

Yasemin BENDERLİ CİHAN¹
Sema ÖZTÜRK YILDIRIM²
Mustafa SOFİKERİM³
Erkan GÖCEN¹

İletişim (Correspondance)

Yasemin BENDERLİ CİHAN
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkoloji
KAYSERİ

Tlf: 0352 336 88 84
e-posta: cihany@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi: 18/07/2011
(Received)

Kabul Tarihi: 15/11/2011
(Accepted)

¹ Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Onkoloji KAYSERİ

² Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü
KAYSERİ

³ Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bölümü
KAYSERİ



ARAŞTIRMA

ICP/MS YÖNTEMİ İLE T1 EVRE MESANE KANSERLİ YAŞLI HASTALARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI BİREYLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı, mesane kanserli hastalar ile sağlıklı kişilerde saçta eser element düzeylerini karşılaştırarak bunun teşhiste varsayımsal bir yarar unsuru olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmada, T1 tümör grubunda olan mesane kanserli hastalar (Grup 1) ile kontrol grubundaki sağlıklı kişilerde (Grup 2) saçta eser element düzeyleri ve aralarındaki korelasyon tayin edildi.

Bulgular: Grup 1'de en yüksek ölçülen eser elementler sırasıyla Sn, Ca, Cu, Zn ve Mg iken kontrol grubunda Zn, Ca, Mg, Cu ve Sn idi. Her iki grup karşılaştırıldığında As, Bi, Ca, Co, Cs, Cr, Fe, Ga, Hg, K, Li, Rh, Sb, Sn ve V düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Pearson korelasyonu ile değerlendirildiğinde Grup 1'de B, Be, Ce, Co, Cs, Cu, Hg, K, Ni, Pb, Rb, Se, Sn, V ve Zn elementleri arasında, Grup 2'de ise Cs, Cr, Ga, Hg, Mn, Pb, Rh, Sr ve Zn elementleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Bu çalışma mesane kanserli hastalarda ağır metal düzeylerinin, sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Bulgularımız vücutta biriken ağır metallerin mesane kanseri gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Mesane Kanseri; Eser Elementler; İndüktif Eşlemeli Plazma-Kütle Spektrometresi; Saç.



RESEARCH

COMPARISON OF TRACE ELEMENT LEVELS BETWEEN AGED T1 STAGE BLADDER CANCER PATIENTS AND NORMAL DONORS USING THE ICP/MS METHOD

ABSTRACT

Introduction: The aim is to find out whether a hypothetical diagnostic benefit exists in the assessment of trace elements in the hair of bladder cancer patients by comparing the results with healthy.

Materials and Method: In this prospective study, trace element analysis from patients with T1 bladder cancer (Group 1) and healthy (Group 2) was performed and their correlations were studied.

Results: The trace elements determined in the order of higher levels were Sn, Ca, Cu, Zn and Mg in Group 1 and Zn, Ca, Mg, Cu and Sn in Group 2. When the levels of trace elements were compared between groups As, Bi, Ca, Co, Cs, Cr, Fe, Ga, Hg, K, Li, Rh, Sb, Sn and V levels were found to be statistically different ($p < 0.05$). According to Pearson correlation, powerful correlations were found for B, Be, Ce, Co, Cs, Cu, Hg, K, Ni, Pb, Rb, Se, Sn, V and Zn element in group; for Cs, Cr, Ga, Hg, Mn, Pb, Rh, Sr and Zn in Group 2.

Conclusion: This study demonstrated that heavy metal levels were higher in bladder cancer than in healthy. Our findings suggest that the heavy metals accumulated in the body may have an influence in bladder cancer development.

Key Words: Bladder Cancer; Trace Elements; Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry; Scalp Hair.



GİRİŞ

Mesane kanseri, gelişmiş ülkelerde erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserlerini takiben en sık görülen kanser türüdür. Sanayileşme ve sigara içme gibi nedenlerden dolayı mesane kanseri görülme sıklığı giderek artmaktadır. ABD’de son 15 yılda mesane kanseri görülme sıklığında %40’lık artış olduğu bildirilmektedir (1-3).

Mesane kanserinde, tümörlerin %70’i yüzeysel olup, geri kalan oran ise kasa invaziv tümörlerdir. Yüzeysel tümörlerin %70’i Ta, %20’si T1, %10’u karsinoma insitu tümörlerdir. En sık görülen kanser türü değişici epitel kaynaklı olanıdır (1,3-5).

Mesane kanserinin etyolojisinde sigara ve çevresel faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Sigara ve çevresel faktörler, vücutta lipid peroksidleri ve serbest oksijen radikallerinin üretimini artırır. Oluşan bu maddeler vücutta bulunan antioksidanlar tarafından vücuttan uzaklaştırılır. Antioksidanların yetersiz çalışması ya da fazla üretimi, hastalık ya da karsinogenezle sonuçlanan hasara neden olabilmektedir (5-7).

Eser elementler, çok az miktarlarda ve mutlaka bulunması gereken elementler olmasından dolayı, canlı dokularda önemli etkilere sahiptir. Yaşamın sürmesi için gerekli olduğu gibi, biyolojik olaylarda da anahtar rol oynar. Vücut için gerekli olan ve olmayan eser elementlerin her biri hücre, doku ve sıvılar içerisinde yüksek miktarlarda bulunduğu toksik olabilmektedir (6-9).

Son yıllarda, eser elementleri daha hassas ölçen bir metod olarak indüktif eşlemeli plazma-kütle spektrometresi gündeme gelmiştir. ICP/MS, örneklerin yüksek sıcaklıktaki bir plazmaya, genellikle argon gönderilerek moleküler bağların kırıldığı ve atomların iyonlaştırıldığı bir analitik tekniktir. Çok sayıda elementi aynı anda analiz edebilme özelliği sayesinde nitel analizlerde ve izotop oranlarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (10-13).

Değişik çalışmalarda eser elementlerle birçok kanser türleri arasında belirli ilişkilerin olduğu ortaya konmuştur. Kanserli hastaların dokularında bulunan eser element düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre oldukça farklı olması nedeniyle; bu elementlerin kanser oluşum aşamalarında indirekt ya da direkt etkili olduğu düşünülmektedir. Gelecekte, dokularda depolanmış eser elementlerin insan sağlığı üzerindeki rolleri hakkında daha fazla bilgi elde edileceği ve bunların başta kanser olmak üzere birçok hastalıkların teşhisinde biyolojik belirleyiciler gibi kullanılabilirliği düşünülmektedir (6-9,14,15). Mesane kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi eser elementlerin düzeyinde düşüklük ya da yüksekliğin olduğu tahmin edilmektedir. Ancak eser elementlerin mesane kanserindeki rolü henüz kanıtlanmamıştır.

Bu prospektif çalışmanın amacı, T1 evre mesane kanserli hastalar ile sağlıklı kişilerde ICP/MS yöntemi ile saçta ağır metal ve eser element düzeylerini ölçerek bunun mesane kanseri teşhisinde bir yarar unsuru olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Saç Örnekleri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan bilimsel araştırma için izin alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji servisinde mesane kanseri ön tanısı ile başvuran hastalar çalışmaya alındı ve hastane tabanlı vaka-kontrol çalışması olarak planlandı.

Her bir grupta 21 olgu çalışmaya dâhil edildi. Grup 1’e histopatolojik olarak mesane kanseri tanısı konulan yaşı 61 ile 78 yaş arasında T1 evredeki hastalar dâhil edildi. Nüks mesane kanserli, romatoid artritli ya da enflematuar hastalığı olanlar, hipotiroidi, hipertiroidi, diabeti, karaciğer hastalığı, hipertansiyon, ikinci kanser tanısı olanlar, saçları boyalı olanlar, son 15 gün içinde herhangi bir kozmetik ürün kullananlar ve bir yıl boyunca vitamin ya da mineral takviyeleri alanlar ve kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grup 2’ye ise aynı hastanede çalışan ya da dahiliye polikliniğine müracaat eden 61 ile 73 arasında gönüllü sağlıklı kişiler seçildi. Grup 1 için çalışmaya alınmama kriterleri bu grup içinde uygulandı.

Kontrol grubuna hayatında hiç sigara içmeyen bireyler seçilirken, kanserli hasta grubuna günde 1-2 paket sigara içen kişiler dâhil edildi. Her iki grupta aynı coğrafik bölgede yaşayan ve beslenme alışkanlıkları benzeyen kişiler yer aldı.

Saç örnekleri operasyondan önce alındı. Patolojik evreleme göre T1 evrede olan kanserli hastaların saç örnekleri çalışmaya dâhil edilirken diğer evrede olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Saç örnekleri teflon makas ile oksipital kemik hizasından 3-5 cm ebadında ve 3 gr olacak şekilde alındı. Her bir örnek alındıktan sonra makas temizlendi. Numuneler zip ağızlı polietilen torbalara konuldu.

ICP/MS

İndüktif eşlemeli plazma-kütle spektrometri yöntemi, örneklerin yüksek sıcaklıktaki bir plazmaya, genellikle argon gönderilerek moleküler bağların kırıldığı ve atomların iyonlaştırıldığı bir analitik tekniktir. Çalışmamızda saç örnekleri toplandıktan sonra, bireysel saç örnekleri %5 (w/v) deterjan çözeltisinde yıkandı ve bol distile su ile ekzojen maddeyi (Dombo-değişken ve Papp 1998) arındırmak için durulandı. Örnekler gece 50 °C’de bir elektrikli fırında kurutulduktan sonra oda sıcaklığında silikajel içinde desikatörlü kurutucuda soğutuldu. Saç örneklerinden yaklaşık 1 gram alınıp konsantr (%65 10,0 ml) nitrik asit ile karıştırıldı ve 10 dakika 80 °C’de ısıtıldı. Bu karışım oda sıcaklığında yapıldı. Sonra ka-



demeli ısıtma yapılarak perklorik asit 5.0 ml ilave edilmesiy-le beyaz yoğun duman gelişti. Daha sonra kademeli soğutma yapılarak örnekler oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve distile su ile 50 mL'ye seyreltildi. Saç olmayan kör numune aynı şekilde hazırlandı. Kullanılan yüksek saflıktaki (HPCL grade) tüm reaktifler E-Merck'dan satın alındı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS paket programı aracılığıyla yapıldı. Dataların ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Student's t-testi ile kanser olan ve olmayan kişiler arasındaki değişkenler değerlendirildi. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Pearson korelasyon testi ile elementler arasındaki ikili ilişki araştırıldı. $r > 0.05$ değerleri güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

Kısaltmalar

ICP/MS: indüktif eşlemeli plazma-kütle spektrometre; Grup 1: mesane kanserli hastalar; Grup 2: sağlıklı grup; Li: lityum; Be: berilyum, B: bor; Na: sodyum; Mg: magnezyum; Al: alüminyum; K: potasyum; Ca: kalsiyum; Sc: skandiyum; Ti: titanyum; V: vanadyum; Cr: krom; Mn: manganez; Fe: demir; Co: kobalt; Ni: nikel; Cu: bakır; Zn: çinko; Ga: galyum; As: arsenik; Se: selenyum; Pb: kurşun; Sr: stronsiyum; Rh: rodnyum; Pd: palladyum; Ag: gümüş; Cd: kadmiyum; Sn: kalay; Sb: antimon; Cs: sezyum; Ba: baryum; Ce: seryum; Au: altın; Hg: civa; Pb: kurşun; Bi: bizmut.

BULGULAR

Her iki grupta 21 olgu çalışmaya dâhil edilirken Grup 1'de hastaların ortalama yaşı 66.95 ± 5.26 iken Grup 2'de 67.52 ± 3.73 idi.

Tablo 1'de Grup 1 ve 2'de ölçülen eser elementlerin ortalama (mean; $\mu\text{g.g}^{-1}$), standart sapma (SD) ve p değerleri verildi. Araştırmamızda Grup 1'deki 17 elementin (Al, As, Bi, Ca, Cu, Cr, Hg, K, Li, Mn, Na, Pb, Rh, Sb, Se, Sn, V) değerlerinin, Grup 2'ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Grup 2'de 17 elementin (Ag, Au, B, Ba, Be, Cd, Co, Cs, Fe, Ga, Mg, Ni, Pd, Rb, Sr, Ti, Zn) değerleri Grup 1'e göre daha yüksekti. Sc ve Ce değerleri her iki grupta aynıydı. Grup 1'de kendi içerisinde Sn, Ca, Zn, Cu, ve Mg değerleri en yüksek ölçülen elementler iken sayısal olarak sırasıyla 113.5, 107.64, 72.27, 51.8 ve $30.75 \mu\text{g.g}^{-1}$ ölçüldü. Grup 2'de ise Zn, Ca, Mg, Cu ve Sn değerleri en yüksek ölçülürken sırasıyla yaklaşık 75.20, 40.27, 35.88, 31.98 ve $26.71 \mu\text{g.g}^{-1}$ idi. Grup 1'de yüksek ölçülen değerler Grup 2'ye göre Sn, Ca, Cu ve Mg idi. Sırasıyla 4.3, 2.7, 2.3 ve 1.4 kat daha yüksek bulundu. Grup 2'deki değerler Grup 1 ile karşılaştırıldığında sadece Zn değerinin Grup 1'in yaklaşık 1.03 katı olduğu görüldü. Grup 1 hasta-

Tablo 1— Grup 1 ve 2'nin Ortalama ve Standart Sapma ve İstatistiksel Anlamlılık Değerleri ($P < 0.05$)

Eser Elementler	Grup 1 Ortalama±SD	Grup 2 Ortalama±SD	P (<0.05)
Ag	0.59±1.74	1.08±2.12	0.329
Al	18.42±24.10	17.31±17.73	0.381
As	1.01±0.84	0.19±0.31	0.000
Au	0.73±1.09	0.97±1.51	0.241
B	0.19±0.04	0.20±0.02	0.733
Ba	0.48±1.66	0.82±1.39	0.445
Be	0.00±0.00	0.01±0.01	0.051
Bi	2.31±8.05	0.11±0.13	0.034
Ca	107.64±64.87	40.27±21.89	0.000
Cd	0.19±0.19	0.20±0.26	0.666
Ce	0.35±0.45	0.35±0.72	0.871
Co	0.01±0.02	0.05±0.06	0.000
Cs	0.01±0.02	0.19±0.47	0.006
Cu	51.82±35.97	31.98±17.50	0.092
Cr	6.18±9.10	1.47±1.83	0.007
Fe	4.01±0.00	13.27±11.84	0.000
Ga	0.00±0.00	0.24±0.29	0.000
Hg	1.47±2.49	0.79±0.92	0.017
K	2.95±0.64	2.67±1.90	0.016
Li	0.34±0.52	0.20±0.24	0.010
Mg	30.75±15.03	35.88±21.71	0.186
Mn	1.66±1.49	1.28±1.70	0.264
Na	19.55±15.29	19.53±12.85	0.317
Ni	0.24±0.51	0.36±0.47	0.345
Pb	17.76±14.53	12.96±12.15	0.540
Pd	0.20±0.19	0.26±0.18	0.899
Rb	0.09±0.38	0.24±0.47	0.073
Rh	0.05±0.20	0.00±0.001	0.019
Sb	0.90±0.84	0.16±0.15	0.000
Se	23.69±24.90	20.06±22.88	0.935
Sc	0.02±0.00	0.02±0.00	—
Sn	113.50±108.15	26.71±21.80	0.000
Sr	0.48±1.93	0.72±1.73	0.525
Ti	0.45±0.26	0.48±0.25	0.869
V	1.68±2.93	0.71±1.29	0.001
Zn	72.27±79.10	75.20±83.82	0.887

larının saç örneklerinde eser elementlerin ortalama (mean) değerleri çoktan aza doğru Sn, Ca, Zn, Cu, Mg, Se, Na, Al, Pb, Cr, Fe, K, Bi, V, Mn, Hg, As, Sb, Au, Ag, Ba, Sr, Ti, Ce, Li, Ni, Pd, B, Cd, Rb, Rh, Sc, Co, Cs, Be, Ga idi. Grup 2'de ise Zn, Ca, Mg, Cu, Sn, Se, Na, Al, Fe, Pb, K, Cr, Mn, Ag, Au, Ba, Hg, Sr, V, Ti, Ni, Ce, Pd, Rb, Ga, Li, B, Cd, As, Cs, Sb, Bi, Co, Sc, Be ve Rh olarak bulundu.



Tablo 2 ve 3'de Pearson korelasyonu sırasıyla sunuldu. Grup 1 ile Grup 2 eser element düzeyleri Student's t-testi ile karşılaştırıldığında As, Bi, Ca, Co, Cs, Cr, Fe, Ga, Hg, K, Li, Rh, Sb, Sn ve V düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Her bir gruptaki eser elementlerin, kendi grubundaki element çiftleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. r 'nin pozitif ya da negatif olmasına göre değerlendirildi. $r > 0.50$ değeri güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

Mesane kanserli hastalar için element çiftleri arasında güçlü korelasyon olanlar: B-Ag ($r = 0.595$), Co-Ba ($r = 0.851$), Cs-Ag ($r = 0.945$), Cs-B ($r = 0.564$), Cu-Au ($r = 0.559$), Hg-Ba ($r = 0.779$), Hg-Co ($r = 0.591$), K-Be ($r = 0.977$), Ni-Bi ($r = 0.991$), Pb-Ce ($r = 0.676$), Rb-Ag ($r = 0.937$), Rb-Cs ($r = 0.855$), Se-Ba ($r = 0.712$), Se-Co ($r = 0.570$), Ce-Hg ($r = 0.753$), Sn-Ce ($r = 0.766$), Sn-Cr ($r = 0.600$), Sn-Pb ($r = 0.840$), V-Ti ($r = 0.578$) ve Zn-Mg ($r = 0.612$). Negatif korelasyon olanlar: Be-Ag ($r = -0.946$), Cs-Be ($r = -0.865$), K-Ag ($r = -0.918$), K-Cs ($r = -0.838$), Rb-Be ($r = -0.994$) ve Rb-K ($r = -0.968$). En güçlü pozitif korelasyon Ni-Bi ($r = 0.991$) arasında bulundu (Tablo 2).

Kontrol grubunda element çiftleri arasında güçlü korelasyon olanlar: Cs-Co ($r = 0.712$), Cr-Al ($r = 0.719$), Ga-Fe ($r = 0.702$), Hg-Ba ($r = 0.607$), Hg-Cr ($r = 0.607$), Mn-Al ($r = 0.569$), Mn-Ba ($r = 0.647$), Mn-Cr ($r = 0.766$), Mn-Hg ($r = 0.756$), Pb-Ce ($r = 0.607$), Pb-Co ($r = 0.590$), Sr-Ba ($r = 0.769$), Sr-Be ($r = 0.600$), Sr-Cr ($r = 0.579$), Sr-Hg ($r = 0.618$), Sr-Mn ($r = 0.616$) ve Zn-As ($r = 0.555$) görüldü. Negatif korelasyon sadece Rh-As ($r = -0.599$) arasında vardı. En güçlü pozitif korelasyon Sr-Ba arasında bulundu. Grup 1'de Grup 2'ye göre ikili eşleştirmelerde korelasyon değerlerinin bire daha yakın olduğu ve daha güçlü korelasyonların olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

ABD'de son 15 yılda mesane kanseri görülme sıklığında %40'luk artış görülmüştür. Mesane kanserinde teşhis faktörlerinin karmaşıklığı ve istatistik verilerin güvenilirliği sorgulansa da sanayileşme, sigara içme, hava kirliliği gibi nedenlerden dolayı görülme sıklığı artmaktadır (1,2,3). Sigara tütününde bulunan 4-aminobifenil, akrolein ve serbest oksijen radikallerinin ürotelyal tümörlerin gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Sigara, mesane kanseri için major risk faktörü olmakla birlikte, içme suyundaki arsenik, saç boyaları, tüketilen yiyeceklerde bulunan karsinojenler de diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır (4,5,15,16-18).

Mesane kanserinin karsinojenlere bağlı olarak geliştiği ilk kez 1895 yılında bir gözlem çalışması ile ortaya konmuştur. Mesane kanserindeki artış ile ilgili tarama çalışmaları henüz

tam yapılmadığından, epidemiyolojistler bu artışı karsinojenlere maruz kalmayla açıklamaktadır. Ancak bugüne kadar birçok karsinojenlerle birliktelik gösterilse de bunların büyük ölçekli çalışmalarla kanıtlanmasına ihtiyaç vardır (16,17).

Son yıllarda eser elementlerin, vücudumuzun doğal dengesinin devamı için gerekli olduğunun anlaşılması ile birlikte bu konu üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. İnsan sağlığının dengeli bir şekilde devam ettirilmesinde hücre sıvısı, vücut dokuları ve organlar içinde bulunan otuz yakın eser elementin önemli bir rol oynadığı artık bilinmektedir. Bazı elementlerin faydalı optimum derişim aralığı nispeten dar iken (örneğin V, Ti, Pb, Cu, gibi) bazılarınınki ise (örneğin Fe, Na, K, gibi) geniştir. Eser elementlerin alımı başlıca besin ve hava yoluyla olmaktadır. Birçok toksik element (Cd, Hg, Pb gibi) kirlenmiş şehir havasından, sigaradan, belirli endüstri kuruluşlarından, termik santrallerden vücuda alınırken diğer birçok eser element ise beslenme yoluyla alınmaktadır. (15-18).

Biyolojik sistemlerde eser elementlerin rolü oldukça karmaşıktır. Gerekli olan eser elementlerin eksikliği değişik hastalıklara sebep olurken, aşırı miktarı toksik etki göstermektedir. Krom ve V'nin eksik alınmasında şeker hastalığı açığa çıkarken; Cu'nun vücutta birikmesi ile Menke ve Wilson hastalığı görülürken; saçtaki krom ve çinko seviyesinin yüksekliğinde kanser görülme riskini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (6,7,19). Son yıllarda endüstrileşmiş ülkelerde ilgi, potansiyel tehlikeli elementlerin (As, Al, Cd, Hg, Pb, Zn, Cr, Be, V, Ce, gibi) vücutta birikimi üzerine odaklanmıştır. Bu birikimin, kanser dahil değişik hastalıklara sebep olabileceği üzerinde dikkatler yoğunlaşmıştır (8,19,20). Eser elementlerden olan kurşun, arsenik ve kadmiyumun değişik kanser türleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Vücutta eser element konsantrasyon ölçümünde kan, plazma, idrar, tırnak, kıl ve saç gibi örnekler kullanılmaktadır. Eser element düzeylerinin belirlenmesi ile saç birçok hastalığın teşhisinde faydalı olabilmektedir (20,21).

Çalışmamızda mesane kanserli hastalarda ölçülen Al, As, Bi, Ca, Cu, Cr, Hg, K, Li, Mn, Na, Pb, Rh, Sb, Se, Sn ve V'in değerlerinin sağlıklı bireylere göre artmış olması oksidatif hasarın arttığını göstermektedir. Ayrıca bu grupta ağır metal olarak bilinen Al, As, Bi, Cu, Cr, Hg, Li, Pb, Sb, Se elementlerin vücutta toksik dozda birikmesinin sigara, yaş, kanser ve diğer çevresel etkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sağlıklı bireylerde yüksek olarak ölçülen eser elementler Ag, Au, B, Ba, Be, Cd, Co, Cs, Fe, Ga, Mg, Ni, Pd, Rb, Sr, Ti ve Zn oldu. Bu gruptaki ağır metal olarak bilinen Ag, Au, Cd, Co, Cs, Ni, Pd ve Sr'nin saçta yüksek olması, yaş ve çevresel etkenlere bağlandı. Ağır metaller dışında olan elementlerin kanserli hastalara göre yüksek olması vücutta antioksidan ve oksidan kapasitenin sağlıklı bireylerde yeterli olduğuna bağlandı. Sağlıklı bireylerde vücuttaki ağır metaller ile



Tablo 2— Mesane Kanserli Hastaların Saç Örneklerinde Ölçülen Eser Elementlerde Pearson Korelasyonu (p<0.05)

	Ag	Al	As	Au	B	Ba	Be	Bi	Ca	Cd	Ce	Co	Cs	Cu	Cr	Fe	Ga	Hg	K	Li	Mg	Mn	Na	Ni	Pb	Pd	Rb	Rh	Sb	Se	Sc	Sn	Sr	Ti	V	Zn						
Ag	1																																									
Al		1																																								
As			1																																							
Au				1																																						
B					1																																					
Be						1																																				
Bi							1																																			
Ca								1																																		
Cd									1																																	
Ce										1																																
Co											1																															
Cs												1																														
Cu													1																													
Cr														1																												
Fe															1																											
Ga																1																										
Hg																	1																									
K																		1																								
Li																			1																							
Mg																				1																						
Mn																					1																					
Na																						1																				
Ni																							1																			
Pb																								1																		
Pd																									1																	
Rb																										1																
Rh																											1															
Sb																													1													
Se																														1												
Sc																															1											
Sn																																1										
Sr																																	1									
Ti																																		1								
V																																			1							
Zn																																				1						

Correlations

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

^aCannot be computed because at least one of the variables is constant.



Tablo 3— Kontrol Grubunda Bulunan Kişilerin Saç Örneklerinde Ölçülen Es Eser Elementlerde Pearson Korelasyonu (p<0.05)

	Ag	Al	As	Au	B	Ba	Be	Bi	Ca	Cd	Ce	Co	Cs	Cu	Cr	Fe	Ga	Hg	K	Li	Mg	Mn	Na	Ni	Pb	Pd	Rb	Rh	Sb	Se	Sn	Sr	Ti	V	Zn				
Ag	1																																						
Al	.459 ^(*)	1																																					
As	-.071	-.077	1																																				
Au	.325	-.218	-.142	1																																			
B	.194	.296	-.093	-.098	1																																		
Ba	-.179	-.174	.057	-.160	.058	1																																	
Be	-.195	-.185	-.187	-.078	.135	.429	1																																
Bi	.050	.241	-.286	.018	.140	-.159	-.165	1																															
Ca	-.344	-.136	-.386	-.023	-.044	-.191	.131	-.214	1																														
Cd	-.023	.122	-.054	-.001	.020	.528 ^(*)	-.088	.032	.245	1																													
Ce	-.001	-.106	.025	.034	-.044	.087	-.079	-.186	.059	-.033	1																												
Co	-.117	.195	-.077	-.214	-.213	.179	-.041	-.018	.052	.005	.247	1																											
Cs	-.155	.070	-.166	-.043	-.130	-.154	-.042	.085	.433 ^(*)	-.108	.004	.712 ^(*)	1																										
Cu	.280	.124	-.255	.114	.239	.229	.054	.318	.462 ^(*)	.388	.104	.002	-.087	1																									
Cr	.161	.719 ^(*)	-.032	-.077	.355	.422	-.082	.117	-.153	.255	-.009	.266	-.057	.174	1																								
Fe	.083	-.028	-.194	-.165	-.268	-.245	-.154	-.176	.125	.018	.314	.226	.021	-.134	.219	1																							
Ga	-.326	-.341	-.267	-.035	-.275	-.194	-.154	-.098	.414	.259	.093	.272	.395	-.196	-.215	.602 ^(*)	1																						
Hg	.371	.546 ^(*)	.075	.065	-.083	.607 ^(*)	-.019	-.026	-.301	.205	-.122	.260	-.127	.111	.607 ^(*)	-.203	-.381	1																					
Li	-.032	.037	-.128	-.238	-.002	-.173	-.144	-.035	-.070	-.077	.336	.322	-.015	.300	-.017	.529 ^(*)	.065	-.151	.348	1																			
Mg	.152	.197	-.106	-.171	-.246	-.260	-.134	.280	-.036	-.267	-.145	.257	.428	.089	-.036	-.131	-.063	-.016	-.095	-.202	1																		
Mn	.029	.569 ^(*)	-.060	-.021	.124	.647 ^(*)	-.010	.321	-.175	.383	-.055	.277	-.014	.233	.766 ^(*)	-.309	-.276	.756 ^(*)	-.314	-.151	.019	1																	
Na	.299	.164	.072	.052	.030	.166	.425	-.085	-.107	-.281	-.173	.275	.330	.141	.157	-.188	-.163	.277	-.246	-.320	.536 ^(*)	.116	1																
Ni	.110	-.054	-.144	-.107	-.172	-.222	-.101	-.121	.534 ^(*)	-.229	.112	-.053	.090	-.104	-.123	.323	.315	.014	-.012	.104	.089	-.080	.023	1															
Pb	.109	.094	-.159	-.096	-.306	.022	-.127	.112	.132	-.029	.607 ^(*)	.590 ^(*)	.454 ^(*)	-.030	.017	.405	.381	.076	.171	.003	.378	.094	.217	.228	1														
Pd	-.135	-.097	-.239	-.063	-.071	.216	.135	.417	-.114	.168	-.206	.336	.414	.471 ^(*)	-.173	-.023	.139	.032	-.036	.029	.406	.169	.347	-.045	.220	1													
Rb	-.215	.048	-.088	-.089	-.124	.351	.195	.065	-.085	.201	.299	.138	-.155	-.025	.183	.252	.191	.130	-.113	.008	-.217	.272	-.213	-.028	.280	.014	1												
Rh	.168	.236	.596 ^(*)	.451 ^(*)	.109	.175	.133	.295	-.024	.129	.056	.220	.011	.329	.077	.137	-.012	.170	-.078	.238	.150	.132	-.086	.079	.305	.265	.103	1											
Sb	.122	.038	-.245	.062	-.187	-.349	-.188	-.422	.477 ^(*)	-.295	.194	-.015	.029	-.281	-.217	.475 ^(*)	.096	-.090	.161	.388	.004	-.238	-.205	.475 ^(*)	-.008	-.319	-.160	-.074	1										
Se	-.081	-.047	-.124	-.138	.510 ^(*)	.041	-.032	.195	-.082	-.011	-.072	.011	.205	.324	-.068	-.303	-.068	-.110	-.084	-.098	.022	.024	.071	-.104	.229	-.286	.221	-.187	1										
Sn	.206	.224	-.353	-.063	.157	.517 ^(*)	-.240	.130	.503 ^(*)	-.198	.179	.122	.376	-.358	-.066	.421	.388	-.315	.313	.032	.235	-.176	-.083	.366	.382	-.198	-.073	.085	.502 ^(*)	.007	.007	.007	.007	1					
Sr	-.117	.216	.005	-.111	.016	.769 ^(*)	.600 ^(*)	-.066	-.173	.157	-.113	.272	-.110	.115	.579 ^(*)	-.340	-.284	.518 ^(*)	-.369	-.146	-.101	.616 ^(*)	.414	-.216	-.059	.082	.293	.138	-.406	-.162	.007	.513 ^(*)	1						
Ti	.268	.443 ^(*)	-.054	-.310	.532 ^(*)	.122	.178	.091	-.078	.045	-.229	.498 ^(*)	-.316	.166	.249	-.135	-.254	.035	.487 ^(*)	-.281	.181	.096	.205	.097	-.190	.025	.164	.164	-.120	.075	.007	.087	.051	1					
V	-.037	.188	-.010	-.165	-.185	-.036	-.144	.085	-.207	.042	-.196	.140	-.086	-.186	.312	.085	.186	.140	.008	.000	.038	.023	-.124	-.104	-.011	-.165	.469 ^(*)	.116	-.248	-.356	.007	-.065	.222	.132	1				
Zn	-.175	-.195	.555 ^(*)	-.177	-.103	-.212	-.226	-.216	-.261	.064	-.188	-.060	-.159	-.371	-.124	.030	.079	-.234	.155	-.030	-.109	-.290	-.308	-.270	-.263	-.242	.277	-.582	-.152	-.317	.007	-.133	-.174	.060	.528 ^(*)	1			

Correlations

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

aCannot be computed because at least one of the variables is constant.



makroelementler arasındaki denge bozulduğunda kanserli hastalarda görülen tabloya meyilin arttığı görüldü.

Kanserli hastalarda ölçülen en yüksek değerler sırasıyla Sn, Ca, Zn, Cu ve Mg iken; sağlıklı bireylerde Zn, Ca, Mg, Cu ve Sn bulundu. Her iki grup için ortak olan elementler Ca, Mg, Cu ve Sn oldu. Bunların vücutta bulunma yüzdelerinin birbirinden farklı olduğu görüldü. Bu da kanser oluşumuna bağlı olarak eser element düzeylerinin ve oranlarının vücutta değiştiğini göstermektedir.

Her iki grup Student's t-testi ile karşılaştırıldığında As, Bi, Ca, Co, Cs, Cr, Fe, Ga, Hg, K, Li, Rh, Sb, Sn ve V düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kanserli hastalarda vücut için toksik olan As, Bi, Ca, Cr, Fe, Hg, K, Li, Rh, Sb, Sn ve V elementlerinin saçta biriktiği görüldü. Bu artışın sigara, çevresel etmenler ve kansere bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca vücut için gerekli olan makroelementlerin (K, Na, Ca, Fe ve Se) kanserli hastalarda artması, vücutta hasarın olduğuna ve bu elementlerin hasarı tamiri etmede kullanılmamasına bağlandı.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilen eser elementlerin birbirini etkileme derecesine bakıldığında; kanserli hastalarda daha çok ağır metaller arasında korelasyon bulunurken; sağlıklı bireylerde ise hem ağır hem de makroelementler arasında korelasyon bulundu. Kanserli hastalarda görülen ağır metaller arasındaki kuvvetli korelasyonun sebebi vücutta biriken ağır metallerin diğer ağır metallerin emilimini artırmış olmasına bağlandı. Korelasyon bulunmayan eser elementlerin diğer eser elementleri etkilemediği ve biyolojik etkilerinin bağımsız olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak, bu çalışma mesane kanserli hastalarda saçta ölçülen ağır metal düzeylerinin, sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Bulgular vücutta biriken ağır metallerin mesane kanseri gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılacak çalışmalarla dokularda depolanan eser elementlerin insan sağlığı üzerindeki rolleri hakkında daha fazla bilgi elde edilebileceği ve bunların başta kanser olmak üzere birçok hastalıkların teşhisinde biyolojik belirleyiciler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari Re, Murray T, et al. cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29. (PMID:14974761).
2. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2005;17: 275-80. (PMID:15818174).
3. DT Silverman, SS Devesa, LE Moore, N Rothman. Bladder cancer, In: Schottenfeld D, Fraumeni J. (Eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd edition, Oxford University Press, New York, USA 2006, pp 156-60.
4. Kırkcalı Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34. (PMID:16399414).
5. Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 1998;26:121-7. (PMID:9502394).
6. Fukuda H, Ebara M, Yamada H, et al. Trace elements and cancer. *J Jpn Med Assoc* 2004;47:391-5.
7. Fraga CG. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med* 2005;26:235-44. (PMID:16125765).
8. Kvirikadze NA. Chemical form of Mn, Pb, Cu, Ag, Zn, Ti, and Ni in malignant tumors of urinary bladder. *Soobshcheniya Akad Nauk Gruzinskoi SSR* 1964;35:579-86.
9. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 1997;17:37-50. (PMID:9240918).
10. Wu FC, Evan D, Dillon P, Schiff S. Molecular size distribution characteristics of the metal-DOM complexes in stream waters by high-performance size-exclusion chromatography (HPSEC) and high-resolution inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Journal of Analytic Atomic Spectrometry* 2004;19 (8):979-83.
11. Stolpe B, Hasselov M, Andersson K, Turner DR. High resolution ICPMS as an on-line detector for flow field-flow fractionation; multi-element determination of colloidal size distributions in a natural water sample. *Anal Chim Acta* 2005;535:109-21.
12. Rodushkin I, and Axelsson MD. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part III. Direct analysis by laser ablation. *Sci Total Environ* 2003;305:23-39. (PMID:12670755).
13. Rodushkin I, and Axelsson MD. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part II. A study of of the inhabitants of northern. Sweden *Sci Total Environ* 2000;262:21-36. (PMID:11059839).
14. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000;152:1145-53. (PMID:1130621).
15. Yalcin O, Karatas F, Erulas FA, Ozdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004;93:863-6. (PMID:15050006).
16. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:327-40. (PMID:16763645).
17. Ozols RF, Herbst RS, Colson YL, et al. Clinical cancer advances 2006: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:146-62. (PMID:17158528).
18. IARC: Overall evaluations of carcinogenicity. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 1987;7:1-440. (PMID:3482203).
19. Kolmogorov Y, Kovaleva V, Gonchar A. Analysis of trace elements in scalp hair of healthy people, hyperplasia and breast cancer patients with XRF method. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 2000;448:457-46.
20. Kempson IM, Skinner WM, and Kirkbride PK. Advanced analysis of metal distributions in human hair. *Environ Sci Technol* 2006;40:3423-8. (PMID:16749716).
21. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:64-74. (PMID:11543201).