

# SERVİKS KARSİNOMU VE YÜKSEK DERECELİ SKUAMOZ İNTRAEPİTELYAL LEZYONLARDA SERUM FOLAT, VİTAMİN B12, HOMOSİSTEİN VE ESER ELEMENT DÜZEYLERİ

Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca, Dr. Cihan Toğrul, Dr. Eralp Başer, Dr. Bülent Özdal, Dr. Tayfun Güngör

## ÖZET

**Amaç:** Serviks kanseri ve yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyon(HSIL) tanısı alan hastalarda folat, vitamin B12 , homosistein, eser element çinko, bakır, demir), serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması.

**Materyal ve Metod:** Hastanemiz jinekolojik onkoloji kliniğinde 2008-2011 yılları arasında takip ve tedavisi yapılan HSIL ve serviks karsinomu olguları retrospektif olarak incelendi. Elli dört olgu HSIL , 65 olgu ise serviks kanseri tanısı almıştı. Olguların yaşı, biyopsi tanısı, serum eser elementleri (çinko, bakır, demir), folat, vitamin B12, ferritin, homosistein düzeyleri ile serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) kaydedilerek karşılaştırıldı. Olgular ayrıca yaşlarına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Grupların çinko, demir, folat ve B12 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bakır, SDBK, ferritin ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Yaş gruplarına göre, Grup 1( $<50$ ) ile Grup 2 (50 yaş üstü) arasında, SDBK, ferritin, homosistein değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Çinko, bakır, demir, folat, B12 değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Serum eser elementleri, folat, vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin preinvaziv lezyon oluşumu ve servikal karsinogenezdeki rolünün ortaya konulabilmesi için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Serviks Kanseri; Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyon; Vitamin B12; Folat, Homosistein; Eser Element.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine folate, vitamin B12, homocysteine, trace elements (zinc, copper, iron), serum iron binding capacity and ferritin levels in cervical cancer and high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) patients.

**Material and Methods:** HSIL and cervical cancer patients, who treated in our gynecologic oncology unit between 2008-2011, were investigated retrospectively. Fifty-four patient were in HSIL group and 65 were in cervical cancer group. Folate, vitamin B12, homocysteine, trace elements (zinc, copper, iron), serum iron binding capacity and ferritin levels, patients age, diagnosis were recorded.

**Results:** There was no statistical significant difference in zinc, iron, folate, B12 levels between HSIL and cervical cancer groups ( $p>0.05$ ). Copper, serum iron binding capacity, ferritin, homocysteine levels were significantly different between two groups ( $p<0.05$ ). Between different age groups (under 50 and above 50 years) there were significant difference in serum iron binding capacity, ferritin, homocysteine levels ( $p<0.001$ ). However, no statistical significant difference in zinc, copper, folate, iron, B12 levels between two age groups were detected. ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Future trials are needed to determine the role of serum trace elements, folate, vitamin B12 and homocysteine levels in development of cervical preinvasive lesions and carcinogenesis.

**Key Words:** Cervical Cancer; High Grade Squamous Intraepithelial Lesion; Vitamin B12; Folate; Homocysteine; Trace Element.

Geliş tarihi: 29/08/2012

Kabul tarihi: 17/09/2012

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

İletişim: Dr. Eralp Başer

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Ankara

Tel: 0312 306 53 04

E-Posta: eralpbaser@gmail.com

## Giriş

Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir ve dünya çapında yılda yaklaşık 530.000 yeni vaka ile 275.000 ölüme sebep olur (1). Ölümlerin %85'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülür. Daha önce yapılan çalışmalarda viral enfeksiyon ve servikal karsinogenez riski arasında güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. İnvaziv servikal kanserlerin öncüsü skuamöz intraepitelyal lezyonlardır ve human papillomavirus (HPV) bu lezyonlar için major bir risk faktörüdür (2).

HPV enfeksiyonunun yaygın olarak görülmesine rağmen, yüksek riskli HPV ile enfekte olguların yalnızca % 5 'i servikal kansere ilerler. Bu durum, servikal karsinogenezde HPV dışında başka faktörlerin de karsinogenezde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir (3).

Servikal kanser etyopatogenezinde folat ve B12 vitamin düzeylerinin olası kanser gelişimiyle ilişkisini konu alan araştırmalar mevcuttur (4,5). Folik asit ve B12 vitaminin servikal kansere karşı olası koruyucu etkisi, DNA sentezi ve hasarlı DNA'nın tamirindeki görevine dayanır (4,5). Folat, DNA metilasyonunda görev alarak, gen ekspresyonunu ve stabilitesini etkiler (5). B12, metiyonin sentazın kofaktörü olup, homosisteinin metiyonine dönüşümünü etkiler. Ayrıca, hücreye folat girişini kontrol eder (6). Folat da metiyonin sentazın kofaktörüdür. Bu mekanizma nedeniyle, folat ve B12 konsantrasyonları, homosistein konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Azalmış folat ve B12 düzeyleri ile, artmış homosistein düzeylerinin servikal karsinogenezde rol alabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (7,8). Bunların dışında, eser elementler olan bakır, çinko ve demirin serum düzeyleri ile karsinogenez arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, serviks kanseri ile, onun prekürsörü olan yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (HSIL- CIN 2 ve CIN 3) olgularında serum B12, folat, bakır, çinko, demir, ferritin, serum demir bağlama kapasiteleri (SDBK) ve homosistein düzeyleri araştırılmaktadır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, hastanemiz yerel araştırma kurulunun onayını takiben, jinekolojik onkoloji kliniğinde

2008-2011 yılları arasında takip ve tedavisi yapılan HSIL ve serviks karsinomu olgularının hastane bilgisayar ve yazılı dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, biyopsi tanısı, serum eser elementleri (çinko, bakır, demir), folat, vitamin B12, ferritin, homosistein düzeyleri ile serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) kaydedildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, servikal biyopsi sonucunda HSIL (CIN 2 veya CIN 3) veya serviks kanseri tanısı almış, halen folik asit, B12 veya demir tedavisi almayan, gebe olmayan kadınlar dahil edildi. İlgili çalışma parametrelerine ulaşamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Verilerin istatistiksel analizi, bilgisayar ortamında SPSS 16.0 for Windows programı ile yapıldı. Sürekli nicel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak belirtildi. Öncelikle tüm olgular birlikte, ardından serviks kanseri ve HSIL grupları birbirleriyle, yukarıda sayılan parametreler açısından karşılaştırıldı. Olgular ayrıca yaşlarına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Elli yaş altı Grup 1, >50 yaş Grup 2 olarak belirlendi. Parametreler normal dağılım açısından Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal parametreler T-testi ile, göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

## SONUÇLAR

Elli-dört olgu HSIL ve 65 olgu serviks kanseri olmak üzere, toplam 119 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $50.2 \pm 14.2$  (aralık 28- 84) idi. HSIL grubunun yaş ortalaması  $41 \pm 10.9$  (aralık 28-75), serviks kanseri grubunun yaş ortalaması  $57.1 \pm 12.9$  (aralık 32-84) idi ( $p < 0.001$ ). Çalışma olgularına ait çinko, bakır, demir, folat, vitamin B12, ferritin, homosistein düzeyleri ile SDBK değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Serviks kanseri ve HSIL olgularının çalışma parametrelerine ait değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Grupların çinko, demir, folat ve B12 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Bakır, SDBK, ferritin ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

Yaşlara göre çalışma parametrelerinin dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. Yaş gruplarına göre, Grup 1 ile Grup 2 arasında, SDBK, ferritin, homosistein değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Çinko, bakır, demir, folat, B12 değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1**—Tüm Olguların Serum Çinko, Bakır, Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK), Folat, B12, Ferritin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre (Birim)	Alt Sınır	Üst Sınır	Ortalama	Standart Sapma
Çinko (µg/dl)	61	153	96,1	15,9
Bakır (µg/dl)	70	234	124,4	26,1
Demir (µg/dl)	13	170	61,8	35,6
SDBK (µg/dl)	74	651	239,2	99,6
Folat (ng/ml)	3	22	10,7	4,0
B12 (pg/ml)	150	1200	335,4	255,7
Ferritin(ng/ml)	1	281	49,6	57,6
Homosistein (mmol/l)	2	21	8,7	4,3

**Tablo 2**—Serviks Kanseri ve Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonlardaki (HSIL) Serum Çinko, Bakır, Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK), Folat, B12, Ferritin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre (Birim)	Serviks Kanseri (n:65)		HSIL (n:54)		P
	Aralık	Ortalama	Aralık	Ortalama	
Çinko (µg/dl)	71-153	95,4±16.0	61-133	97.1±15.8	0.273
Bakır (µg/dl)	70-234	130.6±29.3	76-158	116.9±19.3	<b>0.006</b>
Demir (µg/dl)	15-138	56.2±31.1	13-170	68.5±39.5	0.125
SDBK (µg/dl)	93-651	223.8±103.6	74-476	257.7±92.0	<b>0.029</b>
Folat (ng/ml)	4.1-20	11.0±3.9	3-22	10.4±4.1	0.352
B12 (pg/ml)	150-1200	321.2±256.3	150-1200	352.4±256.5	0.285
Ferritin (ng/ml)	1.5-281	70.9±66.0	3-154	23.9±29.6	<b>&lt;0.001</b>
Homosistein (mmol/l)	4-21	9.8±4.4	2-16.9	7.4±3.8	<b>0.001</b>

**Tablo 3**—Yaş Gruplarına Göre Serum Çinko, Bakır, Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK), Folat, B12, Ferritin ve Homosistein Düzeyleri

Parametre (Birim)	Grup 1 (<50yaş) (n:67)		Grup 2 (≥50 yaş) (n:52)		P
	Aralık	Ortalama	Aralık	Ortalama	
Çinko (µg/dl)	61-133	95,5±16.2	76-153	97.0±15.6	0.834
Bakır (µg/dl)	86-234	125.4±27.3	70-181	123.0±24.6	0.841
Demir (µg/dl)	13-170	62.2±37.2	17-138	61.2±33.7	0.968
SDBK (µg/dl)	74-651	264.7±112.2	93-334	206.4±68.6	<b>0.002</b>
Folat (ng/ml)	3-22	10.6±4.2	4.1-20	10.8±3.8	0.797
B12 (pg/ml)	150-1200	360.9±286.2	150-1200	302.5±208.3	0.437
Ferritin (ng/ml)	1.4-154	26.6±32.1	3-281	79.2±68.9	<b>&lt;0.001</b>
Homosistein (mmol/l)	2-16.9	7.3±3.6	5-21	10.5±4.57	<b>&lt;0.001</b>

## TARTIŞMA

Serviks kanseri, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Serviks kanserinin prekürsörü olan HSIL (CIN2 ve CIN3) olgularının erken tanı ve tedavisi sayesinde invaziv

kanser sıklığı azalsa da, halen yeterince etkili olmayan veya hedef kitleye ulaştırılmayan tarama programları nedeniyle serviks kanseri olguları halen karışımıza azımsanamayacak derecede çok çıkmaktadır. Bilindiği gibi, servikal karsinogenezde HPV'nin çok önemli bir rolü mevcuttur. HPV ile serviks kanseri

arasındaki sebep-sonuç ilişkisi net olmakla birlikte, yüksek riskli HPV taşıyıcısı olgularının çoğunun serviks kanserine ilerlemediği bilinmektedir. Yüksek riskli HPV taşıyan olguların invaziv kansere ilerleme riskini arttıran faktörler günümüzde pek çok araştırmanın konusudur.

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışma, folik asit ve B12 vitamininin karsinogenezdeki rolünü araştırmıştır. Burada öne sürülen mekanizma, folat ve B12'nin metiyonin sentezinin kofaktörü olarak görev yapmasıdır. Folat ve B12 birlikte homosisteinden metiyonin sentezlenmesinde görev alır. Metiyonin ise DNA stabilizasyonu ve ekspresyonunda görev alır. Bu iki vitaminin eksikliğinde metiyonin sentezlenmez ve homosistein miktarı artar. Ayrıca, serviks kanserleri ve yüksek dereceli prekanseröz lezyonlarda serum folat ve B12 düzeylerinin önemini araştıran çalışmalar mevcuttur. Ann ve arkadaşları folat düzeylerinin yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon ve HPV persistansı üzerine olan etkisini araştıran bir makalede folik asidin HPV'nin karsinogenik etkisini azalttığı gösterilmiştir (4). Benzer olarak, Anthony J ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum folat ve B12 düzeyleri ile servikal kanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda HSIL ve serviks kanseri olguları arasında serum B12 ve folat düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Metiyonin metabolizması sırasında üretilen homosistein düzeyi, düşük folik asit ve B12 değerleri ile birlikte servikal kanser için risk faktörü belirteci olarak kullanılabilir. Weinstein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, düşük serum folik asit ve yüksek homosistein değerlerinin kadınlarda servikal kanser için artmış risk ile ilişkili olarak bulmuşlardır (9). Çalışmamızda da benzer şekilde HSIL ve serviks kanseri grupları arasında homosistein düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup homosistein düzeyleri serviks kanseri grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Serum eser elementlerinin servikal karsinogenezdeki rolü açık olmamakla birlikte, bir takım araştırmalarda bu maddelerin tümöral oluşum ve sonrasındaki basamaklarda rol alabileceği öne sürülmüştür. Bakır elementinin, serbest radikallerin hücreler üzerine olan zararlı etkilerini önleyerek (antioksidan etki) kanser oluşum riskini azaltabileceğini öne süren araştırmalar mevcuttur. Bu etkinin tam mekanizması açık olmayıp, bu konuda araştırmalar sürmektedir. Bunla-

rın aksine, bakırın antijenezdeki rolü nedeniyle, yüksek bakır düzeylerinin kanserin ilerleme hızını arttırabileceğini öne süren çalışmalar da olmuştur (10-12). Bizim çalışmamızda da HSIL ve serviks kanseri grupları arasında bakır düzeylerine bakıldığında HSIL grubunda bakır düzeyleridaha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç bakırın antioksidan özelliğinden dolayı kansere karşı koruyucu etkisi savunan literatürü destekler niteliktedir.

Çinko düzeyinin kanser ile ilişkisini konu alan az sayıda çalışma mevcuttur. Bu eser element, DNA'nın yapılandırılmasında ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Özellikle çinko eksikliğinin baş ve boyun kanserleri açısından risk faktörü olabileceğini savunan yazarlar vardır. HPV'nin baş ve boyun kanserleri etiopatogenezindeki rolü göz önüne alındığında düşük çinko düzeylerinin serviks kanseri oluşumundaki yeri araştırılmaya değerdir (12). Bizim çalışmamızda HSIL ve serviks kanseri grupları arasında çinko düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen bu alanda daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demirin reaktif oksijen türlerini ve E6, E7 gen ekspresyonunu artırıcı etkisini araştıran in vitro araştırmalar mevcuttur (13). İn vitro çalışmalarda demir düzeylerinin onkojenik progresyonda önemli olabileceği gösterilse de epidemiyolojik çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Burdan yola çıkarak demir düzeyi yüksek ve demir düzeyleri ile ters orantılı şekilde serum demir bağlama kapasiteleri (SDBK) düşük hastalarda HPV persistansı ve servikal kanser riskinin fazla olduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda, serviks kanseri ve HSIL grupları arasında demir düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak SDBK düzeyleri HSIL olgularında daha yüksek bulunmuştur. Bu da SDBK yüksekliğinin servikal kanser açısından koruyucu faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Ferritin düzeyleri de oksidatif stress ile pozitif ilintilidir (14). Ancak ferritin düzeyleri ile ilgili yapılan epidemiyolojik kanser çalışmaları sonuçları çelişkilidir. Yüksek ferritin düzeylerinin kanser riskini arttırdığını savunan çalışmalar olmakla birlikte (15), bunun aksini bildiren yayınlar da mevcuttur (16). Bizim çalışmamızda, serviks kanseri grubunda serum ferritin değeri HSIL grubuna oranla daha yüksek saptandı.

Özetle folat ,B12 ,homosistein ve eser element düzeylerinin servikal preinvaziv lezyon veya invaziv tümör gelişimindeki rolü halen net değildir. Bu konuda yapılacak daha geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61 (2):69-90. doi:caac.20107 (pii) 10.3322/caac.20107.
2. Schiffman MH, Castle P (2003) Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 95 (6):E2.
3. Ostor AG (1993) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12 (2):186-192.
4. Butterworth CE, Jr. (1992) Effect of folate on cervical cancer. Synergism among risk factors. *Ann N Y Acad Sci* 669:293-299.
5. Mason JB, Levesque T (1996) Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology (Williston Park)* 10 (11):1727-1736, 1742-1723; discussion 1743-1724.
6. Hoffbrand AV, Weir DG (2001) The history of folic acid. *Br J Haematol* 113 (3):579-589. doi:bjh2822 (pii).
7. Alberg AJ, Selhub J, Shah KV, Viscidi RP, Comstock GW, Helzlsouer KJ (2000) The risk of cervical cancer in relation to serum concentrations of folate, vitamin B12, and homocysteine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9 (7):761-764.
8. Flynn MA, Herbert V, Nolph GB, Krause G (1997) Atherogenesis and the homocysteine-folate-cobalamin triad: do we need standardized analyses? *J Am Coll Nutr* 16 (3):258-267.
9. Weinstein SJ, Ziegler RG, Selhub J, Fears TR, Strickler HD, Brinton LA, Hamman RF, Levine RS, Mallin K, Stolley PD (2001) Elevated serum homocysteine levels and increased risk of invasive cervical cancer in US women. *Cancer Causes Control* 12 (4):317-324.
10. Martin-Lagos F, Navarro-Alarcon M, Terres-Martos C, Lopez GdlSH, Lopez-Martinez MC (1997) Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. *Sci Total Environ* 204 (1):27-35. doi:S0048969797001630 (pii).
11. Lowndes SA, Adams A, Timms A, Fisher N, Smythe J, Watt SM, Joel S, Donate F, Hayward C, Reich S, Middleton M, Mazar A, Harris AL (2008) Phase I study of copper-binding agent ATN-224 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 14 (22):7526-7534. doi:14/22/7526 (pii) 10.1158/1078-0432.CCR-08-0315
12. Wu T, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smit E (2004) Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults. *Ann Epidemiol* 14 (3):195-201. doi:10.1016/S1047-2797(03)00119-4 S1047279703001194 (pii).
13. Poljak-Blazi M, Jaganjac M, Sabol I, Mihaljevic B, Matovina M, Grce M (2011) Effect of ferric ions on reactive oxygen species formation, cervical cancer cell lines growth and E6/E7 oncogene expression. *Toxicol In Vitro* 25 (1):160-166. doi:S0887-2333(10)00271-7 (pii) 10.1016/j.tiv.2010.10.013.
14. Lee DH, Zacharski LR, Jacobs DR, Jr. (2006) Comparison of the serum ferritin and percentage of transferrin saturation as exposure markers of iron-driven oxidative stress-related disease outcomes. *Am Heart J* 151 (6):1247 e1241-1247. doi:S0002-8703(06)00266-3 (pii) 10.1016/j.ahj.2006.03.009.
15. Stevens RG, Cologne JB, Nakachi K, Grant EJ, Neriishi K (2011) Body iron stores and breast cancer risk in female atomic bomb survivors. *Cancer Sci* 102 (12):2236-2240. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02080.x
16. Cross AJ, Sinha R, Wood RJ, Xue X, Huang WY, Yeager M, Hayes RB, Gunter MJ (2011) Iron homeostasis and distal colorectal adenoma risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 4 (9):1465-1475. doi:1940-6207.CAPR-11-0103 (pii) 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0103.