

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç.Dr. İlham SABUNCU

DERİ TÜMÖRLERİNDE
TÜMÖRAL DOKU, SAĞLAM DOKU ve SERUMDA
ÇİNKO İLE BAKIR SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

- UZMANLIK TEZİ -

Dr. Sevim GÜLER /

ESKİŞEHİR-1988

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa no</u>
ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	2
GENEL BİLGİLER	5
MATERYAL ve METOD	29
BULGULAR	36
TARTIŞMA	43
SONUÇ	51
ÖZET	53
KAYNAKLAR	55
EK	64

Ö N S Ö Z

Araştırmamıza kıymetli fikirleriyle yön verip, teşvik ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Doç.Dr.İlham SABUNCU'ya şükranlarımı sunar, Biyokimya bölümünde çalışmamıza emeği geçen tüm arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

G İ R İ Ő

Deri tümörleri dermatolojinin konuları arasında geniş ve önemli bir yer tutar. OluŐmalarında bazı etyolojik faktörlerin suçlanmasına rağmen kesin sebep henüz bilinmemektedir. Artan teknik imkanların tıpta uygulanmaya başlanmasıyla pek çok konu daha anlaşılır hale gelmiştir. Atomik absorpsiyon spektrofotometrelerinin gelişimi eser elementlerin hücre metabolizmasındaki ve normal biyolojideki rolü, eksikliği veya fazlalığının sebep olabileceği sonuçların saptanmasını sağlamıştır.

Bazı elementler canlı organizmasında veya dokularında çok az bulunsalar bile temel besinlerdendirler. Yaşamın devamı, büyüme ve çoğalma için gereklidirler. Organizmada çok az bulunmalarından dolayı eser element adını alırlar. Esansiyel element olarak da bilinen bu elementler: Demir, kobalt, bakır, manganez, molibden, selenyum, krom, flor, silikon, nikel, çinko, kalay ve arseniktir. Bunlar esansiyel olmaları yanında organizmaya fazla alındıklarında

toksiktirler (19,22,37,39,49).

Eser elementlerin normal ve kanserli derideki konsantrasyonlarıyla ilgili bilgiler azdır. Bakır ve çinkonun pigmente ve unpigmente olarak normal derinin stratum germinativum tabakasında bulunduğu bildirilmiştir (3). Biyopsilerin alınmasında bir takım zorluklar vardır. Aynı büyüklükte lezyonların alınması her zaman mümkün değildir. Sağlıklı derinin özellikle yüzde ve görünen bölgelerindeki biyopsileri de estetik olarak arzu edilmemektedir. Ayrıca örneklerin alınması, çalkalanması ve hazırlanması sırasında kontaminasyon riski vardır (12).

Tümörlerin ortaya çıkışında bakır ve çinkonun rolü bilinmemektedir. Herhangi bir organik değişiklikte enzim aktivitesi esastır. Eser element imbalansı bir enzim aktivitesini diğerine göre artırabilir veya enzimde fonksiyon bozukluğu olabilir. İkinci sebep bakır ve çinko için muhtemel görülmemektedir (43).

Yukarıda belirtilen bilgilerin ışığı altında:

1. Deri tümörlü hastalarda, tümöral doku çinko ve bakır konsantrasyonlarıyla aynı hastaların sağlam deri çinko

ve bakır konsantrasyonlarını;

2. Deri tümörlü hastalardaki tümöral doku çinko ve bakır konsantrasyonlarıyla kontrol grubunun çinko ve bakır konsantrasyonlarını;

3. Deri tümörlü hastalardaki sağlam deri çinko ve bakır konsantrasyonlarıyla kontrol grubunun çinko ve bakır konsantrasyonlarını;

4. Deri tümörlü hastaların, serum çinko ve bakır seviyeleriyle kontrol grubunun serum çinko ve bakır seviyelerini belirlemeyi ve aralarında bir korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A. DERİ TÜMÖRLERİ

Tümör (Tu'mere: Şişlik) kelimesi, her türlü hücre toplanmasına verilen bir addır. Fakat çoğunlukla bir organdaki belirli bir hücreden başlangıcını alarak etraf dokuya bağlı olmaksızın çoğalan ve büyüyen her türlü malforme veya neoplastik kitlelere denir (45).

Deri kanserleri malign hastalıklar arasında en sık görülenidir. Değişik ülkelerde deri kanseri tüm kanser vak'alarının yaklaşık % 14.5-60 ını oluşturmaktadır. Avustralya ve İran gibi ülkelerde en çok görülen kanser çeşidinin deri kanseri olması yanında Eskimolarda hiç görülmemekte, negrolarla Hintlilerde ise çok az görülmektedir. Albinos ve beyaz ırkta deri kanserinin fazla görüldüğü bir çok yazar tarafından doğrulanmaktadır. Belirli ırklarda oluşma oranı yönünden farklılıklar gösteren deri kanserleri natür bakımından da farklılıklar gösterirler. Örneğin; Negrolarda

squamous cell Ca ların; avrupalı beyazlarda basall cell Ca ların fazla görölmesi gibi (4,23).

Deride kanser yapan faktörlerle ilgili fikir bundan 200 yıl önce Sir Percival Pott tarafından ileri sürölmüşdür. Taş kömürü katranınının damıtılması ile saflaştırılması işlerinde ve uzun süre baca temizleyici olarak çalışan kişilerde daha sonraları ortaya çıkan deri ve scrotum kanserleri dikkati çekmiş, fakat meslek hastalığı olarak kabul edilerek fazla üzerinde durulmamıştır. 1915 yılında iki japon ilim adamı tavşan kulağına tekrarlanan katran sürme işlemleri sonucunda tavşan kulağında kanser oluşturmuşlardır. Daha sonra yapılan bir çok deneysel çalışmalarda bu fikri desteklemektedir (23,29,33).

Bütün tümörlerde olduğu gibi deri tümörlerinin de başlangıcını aldığı doku ile tümörün iyi veya kötü huylu oluşu ön plana alınır (45). Bazı malign tümörler squamous cell karsinomada olduğu gibi matür grup hücrelerden menşey alırlar. Diğer tümörler basal cell epiteliomadaki gibi pluripotensiyel immatür hücrelerden menşey alırlar (29). Bu durumda deri tümörleri iyi ve kötü huylu oluşlarına göre iki gruba ayrılabilir:

1. Benign (iyi huylu) deri tümörleri: Büyümeleri genellikle yavaş olup, spontan olarak durur. Sadece buldukları bölgelerde genişleme özelliğine sahip olan tümörlerdir. Metastaz görülmez, hastanın genel durumunu bozmaz.

2. Malign (kötü huylu) deri tümörleri: Bunlar deri kanseri olarak nitelendirilen tümörlerdir. Bozuk organizasyonlu yapılardır. Hücreler genellikle anormallikler gösterir ki bunlar anormal büyüklük, şekil, renk ve sitoplazma-nukleus oranındaki bozukluktur. Lezyonlar hızlı büyür, mitotik şekiller yaygın değildir. İnfiltratif büyüme ile komşu dokuların invazyonu ve destrüksiyonuna sebep olurlar. Metastaz karakteristik olup, lenf veya kan dolaşımı yoluyla meydana gelir.

Malign tümörlü hasta genel durum bozukluğu, kaşeksi gibi belirtiler gösterir. Tedavi edilmediğinde hastanın yaşamını sonlandırabilir (9,23,29,30,31,34,45).

Bir deri tümörüne malign diyebilmek için:

1. Hücre nukleuslarında pleomorfizm, hiperplazi, hiperkromazi gibi atipi,
2. Polaritenin kaybı,
3. Atipik mitozları da ihtiva eden mitoz artması,

4. Metastaz potansiyeli (bunun için de tümör hücrelerinin otonomisi lazımdır).

Deri kanserlerini histogenezine göre sınıflandırma en bilimsel olanıdır. Buna göre:

1. Epidermisten orijin alan tümörler (keratoakantoma, basal cell Ca, squamous cell Ca, mikst epitelioma),

2. Melanosit sisteminden orijin alan tümörler (nevüs, malign melanoma),

3. Mezodermal orijinli tümörler (sarkomlar) şeklinde sıralanabilir (23,29).

Bu durumda melanositikler hariç deri kanserlerini:

1. Bazal hücreli kanser

2. Squamous hücreli kanser

3. Prekanseröz lezyonlar

4. Diğer kanserler ve metastatik tümörler olarak ayırmak mümkündür (8,9,23,29).

Uluslararası kanser örgütü (UICC) ne göre melanoma dışındaki deri kanserleri vücutta altı bölgeye lokalizedir (50).

Bölgeler	Yayıldığı bölgesel lenf düğümleri
1. Gözkapığı, kulak, burun	- Servikal bilateral
2. Saçlı deri, boyun, (1) dışında yüz	- Servikal bilateral
3. Üst ekstremitte	- Aksiller ve epitroklear unilateral
4. Göbek üstündeki gövde	- Aksiller bilateral
5. Göbek altındaki gövde	- Aksiller bilateral
6. Alt ekstremitte	- İnguinal ve popliteal unilateral

Klinik görünüş ve prognozu ifade etmek için, ayrıca tedavide seçilecek yolu belirlemek için Uluslararası Kanser Araştırma ve Savaş Örgütü'nün kabul ettiği TNM sisteminden faydalanılır. Bu sistemde yapılan değerlendirmeye göre:

T: Birincil tümörün yaygınlık derecesini

N: Bölgesel lenf düğümlerinin durumunu

M: Uzak metastazların varlığını ifade etmektedir

T₁: En büyük boyutu 2 cm den, derinliği 1 cm den az ve yüzeysel

T₂: En büyük boyutu 2-5 cm, alttaki dokuya minimal infiltrasyonlu, derinliği 1-2 cm

T₃: En büyük boyutu 5 cm den fazla veya daha fazla dermis infiltrasyonlu

T₄: Kıkırdak, kas, kemik gibi dokuları da kapsayan tümörleri ifade eder (23,33,47,50).

Deri kanserlerinin lokal invazyonu ve gelişmesi yanında, zamanla bölgesel lenf düğümleri kanser hücreleri tarafından istila edilir. Squamous hücreli kanserlerde görülebilen bu durum bazal hücreli kanserlerde hemen hiç görülmemektedir (8,9,29,33,45). Bölgesel lenf düğümlerindeki (N) kanser gelişimi şu şekilde değerlendirilmektedir:

No: Ele gelen lenf düğümü yok.

N1: Tümörün bulunduğu tarafta hareket ettirilebilir palpabl lenf düğümleri var.

N2: Karşı taraf veya iki taraflı, ele gelen, hareket ettirilebilen lenf düğümleri var.

N3: Fikse olmuş lenf düğümlerini ifade eder (33,50).

Deri kanserlerinin uzak metastaz yapmaları çok nadir de olsa mümkündür. Uzak metastazlar (M) şu şekilde değerlendirilir:

Mo: Uzak metastaza ait bulguların olması.

M1: Bölgesel lenf düğümleri ötesinde metastazın varlığına ait bulgu olması veya asıl tümörün 5 cm ötesinde tümör satellit nodüllerinin bulunmasını ifade eder (33,50).

Epidemiyoloji:

Deri tümörlerinin histopatolojik tiplerine göre en fazla basal cell tümörler, sonra sırasıyla squamous cell tümör-

ler ve mikst tümörler görülür (4,21,23,32,34,38,47,51).

Deri tümörleri erkeklerde kadınlardan daha fazla ve hemen her yaşta görülmekle beraber en çok 50-60 yaşlarında görülür (4,8,21,32,33,38,47,51).

Deri tümörleri, güneş ışınlarına maruz kalmaya bağlı olarak denizcilerde ve kırsal bölgelerde yaşayan çiftçilerde daha fazla görülür (8,51).

Deri kanserleri en çok yüze lokalize olurlar. Yüzde en çok burun üzeri, alt dudak ve yanağa; daha sonra sırasıyla üst ekstremitelere (özellikle ellerin üzerine) ve alt ekstremitelere yerleşirler. Yüze yerleşen kanserlerden basal cell Ca daha çok burun üzerinde, squamous cell Ca ise alt dudakta yerleşir (8,21,32,33,38,47,51).

Deri kanseri bulunan hastaların % 25 inde birden fazla lezyon vardır. Vak'aların % 11.85 inde prekanseröz bir zemin bulunur (8,34,51).

Deri kanserleri beyaz ırkta, siyah ırktan daha fazla görülmektedir (Beyaz erkeklerde % 90, beyaz kadınlarda % 85). İspanyol asıllılarda daha az görüldüğü halde, çeltik kökenlilerde genetik bir predispozisyon ve ince tenli olmaları nedeniyle daha fazla görülür (4,10,23,34).

Etyoloji:

Deri kanserlerinin etyolojilerinde rol oynadığı sanılan bazı faktörler vardır. Bunlar:

1. Heredite:

Bazı deri kanserleriyle, nadir görülen herediter hastalıkların birlikte bulunması, deri kanseri etyolojisinde hereditenin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin: Multipl basal cell nevüs sendromu, porfiri, benign kistik epiteloma. Basal cell ve squamous cell kanserlerle beraber görülen otozomal dominant xeroderma pigmentosum ve albinizm gibi otozomal resesif hastalıklar sayılabilir.

2. Irk faktörü:

Siyah ırkta deri kanserleri beyazlara göre daha az görülür. Burada melanositlerin deriye renk verme özellikleri dışında, güneş ışınlarını istediği oranda absorbe etmelerinin kanser oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

3. Prekanseroz lezyonlar:

Cheilitis actinica, solar keratoz ve nevüsler özellikle squamous cell kanserlerin gelişmesinde sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca yanık sikatrisleri, çiçek aşısı sikatrisi ve travmalar da deri kanseri oluşumunda etkendirler.

4. Kimyasal karsinogenler denilen çeşitli yapıdaki şimik maddeler de deri kanseri oluşumunda rol oynarlar. Sayıları 200.000 e ulaşabilen bu maddelerden polisiklik aromatik hidrokarbonlar, katran ve türevleri, asfalt, kresot ve arsenik sayılabilir.

5. Dalga boyu 290-320 nm olan ultraviole ışınları ve ionizan radyasyon da deri kanseri oluşumunda önemli yer tutarlar.

6. DNA yapısındaki bazı onkojenik viruslar sayılabilir (Herpes virüs tip II gibi) (4,8,9,23,24,29,34,36,45, 48,51).

Klinik Görünüm ve Histopatoloji:

Deri kanserlerinin çok geniş bir konu olması ve çok fazla klinik tiplerinin bulunması nedeniyle, burada sık görülen ve çalışma grubumuzu oluşturan klinik tiplerden bahsedeceğiz.

1. Basal cell epithelioma (bazal hücreli kanser, basaliome):

Derinin epithelial bir tümörüdür. Genellikle yüzeysel epitelin bazal hücrelerinden oluşur. Başlangıçta bir kaç mm çapında, 1-2 mm yüksekliğinde şeffaf inci tanesi gibidir.

Üzerini kaplayan deride telenjektaziler gösteren papül, likenoid papül, plak veya eksülserasyon olarak başlar. Zamanla belirgin sınırlı nodül veya infiltrate plak halini alır. Lezyon tam bir ülserasyon dönüşüncüye kadar üzerindeki krut defalarca düşer ve yeniden belirebilir. Tümör büyüdükçe, sınırları düzensizleşir. Telenjektaziler ve pigment miktarı tümörün rengini, pembeden mavi-siyaha kadar değiştirebilir. Tipik bir bazal hücreli kanser endüre bir taban, etraftan yüksek kenar ve damardan zengin olmayan zemin gösterir. Göz, burun ve kulak etrafındakiler geniş tahribata yol açarlar. Bu tip nodülo-ülseratif tümöre ilaveten, morphea gibi pigmentli, süperfisyel, fibro-epithelioma, nevoid lineer ve folliküler olmak üzere değişik tipleri vardır (8, 9, 23, 24, 29, 30, 31, 34, 36, 45, 48).

Histopatolojik olarak: Büyük oval veya iğ şeklinde, az sitoplazmalı, hücreler arasında köprü bulunmayan, ada ve şeritler yapan tümör hücrelerinin daha çok uniform, anaplastik olmayan görünüşüdür. Mitoz görülmez (13, 24).

2. Squamous cell carcinoma (spino-sellüler epitelioma, spinalioma, epitelioma, epidermoid karsinoma):

Epidermisin invaziv bir tümürüdür. Mukozalar da dahil vücudun her yerinde görülebilir. Daha çok güneş ışınlarına

açık bölgelerde ve solar keratoz zemininde, bacak ülserleri, yanık sikatrisleri, osteomyelit fistüllerinde gelişirler. Bu tür squamous cell kanserlerin metastaz yapma oranı da fazladır. Klinik olarak genellikle üzerindeki krut kaldırıldığı zaman kolaylıkla kanayan bir ülser olarak belirir. Tümörü çeviren derinin infiltrasyonu ülserin kenarından dışa taşar. Ülserin kenarları plak şeklinde veya verrüköz, sert, yüksek, kirli sarı-kırmızı renkli olabilir. Ülserin üzeri ince krutla örtülüdür. Krut kaldırılınca altta pembe bir taban ortaya çıkar, kolay kanar. Gelişmesi basal cell'e göre daha süratlidir, bölgesel lenf düğümleri de büyüyebilir. Bu lenf düğümleri serttir ve etraf dokuya yapıştırlar (8,9,23,24,29,30,31,36,45,48).

Histopatolojik olarak: Tümör hücreleri düzensiz kitleler halinde dermisi işgal eder. Bazal membran kaybolmuştur. Bu kitleler normal görünümlü squamous hücreler yanında, atipik, pleomorfik, anaplastik, hücreler arası köprüleri kaybolmuş diskeratotik hücreler ve atipik mitoz gösteren hücrelerden oluşur. Tümörün malignitesi atipik squamous hücrelerin sayısı ve büyüklüklerine bağlıdır (8,9,13,20,24,29).

3. Prekanseröz lezyonlar:

Bunlar, tedavi edilmeyip kendi haline bırakıldığında deri kanserlerine dönüşebilen lezyonlardır.

a. Actinic keratoz (Senil keratoz, solar keratoz):

Daha çok orta yaş ve üstündeki açık tenli kişilerde güneşe açık bölgelerde görülür. Başlangıçta bir kaç tenlektazi topluluğu, daha sonra çapı 1 cm den az, eritemli, yapışık kirli-kahverengi krutlu, hafif infiltrate, keskin sınırlı plaklar şeklindedir. İlerde % 6-7 oranında squamous cell Ca gelişir (8,9,29,51).

b. Lökoplaki (lökoplazi):

Ağız ve vulva mukozasının başlangıç halindeki anaplastik lezyonlarını ifade eder. Mukozalarda tek veya çok sayıda, düzensiz, sınırları belirsiz, etrafını çevreleyen mukozadan kabarık veya aynı seviyede, beyaz infiltrate plaklar şeklinde görülür (8,9,23,29).

Diğer prekanseröz lezyonlar: Bowen hastalığı, arsenik keratozu, queyrat eritroplazisi, intraepidermal epithelioma, meme dışı paget hastalığı ve radyodermatitlerdir (8,9,29,31, 45,48).

Tanı Yöntemleri:

1. Deri kanserlerinin tanısı histopatolojik inceleme sonucu kesinleşir. Bunun için şüpheli vak'alarda mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Biyopsiler:

- Punch (zımba) biyopsi: Küçük çaplı, infiltrasyonu az lezyonlara yapılabilir.

- Shave (traş) biyopsi: Epidermisi, koryum üst kısmını tutan lezyonlara yapılabilir.

- İnsizyonal biyopsi: 2 cm den büyük çaplı tümörlerde bir kenarı içine alacak şekilde yapılır.

- Eksizyonal biyopsi: 2 cm ye kadar olan tümörlerin 0.2-1 cm sağlam derili kenarla çıkarılması şeklinde yapılır.

2. Sitolojik tetkik: Özellikle ülserde tümörlerde uygulanan bir yöntemdir (1,13,20,23).

Tedavi:

Tedavide seçilecek yol, tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, derinlik ve etraf dokuyla ilişkisi, lokal enfeksiyonun varlığı, büyüme hızı, histopatolojik özelliği, lenf düğümlerinin varlığına göre belirlenir (Eksizyon ve/veya kapatma, radyoterapi -X ışınları-, küretaj, kemoşirürji, kemoterapi, kryoterapi gibi) (9,23,29,31,36,45).

B. ESER ELEMENTLER (Esansiyel elementler, iz elementler)

Ç İ N K O :

Canlıların büyüme ve gelişmesi için çinkonun gerekli bir element olduğu eskiden beri bilinmektedir (11,42,46). Yaşayan organizmalar için çinkonun önemi hakkındaki bilgiler 1869 dan itibaren araştırılmaya başlanmıştır. Pasteur'un bir öğrencisi olan Raulin tarafından çinkonun siyah küflerden *Aspergillus niger*'lerin büyümesi için gerekli olduğu rapor edilmiştir (11).

Çinko canlılar için temel bir element olmasına rağmen, insanın bu maddeye ihtiyacı hakkında çok az şey bilinmektedir (27). İnsanlarda ilk olarak 1960 yılında çinko eksikliği tanımlanmıştır. Bu güne dek insanlarda çinko eksikliğine bağlı doğmalık anomaliler gösterilememiş olmakla beraber, çinkonun çeşitli metabolik olaylara karıştığı, çinko eksikliği ile santral sinir sistemi malformasyonları arasında bir ilgi olduğu tahmin edilmektedir (41,46).

1. Çinkonun biyolojik önemi:

Çinko biyolojik sistemlerde yalnız +2 değerinde bulunur. Çinkonun metabolik fonksiyonları büyük oranda metalo enzimlerin yapısına girmesine dayalıdır. Çeşitli sistemlerle

identifiye edilmiş 70 in üzerinde çinkolu enzim vardır.

Çinko enzimleri, çinkoya ilgilerine göre iki gruba ayrılırlar:

- a. Çinko enzim kompleksi: Burada enzim ile iyon arasındaki bağ zayıftır.
- b. Çinko metalo enzimleri: Burada çinko sıkı olarak bağlıdır ve enzim aktivitesinde önemli role sahiptir (39,46).

Önemli çinko metalo enzimleri insanda; karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, RNA ve DNA polimeraz, timidin kinaz, karboksi peptitaz, alkol dehidrogenazdır.

Çinko nukleik asit metabolizmasına girer. Bu nedenle hayati önemi vardır. RNA ve DNA polimeraza girdiği için, RNA ve DNA sentezi ile nukleik asitin yapısında, hücre bölünmesinde önemli role sahiptir (7,22,26,39,46,49,55).

Çinko endokrin sistemle de ilgilidir. Pankreasın beta hücrelerinde depo edildiği ve salgılandığı, ayrıca insulinin içinde çinko taşıdığı bilinir. Bu nedenle diyabetlilerin pankreasının, normal çinko miktarının yaklaşık olarak yarısını ihtiva etmesi ilginçtir (26,46,55).

Çinko eksikliğinin oluşmasında etkili faktörler: Diyetle yetersiz alınması, uzun süren intravenöz beslenmeler, çinkonun idrarla fazla atılması, çinko ihtiyacının arttığı durumlar (gebelik, süt verme, yara iyileşmesi gibi), diyetle

çinko absorpsiyonunu önleyen bazı maddelerin bulunması (fi-tatlar, kil, selüloz gibi), gastrointestinal traktustaki hastalıklar (diyare, malabsorpsiyon) şeklinde sıralanabilir (2,26,37,46).

Deney hayvanları (fareler), çinkodan fakir diyetle beslendikleri zaman büyüme ve derilerinde gelişme bozukluğu tesbit edilir. Farelerin gebeliklerinde eksik çinko alımı sonucu fetuslarında yüksek oranda santral sinir sistemi anomalileri görülmüştür (26,41). İnsanlarda çinko eksikliğine bağlı belirtiler, hastanın yaşına, çinko eksikliğinin şiddetine bağlı olmak üzere primer ve sekonder olabilir.

Primer olarak meydana gelen çinko eksikliğinde klinik belirtiler: Büyümede gecikme, iskelet değişiklikleri, testiküler atrofi ve hepatosplenomegalidir. İnsanlarda diğer belirtiler, iştahsızlık, kilo kaybı, tat hissinde bozukluk, enfeksiyonlara karşı hassasiyet, yara iyileşmesinde gecikme, yara ve ülser eğilim, diyare, timus atrofi, kortikosteroid seviyesinde artış, lökositlerde % 50 azalma, geç tip hipersensitiv cevapta gecikme görülür.

Iatrojenik olarak; kortikosteroid ve penisilamin tedavisi sırasında, sentetik diyet tedavisinde çinko eksikliği görülebilir. Ayrıca uzun süre intravenöz tedavi alanlarda

akrodermatitis enteropatikaya benzer deri lezyonları bildirilmiştir (6,10,11,22,26,37,41,44,46,53).

Çinkonun yara iyileşmesindeki rolü, bu elementin membran stabilize edici etkisini de göstermektedir. Çinko eksikliği bulunan hayvanların yaralarında RNA ve proteinle birlikte kollagen yapımının da azaldığı gösterilmiştir.

Çinko eksikliğine bağlı deri belirtilerini şöyle sıralayabiliriz:

a. Akut çinko eksikliğine bağlı deri belirtileri: Eritemli, büllü, veziküllü lezyonlar; başlangıçta eritem şeklinde gelişen bu lezyonlar giderek krutlu, hemorajik, eroziv alanlar haline gelirler. Lezyonlar yüz, ağız, burun, kulak ve göz çevresinde seboreik dermatitis şeklinde, ayrıca tırnak kenarı ve parmak kıvrımlarında eritem ve büllöz lezyonlar şeklinde görülürler.

b. Kronik çinko yetmezliğinde görülen deri belirtileri: Gövdenin uç kısımlarında, yüz, perine bölgesi, major kıvrım bölgelerinde psoriasiform veya verrüköz lezyonlar, saçlarda incelme, matlaşma, alopesi, tırnak distrofisi ve kronik paronychia, yaygın ekzemalar (seboreik dermatit vs), anguler stomatit, akrodermatitis enteropatika, alopecia areata şeklinde sıralanabilir (3,8,10,11,26,28,37,44).

Karaciğer hastalıklarından post alkolik siroz ve laen-
nec sirozunda ağır yanıklarda, enfeksiyöz hepatitte, diya-
betik ketoasidozda, hipotiroidizmde, kemik kırıklarında,
pnömonide, bronşitte, dizanteri, tifo, tbc gibikronik en-
feksiyöz hastalıklarda, kronik diyarede serum çinko sevi-
yesi düşüktür (5,6,11,17,26,39,41,42,46).

Artmış konsantrasyonlar; konjestif kalp yetmezliğinde,
bronşitte, kolelitiaziste, astımda, pelvik inflamatuvar has-
talıklarında, hipotiroidizmde, çeşitli anemilerde, hiper-
termi durumlarında tesbit edilir (11,39,42,46).

2. Besinlerdeki dağılımı ve günlük ihtiyaç:

Hayvansal besinler (özellikle et, balık, karaciğer, yu-
murta, süt vb gibi), kuru fasulye, fındık, pirinç, ekmek,
deniz ürünleri (midye vs.), bira mayası, salatalar, fazla
miktarında çinko ihtiva ederler (11,43,49,55).

Gıdalarla günlük çinko alımı, süt çocuklarında 3-5 mg,
1-10 yaş arasında 1-10 mg, 11-51 yaşlarda ve üzerinde 15 mg
gebelerde 20 mg, süt verenlerde 25 mg dir (11,37,46,49,55).

3. Metabolizması:

Ortalama 70 kg lık erişkin bir insan vücudu 1.4-2.3 g
çinko ihtiva eder. İnce barsaktan çinkonun absorpsiyonu tam
olarak bilinmemektedir. Büyük bölümü duodenum ve proksimal

jejunumdan emilir. İntestinal mukozanın bazolateral membranlarında özel bağlayıcı bağların bulunduğu, buradan transferin ve albumin ile çinkonun alındığı ve böylece portal sisteme taşındığı ileri sürülmektedir (Taşınma işlemi % 60-70 albuminle, % 30-40 alfa 2 makroglobulinle ve küçük miktarlarda serbest aminoasitlerle olur). Büyük oranda albuminle taşındığı için eksikliği daha çok hipoalbuminemi durumlarında olur (11,46,49,55).

Yeni çalışmalar, yetişkinlerde plazma veya serumda çinko konsantrasyonunun 76-222 µg/dl olduğunu, serum konsantrasyonunun plazmadan yüksek olduğunu, prostaglandinlerin absorpsiyonda etkili olduğunu, endometazinin çinko absorpsiyonunu azalttığını göstermiştir.

Çinkonun en yüksek konsantrasyonu retinada bulunmuştur. Önemli miktarlarda karaciğer, böbrek, adaleler, prostat bezi, saç pankreas, gastrointestinal traktüs, dalak ve kanda bulunur (11,26,46,49,55).

Kandaki çinkonun % 75-80 i eritrositlerde, % 12-20 si plazmada, % 3 ü ise lökositlerde bulunur. Serum çinko düzeyi 90-129 µg/100 ml olarak bildirilmiştir (11,26,46,55).

Gıdalarla alınan çinkonun büyük bölümü gaita ile, daha az bir bölümü de idrarla atılır. İdrarla atılan miktar gün-

de de 100-700 μg dır (11,25,46,55).

4. Çinko toksisitesi:

Çinkoya fizyolojik gereksinim ile toksik doz arasında geniş bir fark vardır. Çinko zehirlenmesi metal dumanlarının inhalasyonu ile olup, daha çok kaynakçılarda görülür. Klinik görünüm daha çok bir üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni gibidir. Akut çinko toksisitesi renal yetmezlikli hastalarda gözlenmiş ve bulantı, kusma, ateş, ciddi anemi görülmüştür (11,49).

B A K I R :

Diğer eser elementler gibi bakır da dış kaynaklı esansiyel elementtir. Bakırın fonksiyonları tam anlaşılmış değildir. Çoğu metalo enzimlerin bir ana komponentidir (sitokrom oksidaz, superoksit dismutaz, urikaz, dopamin beta hidroksilaz, lisil oksidaz, seruloplazmin ve tirozinaz enzimleri gibi).

Hem sentezinde ve demir metabolizmasında konnektif dokü metabolizmasında önemli rol oynar. Bakır eksikliği demir absorpsiyonunu bozar ve demir eksikliği anemisi bakır eksikliğine eşlik eder (26,39,46,55).

Patolojik durumlarda bakır enzim aktivitelerinde azalma görülür.

- Tyrosinase aktivitesi azalmasına bağlı pigmentasyon bozukluğu (melanin sentezinde bakıra ihtiyaç duyulduğu için).

- Amino oksidase aktivitesi azlığına veya kaybına bağlı konnektif doku defektleri.

- Motor nöronlardaki cytochrome oksidase aktivitesinin azalması sonucu nörolojik bozukluklar, ataksi görülür (46).

Bütün bu fonksiyonlarından dolayı bakır, pigmentasyonda, sinir sisteminde, elastik doku oluşmasında önemli rol oynar (46,49).

Besinlerden en çok kuru nohut, bakla ve benzerleriyle ceviz, fındık, yapraklı sebzelerde, karaciğerde, sütte bulunur (55).

Metabolizması:

Bakır absorpsiyonu insanlarda öncelikle mide ve duodenumda olur. Absorbe edilen bakır bir albumin olan alfa aminoasitle taşınır ve karaciğerde depolanır. Günlük besinler ortalama 1.5-4 mg kadar bakır içerir. Halbuki günlük ihtiyaç 0.6-2 mg kadardır (26,46,55).

Yetişkin bir insandaki bakır konsantrasyonu ortalama yağdan fakir her 1 g dokuda 1.5-2 μ g dır. Normal serum bakırını % 68-143 μ g dır (26,46,49,55).

Bakır en çok karaciğer, kalp, beyin, böbrekler ve saçta yoğundur. Örneğin karaciğerin kuru ağırlığının her bir gramında 18-45 mg bakır bulunur. Denge günlük 2-5 mg bakır alınmasıyla sağlanır (49).

Bakırın büyük bir kısmı dışkı ve idrarla vücuttan atılır (46).

Plazma veya serum düşük bakır konsantrasyonu (hipokupremi); fizyolojik olarak bebeklik döneminde, malnutrisyonda, hipoproteinemi durumlarında, kwashiorkor, hepatolentiküler dejenerasyon (Wilson hastalığı), nefrotik sendrom ve yanıklarda görülür.

Artmış konsantrasyonu (hiperkupremi), enfeksiyonlarda, myokart infarktüsünde, hepatik hastalıklarda, malign hastalıklarda (lenfoma, lösemi gibi), çeşitli anemilerde (aplastik anemi, megaloblastik anemi, demir eksikliği anemisi gibi), tyrotoksikoza, kollagen doku hastalıklarında, şizofrenide tesbit edilmiştir (19,26,39,46,49,55).

Bakır eksikliğinin semptomları:

1. Saçlarda anomaliler (saçta renklenme bozukluğu, cansızlık)
2. Deri pigmentasyonunda bozukluk (pigmentasyonda azalma)
3. Elastik dokudaki defekt sonucu oluşan arterial rüptürler

4. Osteoporoz ve kemik eklem anomalileri

5. Nötropeni ve erken safhada hipokromik anemi. Bu anemi oral bakır tedavisine cevap verir fakat demire cevap vermez.

6. Geç safhada nörolojik değişiklikler (hipotoni, apne, psikomotor gerginlik).

Bakır eksikliği semptomları bakır verilmişinden sonra geri dönüşlüdür. Bunlar muhtemelen bir sitokrom oksidaz eksikliğine bağlıdır (22,26,46,49).

Bakır toksisitesi:

Çok nadir olarak, fazla miktarda bakır ihtiva eden suların içilmesine bağlı olarak bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare gibi semptomlar görülebilir (46,49).

Son yıllarda atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile eser elementlerin analizleri çeşitli patolojik durumların teşhis ve tedavisinde faydalı bir teknik olarak geliştirilmiştir. Ancak çalışmalarda kullanılan yöntemlerin birbirlerinden çok farklı oluşu, eser elementlerin doğada çok yaygın olarak bulunması sebebiyle kontaminasyon riskinin bulunuşu, bildirilen sonuçların ortalama değerler oluşu ve bu değerlerin yaş, cins, beslenme durumu ile çevre

şartlarına göre farklılıklar göstermesi gibi sebeplerle eser element analizleri sırasında çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır (12,18,19,25,27,28,35,39,40,42).

Çinkonun kanser oluşumunda rolü olup olmadığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, RNA ve DNA polimerazdaki rolü fosfodiesteraz üzerindeki inhibe edici ve membrana bağlı adenil siklazı aktive edici etkisi nedeniyle karsinogeneziste bir rolünün olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte çinkonun büyüme olaylarındaki gerekliliği tartışmasız kabul edilmektedir (11,26,39,42,43,46).

M A T E R Y A L v e M E T O D

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine Haziran-Kasım 1987 tarihleri arasında başvurarak deri tümörü tanısı alan 43 hasta ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 10 kişi üzerinde yapıldı. Deri tümörü tanısı alan 43 olgudan 22 si kadın, 21 i erkekti. Deri tümörü dışında eser element konsantrasyonlarını etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalıkları olmamasına özen gösterildi. Deri tümörü olduğu düşünülen hastalarda:

- Tümöral doku biyopsisi (punch biyopsi)
- Sağlam doku (deri) biyopsisi (punch biyopsi)
- Kan alma işlemleri yapıldı.

Histopatolojik olarak olgulardan 26 sı basal cell Ca, 9 u squamous cell Ca, 4 ü keratoakantoma, 1 i lökoplaki, 1 i clear cell hidroadenoma, 1 i intradermal epiteloma, 1 i anjiokeratoma tanısı almışlardı.

Kontrol grubuna herhangi bir sistemik hastalığı veya

eser element konsantrasyonlarını etkileyebilecek bir dermatolojik hastalığı olmayan, gönüllü, sağlıklı kişiler alındı.

Kontrol grubunda:

- Sağlam deri doku biyopsisi (punch biyopsi)
- Kan alma işlemleri yapıldı.

Deri tümörlü hastalarda punch biyopsi ile alınan doku örneklerinde ve serumlarında şu incelemeler yapıldı:

1. Tümöral dokuda çinko konsantrasyonları
2. Tümöral dokuda bakır konsantrasyonları
3. Sağlam dokuda çinko konsantrasyonları
4. Sağlam dokuda bakır konsantrasyonları
5. Serum çinko düzeyleri
6. Serum bakır düzeyleri incelendi.

Kontrol grubunda punch biyopsi ile alınan doku örneklerinde ve serumlarında şu incelemeler yapıldı:

1. Sağlam dokuda çinko konsantrasyonları
2. Sağlam dokuda bakır konsantrasyonları
3. Serum çinko düzeyleri
4. Serum bakır düzeyleri incelendi.

Çalışmamız Hitachi 180-70 model atomik absorpsiyon spektrofotometresinin çalışma kılavuzuna uygun olarak şu sırayla yapıldı (16):

Cam malzemelerin hazırlanması:

Cam malzemeler potasyum bikromat ile satüre hale getirilmiş konsantre sülfirik asit içinde 24 saat bekletildikten sonra 6 kez musluk suyu ile, 3 kez distile su ile, 3 kez de demineralize su ile yıkandıktan sonra etüvde kurutuldu.

Serum örneklerinin hazırlanması:

Serum eser element değerlerinde günlük değişiklikler söz konusu olduğundan, bütün hastalardan ve kontrol grubundan kanlarsabah aç iken alındı. Kontaminasyon olmaması için disposable enjektörler kullanıldı. 10 ml vena kanı minerallerden arındırılmış tüplere alındı. Tam pıhtılaşma için 1 saat kadar bekledikten sonra tüpler 2000 rpm/dk devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlar tekrar demineralize yeni tüplere alındı, ağızları parafilm ile kapatıldı, üzerlerine hastaların adları, soyadları yazılarak ölçümler yapılincaya kadar -20°C saklandı (16,25).

Doku örneklerinin hazırlanması:

Bütün doku örnekleri punch biopsi ile yaklaşık aynı büyüklükte alınmaya çalışıldı.

Hastaların tümöral dokularından bir adet ve sağlam de-

rilerinden bir adet olmak üzere punch biyopsi ile iki ayrı bölgeden doku örnekleri alındı. Kontrol grubundakilerin ise normal derilerinden punch biopsi ile bir adet doku örneği alındı.

Hastaların tümöral dokularından alınan biopsi örnekleri iki parçaya bölünerek yarısı histopatolojik inceleme için patoloji bölümüne gönderildi. Diğer yarısına Harrison ve Tyree'nin sıcakta hidroliz asit yöntemi uygulandı. Biopsi örneklerinin evaporasyonla ağırlık kaybını önlemek amacıyla derhal yaş doku ağırlıkları hassas terazide tartılarak kaydedildi. 10 ml lik demineralize tüplere konulup, tüplerin üzerlerine hastaların adları ile tümöral veya sağlam doku biopsi örneği olduğu yazıldı. Tüplere alınan örneklerin üzerine eritici olarak 30 ml (% 60) perklorik asit ile 50 ml konsantre nitrik asit karışımından 2 ml eklendi. Homojen duruma gelinceye kadar (yaklaşık 2 saat) oda ısısında bekletildikten sonra su banyosunda 150-200°C de kaynamaya bırakıldı. Kaynama işlemine tüpte 0.5-0.7 ml sıvı kalıncaya kadar devam edildi. Soğuduktan sonra deiyonize su ile 10 ml ye tamamlanarak dilüe edildi. Tüplerin ağızları parafilm ile kapatıldı. Okununcaya kadar buzdolabının buzluğunda saklandı (15). Hitachi 180-70 model atomik absorpsiyon spektrofotometresi

tometresinin her elemente özgü katod lambası kullanılarak dokularda çinko ve bakır yoğunlukları ölçüldü (15,16).

Yukarıdaki işlemler deri tümörü olgularının sağlam derilerinden alınan biopsi örneklerine ve kontrol grubunun biopsi örneklerine de aynen uygulandı.

Bir gram yaş dokudaki çinko ve bakır miktarları mikrogram cinsinden hesaplanmıştır (İzE $\mu\text{g/g}$ yaş doku). Hesaplamalarda şu formül kullanılmıştır:

$$\text{İz E}(\mu\text{g/g yaş doku}) = \frac{(\text{Solüsyondaki } \mu\text{g/ml})(\text{Sol.hacmi ml})(\text{sr})}{\text{Gram olarak dokunun ağırlığı}}$$

$$\text{SF} = \text{Sulandırma faktörü} = \frac{(\text{mm olarak son hacim})}{(\text{mm olarak örnek hacmi})} \quad (16)$$

Standart solüsyonların hazırlanması:

Dokulardaki ve serumlardaki çinko ve bakır konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılan stok ve standart solüsyonların hazırlanması Hitachi 180-70 model atomik absorpsiyon spektrofotometresinin çalışma kılavuzuna uygun olarak yapıldı (16). Standart solüsyonların absorbanları tek tek okunarak ortalamaları alındı ve standart eğrileri çizildi (16).

Aletin ölçüme hazırlanması:

Hitachi standart tipi atomik absorpsiyon spektrofotometresinin doğru ölçüm sınırları içinde kalabilmek için çinko için serumlar ve doku örnekleri deiyonize su ile 1/5 oranında; bakır için 1/2 oranında sulandırılmışlardır (16).

İz elementlerin her biri için serum ve doku örnekleriniz absorpsiyonları üç kez okunarak ortalamaları alındıktan sonra kaydedilmiştir (16).

Atomik absorpsiyon spektrofotometresinin çalışma prensibi; alev üzerine püskürtülerek buharlaştırılan biyolojik materyaldeki (doku ve serum) mineral atomu tarafından ışığın absorpsiyonunu ölçme esasına dayanmaktadır.

Ölçümlerde atomik absorpsiyon spektrofotometresinin her elemente özgü katod lambası kullanılarak, iz element miktarları ölçüldü.

Çinko ölçümü için "HLA 4S Hollow" çinko katod lambası takılarak 10-15 dakika beklendi. Lamba akımı 10 miliamper, aralık 1.3 nanometreye, dalga boyu 213.8 nanometreye ayarlandı. Üç kez ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve daha önce çizilen kurb üzerinden işaretlenerek sonuç okundu.

Bakır ölçümü için "HLA 45 Hollow" bakır katod lambası takılarak 10-15 dakika beklendi. Lamba akımı 7.5 miliampere,

aralık 1.3 nanometreye ve dalga boyu 324.8 nanometreye ayarlandı. Üç kez ölçüm yapılarak ortalaması alındı ve daha önce çizilen kurb üzerinden işaretlenerek sonuç okundu.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmelerinde "studunts t testi" uygulandı (52).

B U L G U L A R

Çalışmamızdan elde edilen bulgular iki bölüm halinde incelenebilir:

1. ÇİNKO DÜZEYLERİ:

a. Dokudaki çinko düzeyleri:

Bu bölümde kontrol grubu ile deri tümörü olgularının sağlam ve tümöral dokularındaki çinko konsantrasyonlarının ortalama ve standart hata değerleri 1 g yaş dokuda mikrogram olarak ($\mu\text{g/g}$ yaş doku), Tablo I, II ve III te sunulmuştur.

Buna göre araştırmamızda, kontrol grubunun (10 kişi) normal doku çinko konsantrasyonları ortalama $0.453 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak;

Deri tümörü olgularının, tümöral dokularındaki çinko konsantrasyonları ortalama $3.99 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak;

Yine deri tümörü olgularının, sağlam dokularındaki çinko konsantrasyonları ortalama $0.958 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak saptanmıştır.

Bulgular karşılaştırıldığında: Deri tümörü olguların tümöral dokularındaki çinko düzeyinin, kontrol grubuna göre ortalama 3.537 ± 2.505 $\mu\text{g/g}$ yaş doku kadar artmış olduğu gözlenmiş olup, bu artış anlamlı bulunmuştur (istatistiksel olarak) ($t=7.625$, $p < 0.001$ ve Tablo I).

Tablo I: Değişik histopatolojik tipte deri tümörü olgularının tümöral dokuları ile kontrol grubunun ortalama çinko ve bakır değerleri (ortalama \pm standart hata) (*).

		Tümöral doku	Kontrol grubu	Önem kontrolü
Zn $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	3.99 ± 2.92	0.453 ± 0.415	$t= 7.625$ $p < 0.001$
Cu $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	2.368 ± 1.174	0.259 ± 0.147	$t= 11.402$ $p < 0.001$

Deri tümörü olgularının tümöral dokularındaki çinko düzeyinin, aynı olguların sağlam dokularındaki çinko düzeyine göre ortalama (3.032 ± 2.252 $\mu\text{g/g}$ yaş doku kadar artmış olduğu gözlenmiş olup bu artış da anlamlı bulunmuştur

(*) : Tümöral dokulardaki çinko ve bakır konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.

($t= 6.641$, $p < 0.001$ ve Tablo II).

Tablo II: Değişik histopatolojik tipte deri tümörü olgularının tümöral dokuları ile aynı olguların sağlam dokularındaki ortalama çin ko ve bakır değerleri (ortalama+standart hata) (***).

		Tümöral doku	Sağlam doku	Önem kontrolü
Zn $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	3.99 \pm 2.92	0.958 \pm 0.668	$t= 6.641$ $p < 0.001$
Cu $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	2.368 \pm 1.174	0.733 \pm 0.563	$t= 8.234$ $p < 0.001$

Deri tümörü olgularının sağlam dokularındaki çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre ortalama 0.505 \pm 0.253 $\mu\text{g/g}$ yaş doku kadar artmış olduğu gözlenmiştir ($t= 2.873$, $p < 0.05$ ve Tablo III).

(**): Tümöral dokulardaki çinko ve bakır konsantrasyonları aynı olguların sağlam dokularındaki çinko ve bakır konsantrasyonlarına göre yüksek olarak saptanmıştır.

Tablo III: Deri tümörü olgularının sağlam dokuları ile kontrol grubunun ortalama çinko ve bakır değerleri (ortalama+standart hata) (***).

		Tümörlü olgunun sağlam dokusu	Kontrol grubu	Önem kontrolü
Zn $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	0.958 \pm 0.668	0.453 \pm 0.415	t=2.873 p < 0.05
Cu $\mu\text{g/g}$	$\bar{x} \pm S_x$	0.733 \pm 0.563	0.259 \pm 0.147	t=4.855 p < 0.001

b. Serum çinko düzeyleri:

Bu bölümde kontrol grubu ile deri tümörü olgularındaki ortalama serum çinko değerleri incelenecektir. Çalışmaya ışık tutmak amacıyla tablo IV de serum çinkosu ortalama ve standart hata değerleri 100 ml serumda mikrogram olarak (μg) sunulmuştur.

Kontrol grubunda ortalama serum çinko düzeyi $\% 106 \mu\text{g}$ olarak bulunmuştur.

(***): Deri tümörü olgularının sağlam dokularındaki çinko ve bakır konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir.

Deri tümörü olgularının ortalama serum çinko düzeyleri % 63.21 μg olarak bulunmuştur.

Tablo IV: Kontroller ile değişik histopatolojik tipteki deri tümörü olgularında ortalama serum, çinko ve bakır değerleri (ortalama \pm standart hata).

		Deri tümörü olguları	Kontrol grubu	Önem kontrolü
Zn % μg	$\bar{x} \pm S_x$	63.21 \pm 10.766	106 \pm 8.422	t=13.805 p < 0.001
Cu % μg	$\bar{x} \pm S_x$	276.422 \pm 87.01	119.3 \pm 12.988	t=11.313 p < 0.001

Bulgular karşılaştırıldığında; deri tümörü olgularının serumlarındaki ortalama çinko düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olarak bulunmuştur (t=13.805, p < 0.001, Tablo IV).

2. BAKIR DÜZEYLERİ:

a. Doku bakır düzeyleri:

Yine tablo I, II ve III te kontroller ile deri tümörü olgularının sağlam ve tümöral dokularındaki bakır konsantrasyonlarının ortalama ve standart hata değerleri $\mu\text{g/g}$ yaş

doku olarak sunulmuştur.

Buna göre, kontrol grubunda bakır konsantrasyonu ortalama $0.259 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak saptanmıştır.

Deri tümörü olgularının tümöral dokularındaki bakır konsantrasyonu ortalama $2.368 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak bulunmuştur.

Yine deri tümörü olgularının sağlam dokularındaki bakır konsantrasyonu ortalama $0.733 \mu\text{g/g}$ yaş doku olarak saptanmıştır.

Bulgular karşılaştırıldığında: Deri tümörü olgularının tümöral dokularındaki bakır düzeyinin kontrol grubuna göre ortalama $2.109 \pm 0.027 \mu\text{g/g}$ yaş doku kadar artmış olduğu gözlenmiştir ($t=11.402$, $p < 0.001$, Tablo I).

Deri tümörü olgularının tümöral dokularındaki bakır düzeyinin aynı olguların sağlam dokularındaki bakır düzeyine göre ortalama $1.635 \pm 0.611 \mu\text{g/g}$ yaş doku kadar arttığı saptanmıştır ($t=8.234$, $p < 0.001$, Tablo II).

Deri tümörü olgularının sağlam dokularındaki bakır düzeyinin kontrol grubuna göre ortalama $0.474 \pm 0.416 \mu\text{g/g}$ yaş doku kadar artmış olduğu bulunmuştur ($t=4.855$, $p < 0.001$, Tablo III).

b. Serum bakır düzeyleri:

Burada kontrol grubu ile deri tümörü olgularının ortalama serum bakır düzeyleri incelenecektir. Serum bakır ortalama ve standart hata değerleri Tablo IV de 100 ml serumda mikrogram (μg) olarak sunulmuştur.

Kontrol grubunda ortalama serum bakır düzeyi $\% 119.3 \mu\text{g}$ olarak bulunmuştur.

Deri tümörü olgularının ortalama serum bakır düzeyleri $\% 276.422 \mu\text{g}$ olarak saptanmıştır.

Bulgular karşılaştırıldığında; deri tümörü olgularının serumlarındaki ortalama bakır düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olarak bulunmuştur ($t=11.313$, $p < 0.001$, Tablo IV).

T A R T I Ő M A

Eser elementlerle ilgili çalışmalar gözden geiril-
diğinde, deri tümörlerinde benzer çalışmaların çok az oldu-
đu görülmektedir. Aynı zamanda, her iki eser elementin bir
arada incelendiği çalışma sayısının çok az olduğu dikkati
ekmektedir. Bu nedenle elde ettiğimiz bulgular; kendi nor-
malleri ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak, ayrıca diğer
doku ve organlarda yapılmış benzer çalışmalarla karşılaştı-
rılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Araştırmamızda deri tümörü bulunan 43 olgunun tümörlü
doku, sağlam doku ve serum çinko ile bakır konsantrasyonla-
rı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçülmüştür.
Deri tümörü bulunan olguların tümöral dokularındaki çinko
seviyeleri ortalama $3.99 \pm 2.92 \mu\text{g/g}$ olarak saptanmıştır.
Kontrol grubunda elde edilen değerler ile ve aynı zamanda
bu olguların sağlam derilerinde elde edilen değerlerle kar-
şılaştırıldığında, önemli derecede yüksek olduğu bulunmuş-
tur ($p < 0.001$, Tablo I, II).

Çalışmamızda deri tümörü bulunan olguların tümöral do-

kularındaki ortalama bakır seviyeleri $2.368 \pm 1.174 \mu\text{g/g}$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda elde edilen değerler ile ve aynı olguların sağlam derilerinde elde edilen bulgular ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.001$, Tablo I, II).

Serum bulguları incelendiğinde deri tümörü bulunan olgularda ortalama serum çinko seviyeleri $63.21 \pm 10.766 \%$ μg olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda bulunan değerler ile karşılaştırıldığında önemli derecede düşük olduğu dikkati çekmiştir ($t=13.805$, $p < 0.001$ ve Tablo IV).

Dokularda eser elementlerle ilgili olarak yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde:

Deri kanserlerinde eser elementlerle ilgili çalışmalarında Gorodetsky ve ark. malign olan (squamous cell Ca gibi) ve malign olmayan (solar keratoz, basal cell Ca, solar dermatitis, pigmentli nevüsler gibi) deri lezyonlarındaki çinko ve bakır konsantrasyonlarını, normal derideki çinko ve bakır konsantrasyonlarına göre yüksek olarak bildirmişlerdir (12).

Çalışmamızda doku çinko seviyelerinin tümöral lezyonlardan squamous cell Ca larda $1.63-10.9 \%$ μg , basal cell Ca larda $1.12-8.70 \%$ μg , keratoakantomalarda $1.52-5.33 \%$ μg ,

intradermal epiteliomada 2.80 % μg , clear cell hidroadenomada 10.9 % μg , anjiokeratomada 9.60 % μg , lökoplakide 8.92 % μg şeklinde olmak üzere aynı olguların sağlam derilerindeki çinko konsantrasyonlarına göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte; kontrol grubunun çinko konsantrasyonlarına göre de daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$, Tablo I, II). Aynı zamanda deri tümörü olan olguların sağlam derilerindeki çinko konsantrasyonları da kontrol grubuna göre biraz artmış olarak saptanmıştır ($p < 0.05$, Tablo III). Elde edilen bu sonuçlar literatüre uygunluk göstermektedir.

Doku bakır seviyeleri tümöral lezyonlardan squamous cell Ca larda 1.70-4.14 % μg , basal cell Ca larda 0.65-4.90 % μg , keratoakantomalarda 1.19-3.65 % μg , intradermal epiteliomada 3.71 % μg , clear cell hidroadenomada 1.34 % μg , anjiokeratomada 2.19 % μg , lökoplakide 1.64 % μg şeklinde olmak üzere, aynı olguların sağlam derilerindeki bakır konsantrasyonlarına göre ve kontrol grubunun bakır konsantrasyonlarına göre daha yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.001$, Tablo I, II). Aynı zamanda deri tümörü olan olguların sağlam derilerindeki bakır konsantrasyonlarının da kontrol grubuna göre biraz yüksek olduğu görülmüştür

($t=4.855$, $p < 0.001$, Tablo III). Elde edilen bu sonuçlar Gorodetsky ve ark. nın çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir.

Wright ve Dormandy değişik karsinomalarda karaciğer çinkosunu incelemek amacıyla karaciğerden doku örnekleri almışlar ve normal karaciğer dokusuna göre, malign hastalıkların seyri sırasındaki karaciğer çinko seviyesini yüksek olarak bulmuşlardır. Büyük ihtimalle karaciğerdeki artmış çinko seviyesi malign hücrelerin invazyonuna karşı bir savunma reaksiyonudur (54).

Biz araştırmamızda deri tümörü olgularında; çinko seviyelerini tümöral dokuda sağlam dokuya göre ve kontrol grubuna göre yükselmiş olarak bulduk (Tablo I, II). Bulgularımız Wright ve Dormandy'nin bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Gupta ve ark. (14); Hintli 37 sirozlu ve 20 sağlıklı çocukta karşılaştırmalı olarak saç çinkosunu araştırmışlar ve sirozlu çocuklarda kontrol grubuna göre saç çinkosunu istatistiksel olarak önemli oranda düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda aldığımız deri biyopsi örneklerinin de az miktarda da olsa kıl ihtiva etmesi nedeniyle Gupta ve ark. nın çalışmalarıyla tartışmaya değer bulduk. Araştırmamızda

deri tümörü olan hastaların sağlam dokularındaki ortalama çinko seviyelerini, kontrol grubuna göre yükselmiş olarak saptadık. Bizim çalışmamız literatürle uygunluk göstermemektedir (Tablo III).

Serumlarda eser element konsantrasyonlarıyla ilgili çalışmaları inceleyecek olursak: Issel ve ark., 26 ağır squamous cell akciğer kanserli hastada serum çinko seviyelerini tayin etmişler ve 26 hastanın 24 ünde çinko seviyesini normale göre düşük olarak bulmuşlardır (17).

Biz deri tümörü olan hastalarımızın ortalama serum çinko konsantrasyonlarını, kontrol grubunun ortalama serum çinko konsantrasyonlarına göre düşük olarak bulduk ($t=13.805$, $p<0.001$, Tablo IV). Bu da Issel ve ark. nin çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir.

Koch ve ark. 34 hodgkin lenfomalı, 37 hodgkin dışı lenfomalı ve 58 sağlıklı kişide karşılaştırmalı olarak plazma çinko ve bakır konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Hodgkin lenfomalı hastalarda ve nonhodgkin lenfomalı hastaların plazmalarında çinko ve bakır seviyelerini normallere göre yüksek olarak bulmuşlardır (19).

Araştırmamızda deri tümörü olgularının serumlarında ortalama çinko seviyelerini kontrollere göre düşük olarak; ba-

kır seviyelerini ise yüksek olarak bulduk. Bu durumda araştırmamız çinko seviyeleri yönünden uygunluk göstermemesine rağmen bakır seviyeleri yönünden uygunluk göstermektedir (Tablo IV).

Reddy ve ark. (35) 34 adult nonhodgkinli, hastalığın değişik safhalarındaki hasta grubunda, serum bakır seviyelerini analiz etmişlerdir. Çalışmada nonhodgkin lenfomalı hastaların serum bakır seviyeleri hastalığın aktif döneminde kontrollere göre önemli ölçüde yükselmiş olup, ortalama 191.06 ± 16.44 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve tümörün ağırlığı ile yakından ilgili bulmuşlardır. Biz çalışmamızda deri tümörü olgularının serum bakır seviyelerini yükselmiş olarak ortalama 276.422 ± 87.01 $\mu\text{g}/100$ ml ve $p < 0.001$ şeklinde bulduk. Bizim bulgularımız nonhodgkinli hastaların aktif dönemlerindeki serum bakır değerleriyle uygunluk göstermektedir (Tablo IV).

Margalioth ve ark. (25) over kanserli 40 hastada kemo-terapi öncesi ve sonrası serum bakır seviyelerini benign over lezyonlu hastalarla karşılaştırmalı olarak tayin etmişlerdir. Over kanserli hastalarda ortalama serum bakır seviyelerini, benign over lezyonlu hastaların serum bakır seviyelerinden yüksek olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda deri tümörü olgularının ortalama serum bakır seviyeleri kontrol grubunun ortalama serum bakır seviyelerine göre yüksek olarak saptanmıştır. Margalioth ve ark. nın çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir ($t=11.313$, $p<0.001$, Tablo IV).

Sinha ve ark. 1970 yılında 200 sağlıklı kişide ve çeşitli patolojik durumlarda toplam 967 hastada atomik absorpsiyon tekniği ile serum çinko ve bakır seviyelerini incelemişlerdir. Patolojik durumlardan akut ve kronik alkolizmlili 40 hastada, Laennec sirozlu 32 hastada, arteriosklerotik kronik beyin sendromlu 30 hastada, diabetes mellituslu 72 hastada, kolelitiasisli 32 hastada ortalama serum çinko seviyelerini kontrollere göre düşük; ortalama bakır seviyelerini ise yüksek olarak bulmuşlardır (42)*.

Biz deri tümörü olan 43 hastada ortalama serum çinko seviyelerini kontrol grubuna göre düşük olarak; ortalama serum bakır seviyelerini ise yüksek olarak bulduk (Tablo IV). Bu da Sinha ve ark. nın çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir.

Sinha ve ark. (42) yine yukarıda adı geçen çalışmalarında, romatizmal kalp hastalığı olan 22 hastada, arteriosklerotik kalp hastalıklı 70 hastada, myoma uteruslu 12 hastada,

kronik lenfatik lösemili 12 hastada ortalama serum çinko seviyelerini kontrollere göre hafif yükselmiş olarak; ortalama serum bakır seviyelerini kontrollere göre yine yükselmiş olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında çinko seviyelerinde uygunluk görülmemekte, ancak bakır seviyelerinde uygunluk olduğu dikkati çekmektedir (Tablo IV).

S O N U Ç

Değişik anatomik lokalizasyonda ve histopatolojik tip-
te deri tümörü tanısı alan 22 kadın, 21 erkek olmak üzere
43 olgunun tümöral dokularından alınan biyopsilerinde, yi-
ne deri tümörü olgularının sağlam deri doku biyopsilerinde
ve serumlarında eser elementlere ait yaptığımız analizlerde:

1. Çinko seviyeleri incelendiğinde:

a. Tümöral dokularda, sağlam dokulara ve kontrol
grubuna oranla çinko seviyesinin önemli ölçüde yüksek oldu-
ğu dikkat çekmiştir.

b. Deri tümörü olgularının sağlam deri biyopsilerin-
deki çinko seviyelerinin de kontrol grubuna göre anlamlı de-
recede yüksek olduğu gözlenmiştir.

c. Deri tümörü olgularının serum çinko seviyeleri
kontrol grubuna oranla düşük olarak saptanmıştır.

2. Bakır seviyeleri incelendiğinde:

a. Tümöral dokulardaki bakır seviyeleri, sağlam doku-
lardaki ve kontrol grubundaki bakır seviyelerine göre önemli

oranda yüksek olarak saptanmıştır.

b. Deri tümörü olgularının sağlam deri biyopsilerinin deki bakır düzeylerinin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

c. Deri tümörü olgularının serum bakır seviyelerinin kontrol grubunun serum bakır seviyelerinden önemli ölçüde yüksek olduğu dikkat çekmiştir.

Ö Z E T

Bu çlaşını Anadolu Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim dalı polikliniğine başvurarak deri tümörü tanısı alan 43 olguda yapılmıştır. Kontrol grubuna 10 sağlıklı genç birey alınmıştır. Deri tümörü olgularının tümöral dokularında, sağlam deri dokularında ve serumlarında çinko ve bakır düzeyleri; kontrol grubunun ise normal deri dokularında ve serumlarında çinko ve bakır düzeyleri incelenmiştir:

1. Deri tümörlü olgularının tümöral dokularındaki ve sağlam dokularındaki çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek; serumlarında düşük olduğu gözlenmiştir.

2. Deri tümörü olgularının sağlam deri dokularındaki çinko düzeyleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olarak saptanmıştır.

3. Deri tümörü olgularının, tümöral dokularındaki, sağlam dokularındaki ve serumlarındaki bakır düzeylerinin

kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

4. Deri tümörü olgularının sağlam deri dokularındaki bakır düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu dikkat çekmiştir.

K A Y N A K L A R

1. Akkaya, S., Kölemen, F., Akan, T., Kürkçüoğlu, N.: Dermatolojik tedavi el kitabı. Taş kitabevi, Ankara 1985, s. 195-205.
2. Babacan, E.: Gebelik evrelerinde ve doğumda anne ve kordon kanı serumlarında çinko düzeylerinin incelenmesi. (Doçentlik tezi) Ankara, 1975.
3. Bedrick, A.E., Ramaswamy, G., Tchertkoff, V.: Histochemical determination of copper, zinc, and iron in some benign and malignant tissues. Am.J.Clin.Pathol., 86:637-640, 1986.
4. Benlioğlu, N., Kapdağlı, H.: 1966-1976 tarihleri arasında dermatoloji kliniğinde saptanan deri kanseri vak'alarının özellik ve tedavileri hakkında. II. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Çukurova Üniv. Yay., Sayı: 1, 164-166, Mersin 1976.

5. Bhardwaj, S., Miglani, N., Gupta, B.D., Jain, A.:
Hepatic zinc levels in Indian childhood cirrhosis. Indian J.Med.Res. 71:278-281, February 1980.
6. Castillo-Duran, C., Heresi, G., Fisberg, M. and Uauy, R.:
Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition during recovery from malnutrition: Effects on growth and immune function. Am.J.Clin.Nutr., 45:602-608, 1987.
7. Ciliv, G., Emerk, K., Karan, A.: İnsan biyokimyasına giriş. 1980, s.224.
8. Domonkos, A.N.: Andrew's disease of the skin. 7th Edit. W.B.Saunders Co., 1982, p. 810-828.
9. Fitzpatrick, T.B., B.A., M.D. Ph. D. and at all.:
Dermatology in general medicine. Copyright by Mc Graw Hill, 1971, p. 400-555.
10. Fraker, P.J., Jardiev, P.: Zinc deficiency and immune function. Arc.Dermatol. (United States). No.12, 123:1670-1699, 1987.
11. Gordon, E.F., Gordon, R.C., Passal, D.B.: Zinc metabolism: Basic, clinical and behavioral aspect. The J. of Ped., No.3, 99:341-349, Sept. 1981.

12. Gorodetsky, R., Sheskin, J., Weinreb, Arye: Iron copper and zinc concentrations in normal skin and in various nonmalignant and malignant lesions. *Int.J. of Derm.*, No:7, 25:440-445, Sept. 1986.
13. Graham, J.H., Johnson, C.W. and Helwing, E.B.: *Dermal pathology* (1st Edit.). Haperstown Harper and Row Pub., 1972, p. 555.
14. Gupta, B.D. and Miglani, N.: Zinc in Indian childhood cirrhosis. II. Assesment of hair zinc. *Indian Ped.*, No. 3, 14:191, March 1977.
15. Harrison, W.W., Tyree, A.B.: The determination of trace element in human finger nails by atomic absorbsion spectroscopy. *Clinica. Chemia. Acta.*, 31:63-73, 1971.
16. Hitachi 180-70 polarized seeman atomic absorption spectrophotometer (Graphite atomization method).
Copyrights 1984, Hitachi Ltd. Tokyo.
17. Issel, B.F., Mc Fadyen, B.V., Gum, E.T., Valdivieso, M., Dudrick, S.J., Bodey, G.P.: Serum zinc levels in lung cancer patients. *Cancer*, 47(7):8-1845, April 1981.
18. Karcioğlu, A.Z., Sarper, R.M., Van Risvelt, H.A., Guffy, J.A., Fink, R.W.: Trace element concentrations in renal cell carcinoma. *Cancer*, 42:1300-1340, 1978.

19. Koch, H.J., Smith, E.R. and Mc Neely, J.: Analysis of the trace elements in human tissues. II The Lymphomatous Disease. Cancer, 10:151-160, 1957.
20. Korting, G.W., Denk, R.: Differential diagnosis in dermatology. By Saunders Co., 1976, p. 640.
21. Kot, S., Ural, A., Ergenekon, G., Özdemir, Ş.: 284 deri kanseri vak'asının histopatolojik tipe, cinsiyete ve yaşa göre dağılımı. VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Uludağ Üniv. Tıp Fak. Basımevi, II:604-608, Bursa 1980.
22. Krupp, M.A., Chatton, M.J., Tierney, L.M.: Current medical diagnosis and treatment. Lange Med. Pub., Copyright 1986, p. 802-803.
23. Küçüksu, N.N. ve Ruacan, Ş.A.: Klinik onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu yayınları. Nüve Matb., Ankara 1978, s. 419-438.
24. Lewer, W.F. and Schamburg-Lewer, G.: Histopathology of the skin. 5th Edit. Copyright by J.B. Lippincott Co., 1975, p. 450-551.
25. Margalioth, E.J., Udassin, R., Maor, J., Schenker, J.G.: Serum copper level in ovarian carcinoma. Cancer, 56:856-859, August 1985.

26. Menteş, N.K., Menteş, G.: Fizyolojik kimyaya bakış.
Ege Üniv. Matb. İzmir 1976, s. 572-576.
27. Meret, S. and Henkin, R.I.: Simultaneous direct estimation
by atomic absorption spectrophotometry of copper and
zinc in serum, urine and cerebro spinal fluid. Clin.
Chem. No.5, 17:369-373, 1971.
28. Mertz, W.: Trace element nutrition in health and
disease: Contributions and problems of analysis. Clin.
Chem., No.4, 21:468-474, 1975.
29. Moschella, S.L.: Dermatology. W.B.Saunders Co., p. 1342-
1367, 1975.
30. Murat, A.: Klinik dermatoloji ve veneroloji. İstanbul
Üniv. Tıp Fak. Yay. Özışık Matb., İstanbul, 1971.
s. 228-252.
31. Nemlioğlu, F.: Deri hastalıkları. Nazım Terzioğlu Mate-
matik Araştırma Enstitüsü. Baskı Atölyesi, İstanbul, 1979.
s. 279-338.
32. Öke, N., Kocabalkan, D.: Deri kanserlerinde kliniğimiz-
de uyguladığımız çeşitli tedavi yöntemleri ve alınan so-
nuçlar. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Çukurova Üniv.
Yay., Sayı:1, s. 192-194, Mersin 1976.

33. Özmen, E.: Deri kanserlerinin cerrahi tedavisi ve kliniko-patolojik değerlendirilmesi. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Çukurova Üniv. Yay. Sayı:1, s. 168-169, Mersin 1976.
34. Proceeding of the anual clinical conferances on cancer. Neoplasm of the skin and malignant melanoma. Year Book Med. Pub. Inc. 35 east. Wacker Driwe, Chicago, p. 27, 43,51,57, 1976.
35. Reddy, I.S., Khilalani, P. and Bishop, C.R.: Serum copper levels in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 45:2156-2159, April 1980.
36. Rook, A., Wilkinson, D.S., Ebling, F.J.G.: Textbook of dermatology. 2nd Edit. , Davis Co. 1972, 2:1911-2007.
37. Rook, A., Wilkinson, D.S., Ebling, F.J.G.: Textbook of dermatology. 2nd Edit., F.A.Davis Co., 1972, 2:1874-1888.
38. Sabuncu, İ. ve ark.: 93 deri kanseri ve prekanseröz deri olgusunun histopatolojik tipe, cinsiyete ve yaşa göre dağılımı. Anadolu Tıp Derg., 6:109-115, Eskişehir 1984.

39. Schroeder, H.A., Nason, A.P.: Trace element analysis in clinical chemistry. Clin.Chem., No.6, 17:461-471, 1971.
40. Schwartz, A.E., Leddicotte, G.W., Fink, R.W., Friedman, E.W.: Trace elements in normal and malignant human breast tissue. Surgery. No.2, 76:325-329, 1974.
41. Sever, L.E.: Zinc deficiency in man. The Lancet. pp. 887, April 1973.
42. Sinha, S.N., Gabrieli, E.R.: Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. Am.J.Clin. Pathol., 54:570-577, October 1970.
43. Stocks, P. and Davies, R.I.: Zinc and copper content of soils associated with the incidence of cancer of the stomach and other organs. Br.J.Cancer. 18:14-24, February 1964.
44. Strain, W.H., Steadman, L.T., Lankau, C.A., Berliner, W.P. and Pories, W.J.: Analysis of zinc levels in hair for the diagnosis of zinc deficiency in man. J.Lab.Clin. Med., 68:244-249, August 1966.
45. Tat, L.A., Or, A.N.: Deri ve zührevi hastalıkları. Ankara Üniv. Tıp Fak., Ankara 1977, s. 343-363.

46. Tietz, N.W.: Textbook of clinical chemistry. W.B. Saunders Co., 1986. p. 975-985.
47. Toköz, N.: Deri kanserlerinin klinik ve histopatolojik yönden incelenmesi. VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Uludağ Üniv. Tıp Fak. Basımevi Bursa. 2:609-619, 1982.
48. Tüzün, Y., Katogyan, A., Saylan, T.: Dermatoloji. Anka Ofset A.Ş. İstanbul, 1985. s. 705-721.
49. Ulmer, D.D.: Harrison's principles of internal medicine. 10th Edit. Copyright, 1983. p. 470-472.
50. (Union internationale contre le cancer) Malign tümörlerin sınıflandırılmasında TNM dizgesi. Ankara Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Ankara, 1975.
51. Ural, A., Yazar, Ş.: Deri tümörleri ve tedavi yöntemleri. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Çukurova Üniv.Yay. Sayı. 1, s. 175-179, Mersin 1976.
52. Velicangil, S.: Biyoloji, tıp ve eczacılık bilimlerinde istatistik metodları. 2. Baskı. Filiz Kitabevi, İstanbul, 1979.
53. Weismann, K., Höyer, H.: Serum zinc levels during oral glucocorticoid therapy. Invest. Dermatol. 86:715-716, 1986.

54. Wright, E.B., Dormardy, T.L.: Liver zinc in carcinoma.
Nature. 237:166, May 1972.
55. Yenson, M.: İnsan biyokimyası. 5. Baskı. Beta Basım Ya-
yım Dağıtım A.Ş. İstanbul 1984. s. 588-591.

EK I:

Deri tümörü olgularının histopatolojik tanıları ile sağlam doku, tümöral doku ve serumlarındaki çinko ile bakır konsantrasyonları (Dokularda $\mu\text{g/g}$ yaş doku, serumlarda $\%$ μg olarak).

No	Adı soyadı, yaş, cins	Protokol no	Tanı	Sağlam doku		Tümöral doku		Serum	
				Zn	Cu	Zn	Cu	Zn	Cu
1	L.Y., 62-K	196285	Basal cell Ca	0.31	0.7	5.05	0.95	70	174
2	H.B., 58-K	36562	Squamous cell Ca	2.70	0.60	1.10	3.10	65.5	230
3	H.B., 78-E	193672	Basal cell Ca	0.89	0.18	1.30	3.28	60	225
4	H.Y., 55-E	207698	Basal cell Ca	0.17	0.07	3.80	1.20	55	130
5	M.B., 70-E	195859	Basal cell Ca	0.12	0.25	1.38	2.30	80	119
6	H.A., 50-K	74460	Basal cell Ca	0.80	0.19	1.12	3.78	70	410
7	K.Ö., 75-E	208089	Basal cell Ca	0.70	0.32	1.45	3.24	50	150
8	M.Ö., 77-E	208083	Basal cell Ca	0.10	0.49	1.43	1.38	60	370
9	H.Y., 70-K	208132	Squamous cell Ca	1.43	0.58	2.38	1.85	68	364
10	Z.A., 85-K	208295	Basal cell Ca	1.79	0.49	1.81	1.12	62	299

EK I: (Devam)

11	V.Ö., 56-E	182006	Basal cell Ca	0.35	1.52	4.60	1.18	80	358
12	M.D., 52-E	22066	Basal cell Ca	2.20	0.69	3.23	0.80	66	200
13	H.D., 56-E	209545	Keratoakantoma	1.39	0.03	1.70	2.87	74	394
14	F.D., 77-K	209642	Keratoakantoma	0.31	0.56	1.52	3.26	53	261
15	A.B., 78-K	208821	Squamous cell Ca	0.32	0.66	1.63	2.46	65	341
16	K.E., 42-K	52868	Basal cell Ca	1.06	0.27	7.61	1.60	55	333
17	M.G., 67-K	209567	Basal cell Ca	1.73	0.40	4.00	2.56	72	318
18	Z.U., 58-E	209671	Basal cell Ca	0.83	0.23	2.75	0.65	60	168
19	F.L., 48-K	183065	Basal cell Ca	1.44	0.34	1.76	4.49	65	147
20	Ş.S., 80-K	208511	Squamous cell Ca	2.74	0.56	5.51	2.37	80	380
21	M.A., 64-K	102382	Intradermal epi- telioma	1.60	0.40	2.80	3.71	53	286
22	Z.N., 44-K	214567	Basal cell Ca	1.92	0.60	8.70	1.98	69	348
23	F.T., 59-K	98086	Clear cell hidro- adenoma	0.73	1.07	10.9	1.34	89	270

EK I: (Devam)

24	P.A., 25-K	214497	Anjiokeratoma	0.97	0.38	9.60	2.19	67	205
25	Ş.K., 37-K	213377	Basal cell Ca	0.74	0.33	1.50	1.15	90	396
26	Z.K., 48-K	213390	Basal cell Ca	1.81	0.41	2.48	4.50	50	317
27	F.A., 78-K	214567	Keratoakantoma	1.09	0.34	5.33	1.19	53	230
28	M.Ö., 82-E	214870	Squamous cell Ca	0.49	1.26	2.52	4.00	64	336
29	H.D., 58-E	213220	Basal cell Ca	0.33	0.64	1.61	2.43	64.5	380
30	F.Ç., 62-K	213719	Basal cell Ca	0.23	0.46	7.44	1.24	51	278
31	A.H., 74-E	213820	Lökoplaki	0.36	1.95	8.92	1.64	50	260
32	A.Ş., 60-E	213833	Squamous cell Ca	0.78	1.63	4.31	4.14	52.5	211
33	S.Ç., 67-E	86510	Squamous cell Ca	1.06	1.52	4.67	1.70	70	362
34	M.M., 53-E	215321	Basal cell Ca	1.00	1.96	6.70	2.38	61.5	393
35	K.Ç., 71-E	215820	Basal cell Ca	0.30	0.43	1.25	1.24	50	314
36	A.Ç., 85-E	215835	Basal cell Ca	0.29	1.43	1.54	1.60	63	224

EK I: (Devam)

37	A.K., 85-E	210838	Basal cell Ca	1.29	1.38	2.69	4.90	50	214
38	H.M., 75-K	125762	Basal cell Ca	0.84	1.32	6.95	2.13	67	199
39	A.B., 52-E	215960	Basal cell Ca	0.40	1.32	1.48	4.58	70	447
40	Ş.M., 70-E	169123	Squamous cell Ca	0.70	1.93	8.41	1.91	52	200
41	Ü.Y., 60-K	217150	Keratoakantoma	0.78	0.22	3.75	3.65	50	216
42	Ş.K., 74-K	217077	Basal cell Ca	0.80	0.50	2.11	1.37	50	180
43	H.Z., 42-E	195918	Squamous cell Ca	1.30	1.44	10.9	2.42	71	250

EK 2:

Kontrol grubunun doku ve serumlarındaki çinko ve bakır konsantrasyonları
(dokuda $\mu\text{g/g}$ yaş doku, serumda $\% \mu\text{g}$ olarak).

No	Adı Soyadı	Protokol no	Yaş ve cins	Normal doku		Serum	
				Zn	Cu	Zn	Cu
1	M.B.	215965	20-E	1.18	0.18	110	112
2	M.A.	216490	20-E	0.03	0.12	100	117
3	M.E.	216560	23-E	0.27	0.42	115	121
4	M.Ö.	215650	23-E	0.95	0.20	95	114
5	S.K.	216551	22-E	0.16	0.32	118	140
6	T.A.	209342	21-E	0.20	0.32	95	97
7	C.Y.	173096	37-E	0.04	0.16	115	120
8	E.N.	217083	18-E	0.20	0.57	110	132
9	S.K.	215399	18-E	0.72	0.17	98	132
10	O.Y.	155216	53-E	0.78	0.13	106	110