

MYOMA UTERİ OLGULARINDA SERUM BAKIR
VE SERULOPLAZMIN DÜZEYLERİ

FADİLOĞLU M., ÖNVURAL B., CELİLOĞLU M., ÖZGÖREN B.

ÖZET: Myoma uterili 30 olguda operasyondan önce ve kontrol grubu olarak 13 olguda serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri ölçüldü. Serum bakır düzeyleri gruplar arasında istatistiksel bir farklılık göstermiyordu. Serum bakır düzeyi ile myomun hacmi arasında korelasyon yoktu. Serum serüloplazmin düzeyleri yalnızca sekiz gebelik haftası cesametinden büyük myomlarda daha yüksekti. Bu veriler, serum bakır düzeylerinin sarkomları ve diğer jinekolojik maligniteleri myomlardan ayırmada değer taşıdıklarını gösterdi.

ABSTRACT: Meral FADİLOĞLU, Banu ÖNVURAL, Ata ÖNVURAL, Murat CELİLOĞLU, Bilge ÖZGÖREN, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry and Obstetrics and Gynecology Serum Copper and Ceruloplasmin Levels in Myoma Uteri.

Serum copper and ceruloplasmin levels were determined in 30 patients with myoma uteri before operation and in 13 normal subjects. Serum copper levels showed no difference in the two groups and did not correlate with the size of the myomas. Serum mean ceruloplasmin level was high only in myoma cases that were larger than the size of a pregnant uterus of eight weeks gestation. These data suggest that serum copper levels may have a value in differentiating sarcomas and other gynecologic malignancies from myomas.

Anahtar Sözcükler: Serum bakır, myoma uteri, serüloplazmin
Key words : Serum copper, myoma uteri, ceruloplasmin

GİRİŞ:Bakır hayvansal ve bitkisel dokularda bulunan önemli bir iz elementtir. Hayvansal organizmadaki eritropoezin gerçekleşmesinde demirle birlikte önemli rol oynar. Ayrıca bakır sitokrom oksidaz (sellüler respirasyonda çok önemli), monoamin oksidaz, Urikaz, tirozinaz

Yard.Doç.Dr.Meral FADİLOĞLU, Yard.Doç.Dr.Banu ÖNVURAL, Dr.Murat CELİLOĞLU, Dr.Bilge ÖZGÖREN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

ve seruloplazmin gibi, moleküler oksijenin suya indirgenmesini kataliz eden enzimlerin esas yapısını oluşturur(7).

Serum bakırının başlıca transport şekli seruloplazmindir. Serum bakırının %96'sını taşır. Oksidatif bir enzimdir. Yapısında %0.3 bakır içerir. Plazmada non-toksik bakır deposu görevi yapar. Hücreler tarafından metabolize edilerek bakır, monoaminoksidaz, diaminoksidaz ve askorbat yapımında kullanılır (13). Bu aktivite biyolojik aminleri, adrenalini ve serotonini, askorbat ve sülfhidril gruplarını içerir. Ayrıca seruloplazminin ferro şeklindeki demirin transferrinle taşınabilmesi için ferri şekline dönüşümünde gereken oksidasyonu sağlar: düşülmektedir.

Serum bakırındaki artış ve azalmalar genelde seruloplazmindeki artış ve azalmalara paraleldir.

Serum bakır ve seruloplazmini hamilelikte ve östrojen verilmesinden sonra fizyolojik olarak artar. Akut ve kronik enfeksiyonlarda, sirozlarda, malign tümörlerde, lösemi ve pernisiöz anemide ve multipl sklerozda patolojik olarak artar. Ancak son iki hastalıkta seruloplazmin azalır.

Malign proses ve serum bakır düzeyleri arasındaki en yakın ilişki genelde malign lenfomalarda ve özellikle Hodgkin hastalığında ve akut lenfositik lösemide bildirilmiştir (9). Yüksek serum bakır düzeyleri; akciğer karsinomu, gastro intestinal sistem karsinomu, meme karsinomu ve osteosarkom gibi solid tümörlerde de bildirilmiştir (10). Ayrıca yine yapılan bazı çalışmalarda (2,4,5), jinekolojik malignitelere serum bakır düzeyleri araştırılmıştır ve over karsinomu hariç olmak üzere malignitenin stage'ı ile serum bakır düzeyinin artışı arasında bir korelasyon bulunmuştur (4,5). Bilindiği gibi jinekolojik malignitelerin büyük bir çoğunluğunda artmış olan östrojen üretimini etyolojiden sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle yine etyolojilerinde östrojenlerin rol oynadığı myoma uteri olgularında da serum bakır ve seruloplazmin düzeylerindeki değişiklikleri izlemek için böyle bir çalışma yapmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD: Olgularımızı D.E.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine myoma uteri nedeni ile müracaat eden ve opere edilen 30 hasta ile 13 kişilik kontrol grubu oluşturmaktadır. Bu olguların hiçbirisi myoma uteri nedeni ile hormonal tedavi görmemiş (özellikle östrojen verilmemiş), karaciğer hastalığı geçirmemiş, gebelik testleri olumsuz olan ve oral kontraseptif kullanmayan hastalardı. Tüm hastalarda anestezi altında muayene ve fraksiyone küretaj uygulandı. Operasyon esnasında şüpheli görülen alanlardan (periton, retroperitoneal

ve periaortik lenf bezlerinden) biopsi yapılarak Ca. olmadığı tespit edildi.

Bakır belirlenmesi için hastalardan D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı'nda sabah aç olarak alınan kan, iz elementlerle kontaminasyonlardan kaçınmak için asitle yıkanmış özel cam tüplere alındı. Serum ayrıldı ve +4C°'de test gününe kadar (1-2 hafta) bekletildi. Analizler serumda yapıldı.

Bakır tayini: Serumda proteinle kompleks halinde olan bakır, bir asid hidrokinaz solusyonu ile bu kompleksden ayrılarak Cu⁺'e indirgenirdi. Serum deproteinizasyonundan sonra süpernatant spesifik bir bakır reaktifi olan bathokuprein disulfonatla renklendirilip spektrofotometrik ölçümü yapıldı. Bu analizler için Boehringer-Mannheim hazır reaktifleri kullanıldı(14).

Seruloplazmin tayini: Seruloplazmin enzimatik aktivitelerinin ölçülmesine dayalı spektrofotometrik O.Boyd-Houchin (8) yöntemi kullanılarak belirlendi. Serum parafenilen-diamin'le reaksiyonda mavi-mor bir renk oluşturdu. Bu reaksiyon sodyum asidle durduruldu ve sonra sonuç fotometrik olarak değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde Student-t testi kullanıldı.

BULGULAR:

Tablo I

Grup	Hasta Sayısı	Ortalama Serum Cu Düzeyi(ug/dl)	Ortalama Serum Seruloplazmin Düzeyi(mg/dl)
A 2 gebelik cesametinden küçük myoma uteri	21	142.4	46.1
B 2 gebelik ayı cesametinden büyük myoma uteri	9	157.0	49.0
Total	30	146.8	47.0
C Kontrol grubu.	13	143.6	38.9

30 olgu; 2 aylık gebelik cesametinden küçük myoma uteri olguları(Grup A) ve 2 aylık gebelik cesametinden büyük myoma uteri olguları(Grup B) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ayrıca 13 olgulu bir kontrol grubu oluşturuldu. Her 3 grupta ve hacmine bakılmaksızın tüm myom olgularında ortalama serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri bulundu (Tablo 1).

Grup A:Bu grupta ortalama serum Cu düzeyi 142.4ug/dl idi. Ortalama seruloplazmin değeri ise 46.1. mg/dl idi. Her ikisi de normal sınırlar içerisinde bulundu.

Grup B: Bu grupta ortalama serum Cu'si 157.0 ug/dl; ortalama serum seruloplazmin düzeyi 49.0 mg/dl idi.

Tüm myom olguları değerlendirildiğinde ortalama serum Cu düzeyi 146.8 ug/dl, ortalama serum seruloplazmin düzeyi 47.0 mg/dl idi.

Grup C: Kontrol olgularını içeren bu grupta, ortalama serum Cu düzeyi 143.6 ug/dl, seruloplazmin düzeyi 38.9 mg/dl idi.

A ve B gruplarında bulunan tüm olguların küretaj neticeleri myoma bağlı endometrium değişiklikleri, parsiyel hiperplazi olarak geldi. Histerektomi sonrası patolojik tetkik sonucu ise leiomyom olarak geldi.

Kontrol grubunu ise oral kontraseptif ve östrojen almayan karaciğer hastalığı bulunmayan, myomax, pelvik iltihabi hastalık bulguları olmayan olgular oluşturdu.

Yukarıdaki gruplarda haftanın ortalama serum bakır düzeyleri normal sınırlar içinde olarak değerlendirildi. (Serum Cu: 65-165 ug/dl normal). Seruloplazmin ortalama serum değerleri ise sadece iki aylıktan büyük myomlarda 49.0mg/dl olarak bulundu. (Serum seruloplazmini: 20-40mg/dl normal). Ancak istatistikî açıdan bu fark önemsizdi ($p > 0.05$).

Grup A ve grup B arasında, ayrıca grup A ve B ile total myom olguları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Myomlu grupla, kontrol grubu arasında yaş ortalaması yönünden bir fark yoktur.

Tablo 2	Olgu Sayısı	Yaş Ortalaması
Myoma Uteri	30	44.7
Kontrol	13	46.3

TARTIŞMA: Yapılan çalışmalarda belli neoplastik dokularda Cu düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (2,4,5,9,10). Bu, araştırmacıları insanlarda tümörün varlığının ve ilerlemesinin hassas ve güvenilir olarak tespitini sağlayan yeni bir yöntemin ortaya çıkarılmasına itmiştir. Bu da iz elementlerin ve özellikle bakırın izlenmesidir. Nitekim yüksek serum bakır düzeyleri lösemi, Hodgkin hastalığı ve malign lenfomalar gibi çeşitli kanser tiplerinde tespit edilmiştir(9). Böylece kanserli hastalarda serum bakır düzeylerinin hastalığın aktivite ve prognozunu değerlendirmede hatırı sayılır bir yöntem olduğu tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir. Şurası da bir gerçektir ki malign ve non-malign hastalıklarda da iz elementlerin rolü ve etki şekillerine

açıklık getirebilmek için leze dokularda her elementin içeriğinin saptanması gerekir.

Biz yaptığımız çalışmada nonmalign bir hastalık olan fakat %1-2 maligniteye dönüşme ihtimali bulunan uterus myomlarında serum seruloplazmin ve Cu düzeylerini tespit ettik. Amacımız bu olgulardaki Cu düzeylerinin ne seviyede olduğu, myomun büyümesi ile serum Cu düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığı ve maligniteye dönüşmede serum Cu seviyelerinin bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktı. Myom, bilindiği gibi uterus adalesinin önlenemeyen bir çoğalması, başka bir deyişle hiperplazi ve hipertrofidir. Hipertrofi ve hiperplaziden genel olarak serbest radikal iyonlar ve özellikle süperoksit radikali sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalar da (10) bakırın eser düzeylerinin, OH'in neden olduğu biyolojik zararı artırdığını göstermektedir. Çeşitli enzim aktivitelerinin kaybı, DNA'daki tek veya iki zincirin kırığı ve proteinlerin farklı özelliklerindeki değişimlere (ki bunlar tüm myom hücrelerinde mevcuttur) artmış intrasellüler Cu düzeyleri neden olabilir. Bu nedenle bakırın eser düzeylerinin birikimi intrasellüler seviyede zarara neden olabilir.

İnsanda serum bakır düzeyleri stabildir, gıda alımından etkilenmez, diurnal farklılıklar göstermez(1). Buna rağmen serum bakır düzeyleri kadınlarda erkeklerden hafif daha yüksektir; ve ilerleyen yaşla birlikte artmaya eğilim gösterir (3,12).

Biz yaptığımız çalışmalarda iki gebelik ayı cesametten büyük ve iki gebelik ayı cesametten küçük myomlarda serum bakır düzeylerini normal hudutlarda bulduk. İstatistikî açıdan anlamlı olmamasına rağmen, seruloplazmini sadece iki aylıktan büyük myomlarda 49.0mg/dl ile artmış olarak bulduk. (kontrol ortalaması 38.9 mg/dl). Bilinir ki myomların etyolojisinde östrojen fazlalığı rol alır. Kanaatimizce iki aylıktan büyük myomlarda seruloplazminin yüksek bulunuşu östrojenlere bağlıdır. Nitekim Schenler ve ark. (11,12) yaptıkları çalışmada oral kontraseptif sianlarda ve gebelerde serum bakır düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bunu da östrojen yüksekliğine bağlamışlardır.

Malignitelerde ve nonneoplastik hastalıklarda bakırın rolü devamlı araştırılmaktadır. Az önce de kısmen değindiğimiz gibi yükselmiş bakır düzeyleri hidrosil köklerini artırmaktadır, böylece nükleik asit hasarına neden olmakta ve bunun da hipertrofi ve hiperplaziye neden olduğu bir hipotez olarak ileri sürülmektedir (10). İki aylıktan büyük myomlarda artmış bir hipertrofi ve hiperplaziyi patolojik raporlarıyla tespit etmiş olmamız ve bu olgularda yüksek düzeyde seruloplazmine

rastlamamız bu teoriyi destekler gibi görülmektedir. Belki de biz, iki üç, dört aylık myom olgularımızda ekstirpasyona gitmeden aylık kontrollerle büyümelerini ve seruloplazmin ile serum bakır seviyelerini takip etseydik belki bu myomlar sarkoma dönüştürebilecek ve hem seruloplazmin hem de serum bakır seviyeleri daha da yükselebilecekti. Serum bakır seviyesi ve seruloplazminin yükselmesi ile ilgili ilginç bir teori de hipertrofiye olan hücre yüzeylerinde seruloplazminin resialize olduğu ve bu işlem nedeni ile azalmış katabolizmanın yüksek seviyelerinden sorumlu olabileceğidir (6). Ehud ve arkadaşları (5), östrojenlerinden son derece yüksek bulunduğu over karsinomu olgularını benign noninflamatuar lezyonlardan ayıran 150 ug/dl'lik serum bakır düzeyi bildirmişlerdir. Hatta daha da ileriye giderek bu serum bakır seviyesinin kemoterapinin etkinliğinde bir gösterge olarak kullanılabileceğini, over karsinomlarında tedaviye cevap esnasında hastalık aktiviteleri azalırken düştüğünü ve dolayısıyla düşük bakır seviyelerinin bir remisyon durumunu gösterdiğini belirtmişlerdir (4). Diğer araştırmacılar da jinekolojik malignitelere serum bakır seviyelerinde artış belirtmişlerdir (2,4,5). Biz yaptığımız çalışmada serum bakır seviyelerini 165 ug/dl'nin altında bulduk. Yukarıdaki literatür ışığı altında bu yüksek hassasiyet oranı üzerindeki değerler özellikle iki aylıktan büyük myomlarda sarkoma gidiş açısından dikkat çekici olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adelstein SJ, Vallee BL.: Copper metabolism in man. N.Engl. J. Med. 1961; 265: 892-897, 942-946.
2. Birdi A, Gupta S, Gambhir SS.: Serum copper in carcinoma of cervix uteri as an indicator of successful radiotherapy. J. Surg. Oncol. 1983; 22: 193-6.
3. Cartwright GE, Wintrobe MM.: Copper metabolism in normal subject. Am. J. Clin Nutr. 1964; 14: 224-232.
4. Ehud JM, Raphael U, Chaim D, Josef M, Shaul D, Josef GS.: Serum copper level in gynecologic malignancies. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987; 157: 93-96.
5. Ehud JM, Raphael U, Josef M, Josef GS.: Serum copper level in ovarian carcinoma. Cancer 1985; 56: 856-859.
6. Fisher GL, Shifrine M: Hypothesis for the mechanism of elevated serum copper in cancer patients. Oncology 1978; 35: 22-25.

7. Frankel S, Reitman S, Sonnan with AC.(Ed.): Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis Vol.I., GV.Mosby Co. Saint Louis, 1970; pp 448.
8. Houckin OD: A rapid colorimetric method for the quantitative determination of copper oxidase activity. Clin Chem. 1958; 4: 519.
9. Hrgovcic M, Tessmer CF, Brown BW et.al.: Serum copper studies in the lymphomas and acute leukemias. In: Arell IM Ed. Progress in Clinical Cancer Vol. 5, New York: Grane and Startton Inc. 1973; 122-153.
10. Margoliath EJ, Schenker JG, Chevion M: Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. Cancer 1983; 52: 868-872.
11. Schenker JG, Jungreis E, Polishuk WZ: Serum copper levels in normal and pathologic pregnancies. Am. J. Obst. Gynecol. 1969; 105: 933-937.
12. Schenker JG, Jungreis E, Polishuk WZ: Oral contraceptives and correlation between serum copper and ceruloplasmin levels. Int. J.Fertil. 1972; 17: 28-32.
13. Tietz NW (Ed): Textbook of Clinical Chemistry, Vol I. WB. Saunders and Co., Philadelphia. 1986; 595-596.
14. Zak B; Landen JW, Williams LA: Determination of copper and iron. Amer J Med Techn 1960; 26: 51-62.