Gleason Grade of Prostate Tissues, *J Biol Inorg. Chem*. 2010; 15:1147–1155
62. K. Heydon, *Proceeding of the First International Conference on Elements in Health and Disease*, Vol 6, New Delhi, India, 1983, 42.