

MEME KİST SIVISI VE SERUMDA TRANSFERRİN FERRİTİN, Na/K DÜZEYLERİ

TRANSFERRIN, FERRITIN AND Na/K LEVELS IN
SERUM AND BREAST CYST FLUID

Ömür ERKIZAN
Hüsnü GÜRSU

SUMMARY

Ferritin and transferrin, as potential markers for cells undergoing division, as well as Na and K concentrations were investigated in serum and breast cyst fluid of 25 patients to determine breast cancer risk. Moreover, Na⁺ and K⁺ levels were measured in breast cyst fluids. The relationship between the levels of these two ironbinding proteins and the Na and K concentrations suggest to an increased local biosynthetic activity pointing out to a higher cancer risk.

In this study, mean serum concentration of transferrin and ferritin has been found as 438.8+60.9 mg/dl and 73.2+41.7 ng/ml respectively. In breast cyst fluid, transferrin and ferritin mean values were 211.4+125.2 mg/dl and 373.2+170.2 ng/ml.

Na/K ratio in breast cyst fluid, as a risk indicator, was below 2.0 in 19 of 25 patients.

(Key Words: Gastrointestinal, Intraabdominal, Tuberculous peritonitis)

ÖZET

Bölünme sırasında hücrelerde potansiyel belirleyici olan sodyum potasyum konsantrasyon ile ferritin ve transferrin düzeyleri 25 hastanın serum ve meme kist sıvısında incelenmiştir. Memenin kistik hastalığı olan kadınlardan aspire edilen patolojik sıvıda bazı tümör belirleyicileri ile birlikte sodyum ve potasyum düzeyleri araştırılarak, meme kanseri riski ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu iki demir bağlayıcı protein arasındaki ilişki ile sodyum ve potasyum iyonlarının konsantrasyonları kanser riskine sahip kadınlardaki yüksek lokal biosentetik aktiviteyi tanımlayabilmektedir.

Bu çalışmada serum transferrin konsantrasyonu ortalama 438.8+60.9 mg/dl, ferritin konsantrasyonu ortalama 73.2+41.7 ng/ml olarak bulunmuştur. Meme kist sıvısının ortalama transferrin düzeyi 211.4+125.2 mg/dl, ortalama ferritin düzeyi ise 373.2+170.2 ng/ml olarak saptanmıştır.

Bir risk göstergesi olan Na/K oranının 2'nin altına düşüşü 25 olgunun 19'unda izlendi.

(Anahtar Sözcükler: Gastrointestinal, İntraabdominal, Tüberküloz peritonit)

Ferritin ve transferrin insanlarda demir bağlayan iki önemli proteindir. Son yıllara kadar bu proteinlerin sadece demir taşınması ve depolanması ile ilişkili olaylarda görev yaptıkları düşünülmekteydi. Hodgkin's hastalığı, lösemi, meme pankreas, mide, kolon ve rektum kanserleri gibi çeşitli malign durumlarda serum ferritin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. Çeşitli araştırmacılar transferrinin serum konsantrasyonunun ve transferrin reseptörlerinin meme kanserinde arttığını kanıtlamışlardır (5).

Meme kist sıvısının biokimyasal analizi ile kist tipini ayırt etmenin mümkün olduğunu öne süren çalışmalar bulunmaktadır (2). Memenin kistik hastalıklarının, zorunlu olmamak koşulu ile kanser lezyonu potansiyeline sahip oldukları ve meme kanseri gelişmesinin diğer kadınlara göre bu grupta 2-4 kez daha fazla olduğu düşünülmektedir (1).

Mononükleer fagositik hücrelerde, lenfositlerde veya makrofajların sentezinde, doku hasarında ve tümör sentezi gibi metabolik bozukluklarda serum ferritin konsantrasyonunda artış olduğunu öne sürülmektedir. Bir çalışmada transferrinin periduktal miyoepitel meme hücrelerinde, ferritinin ise periasiner hücrelerde bulunduğu bildirilmiştir (5, 6).

Intrakistik Na⁺, K⁺ ve Na/K oranlarına bakılarak iki farklı kist tipinin ayırımının yapılabileceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür. Aporin epitel kistlerde düşük Na/K oranı düz epitel hücrelere kistlerde ise Na/K oranı yüksek bulunmuştur (2).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada yaşları 24-44 arasında değişen, herbiri adet gören, memede ağrı ve akıntı şikayeti ile 11/1990 - 05/1991 tarihleri arasında Genel Cerrahi Kliniğine başvuran,

linik olarak palpasyonla dominant kitle saptanmış ve akıntının sitolojik tetkik sonucu G1 ve G2 olan 25 hastadan düz kan ve standart insülin enjektör aspirasyonu ile meme kist sıvısı alınmıştır. Transferrin tayini immunotürbidimetrik yöntem ile (Boehringer Mannheim), ferritin ölçümü Abbott IMX sistemi ile, Na⁺ ve K⁺ tayinleri ise iyon selektif elektrod tekniği ile (Ciba Corning Model 614) yapılmıştır.

Verilerin istatistik değerlendirilmesinde Epistat programı kullanılmıştır.

SONUÇ ve BULGULAR

Bu çalışmada 25 olgudan alınan kan ve meme kist sıvısı örneklerinden yapılan analizler sonunda serum transferrin konsantrasyonu en az 320.0 mg/dl, en fazla 582.0 mg/dl, ortalama 438.8+60.9 mg/dl olarak bulunmuştur. Sağlıklı kadınlarda serum transferrin düzeyi ise 185-405 mg/dl arasında değişmektedir. Serum ferritin konsantrasyonları ise en düşük 36.0 ng/ml, en yüksek 170.3 ng/ml, ortalama 73.2+41.7 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kadınlarda serum ferritin düzeyi 6.0-81.0 ng/ml arasındadır. meme kist sıvısı transferrin ve ferritin değerleri önemli farklılıklar göstermektedir. Meme kist sıvısı transferrin düzeyi en az 57.9 mg/dl, en fazla 640.3 mg/dl, ortalama 221.4+125.2 mg/dl olarak saptanmıştır. Kist sıvısında ferritin düzeyi en düşük 96.0 ng/ml, en yüksek 722.2 ng/ml, ortalama 373.2+170.2 olarak belirtilmiştir (Tablo 1).

Serum transferrin ve ferritin düzeyleri ile meme kist sıvısı transferrin ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.001).

Meme kist sıvısı Na/K oranı değerleri olgularda oldukça geniş bir aralıkta değişmektedir. Anaerobik metabolizmada ve biosentetik aktivitedeki artışın belirlenmesinde kullanılan Na⁺/K⁺ oranı, olguların 5 tanesinde >3 bulunmuştur (Tablo 2).

TABLO-1: Olguların Serum Transferrin ve Ferritin Değerleri

Sıra No	Transferrin (mg/dl)	Ferritin (ng/ml)
1	350	47.5
2	352	41.7
3	450	50.9
4	470	152.5
5	582	67.9
6	500	170.3
7	395	41.5
8	470	51.0
9	450	61.2
10	430	59.5
11	450	70.5
12	380	45.0
13	320	36.0
14	410	45.0
15	405	138.0
16	470	47.2
17	500	53.0
18	495	54.4
19	405	54.6
20	512	143.9
21	476	47.5
22	398	156.1
23	405	49.0
24	390	71.0
25	505	72.3

TABLO-2: Olguların Meme Kist Sıvısı Transferrin, Ferritin Na+, K+ ve Na+/K+ Değerleri

Sıra No	Transferrin (mg/dl)	Ferritin (ng/ml)	Na+ (mEq/L)	K+ (mEq/L)	Na+/K+ (mEq/L)
1	82.1	130.4	43	148	0.3
2	81.4	96.0	75	140	0.5
3	154.0	415.7	41	110	0.4
4	157.7	380.3	96	15	6.4
5	434.0	535.0	51	161	0.3
6	57.9	122.9	30	7	4.3
7	367.1	722.2	25	80	0.3
8	120.1	136.2	72	129	0.6
9	149.2	156.2	35	164	0.2
10	195.9	280.7	61	153	0.4
11	640.3	385.1	31	90	0.3
12	277.3	300.1	60	137	0.4
13	215.0	499.0	53	139	0.4
14	188.2	328.6	55	123	0.5
15	155.9	259.3	80	15	5.3
16	222.9	271.8	90	44	2.0
17	214.1	550.6	38	150	0.3
18	213.5	443.3	153	65	2.3
19	156.8	378.5	39	141	0.3
20	298.8	458.1	37	8	4.6
21	312.3	556.5	56	99	0.6
22	123.8	444.4	116	16	7.2
23	299.7	689.1	45	105	0.4
24	225.9	445.9	70	38	1.8
25	190.8	342.6	49	130	0.4

TARTIŞMA

Batı dünyasında kadınların yaklaşık % 7 kadarı memede kitle ve akıntı yakınması ile hastanelere başvurmaktadır. Bu kadınlarda ve diğerlerinde meme kanseri riskini araştırmak üzere bazı çalışmalar yapılmıştır (3).

Menopoz öncesi bazı kadınlarda görülen memenin kistik hastalıklarında, kist sıvısının biokimyasal analizi yapılarak meme kanserine yakalanma riski araştırılmıştır (3,7). Bazı araştırmacılar meme kist sıvısının katyon içeriğinin, kist tipinin belirlenmesine yardımcı olacağını öne sürmüşlerdir (1,6). Eğer kist sıvısı Na+/K+ oranı 2 veya daha az ise kist apokrin epitelden, 3 den daha fazla ise düz epitelden kaynaklanmaktadır (3, 5). Düşük Na/K oranı olan kist sıvılarının apokrin epitelden kaynaklandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Elektron mikroskopik çalışmalar ile meme kist epitelindeki apokrin hücrelerin çok sayıda mitokondria ve apikal salgı granülleri taşıdığını, düz epitel hücrelerde ise sadece bir kaç organelin bulunduğu gösterilmiştir. Apokrin değişikliklerinin meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda daha sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir (3,5,6). Bu çalışmada olguların 5'inde Na/K oranı >3 bulunmuş olup, kistin düz epitel kaynaklı olduğu belirlenmiştir. Geriye kalan olgulardan 14 tanesinde kistin apokrin epitel kaynaklı olduğu Na/K oranları ile gösterilmiştir. Bu çalışmada meme kist sıvısının elektrolit analizi yapılarak kistik hastalığın apokrin epitelden kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılarak hastaların meme kanseri riskinin belirlenmesine çalışılmıştır.

Serum transferrin düzeyi bütün kanser türlerinde artarken benign meme hastalıklarında önemli değişiklikler görülmemektedir (4). Meme kist sıvısında iki önemli demir bağlayan proteinin değişik oranlarda bulunabileceği ve özellikle transferrin miktarındaki farklılıkların serumdaki düzeye bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu gözlem kist duvarlarında permeabilite farklılıklarının bulunduğu hipotezini desteklemektedir. Öte

yandan, göğüs kanserlerinde normal dokuda bulunmayan transferrin ve transferrin reseptörlerinin bulunması, bu tür dokularda biosentetik aktivitenin arttığını ve hücrelerin yoğun biçimde bölündüğünü göstermesi açısından bu parametreler önem taşımaktadır. İnflamatuar doku hasarlarında, tümör sentezinde ve değişik metabolik bozukluklarda demir bağlayan proteinlerin artması maligniteyi göstermektedir. Meme kanseri hastalarının % 29 kadarında serum transferrin düzeyinin % 10'un üzerinde arttığı bildirilmiştir (4). Bu çalışmada, galaktorenin sitolojik tetkikiyle kistik hastalık tanısı konmuş hastaların serum transferrin düzeylerindeki artışı meme kanseri riskini belirlemesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Malignitede ferritin konsantrasyonunun yüksek bulunması, meme kanser dokusunun bu proteini hızlı biçimde sentez ettiğini göstermektedir (6,7). Ferritin miktarındaki bu artışın her zaman tümör gelişme faktörü olarak değerlendirilemeyeceği bildirilmiş fakat dokunun proliferatif durumunun belirlenmesinin ortaya konulmasında yararlı bir parametre olduğu belirtilmiştir (5,7). Ferritinin meme kanseri olan hastaların T-hücrelerinin yüzeyinde bulunması bu proteinin yüksek konsantrasyonlarının meme kanserinin lokal veya sistemik immunoregülasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (7).

Meme kist sıvısında elektrolit ve demir bağlayan proteinlerin miktarlarının artması meme kanseri riski açısından değerlendirilirken diğer bazı parametreler ile desteklenmesi gerekmektedir. bununla beraber,

demir bağlayan proteinlerin artması ve Na⁺/K⁺ oranının azalması (özellikle adet gören kadınlarda meme kanseri riski açısından yüksek bir potansiyeli tanımlamaktadır. Bu hastaların titizlikle izlenmelerinin yararlı olacağı kanısındayız.

Bu çalışmada galaktore ile başvuran meme kistlerinin Na/K içeriklerinin ölçülmesinin risk grubuna giren hastaları tanımlamakta yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Biagioni S, Mannello F, Stella F, et al. Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns and cation levels in human breast gross cyst fluid. *Clin Chim Acta*, 1987; 169:91-8.
2. Boccardo F, Valenti G, Zanardi S, et al. Epidermal growth factor in breast cyst fluid: Relationship with intracystic cation and androgen conjugate content. *Cancer Res*, 1988; 48: 5860-93.
3. Dixon JM, Miller WR, Scott WN, Forrest APM. The morphological basis of human breast cyst populations. *Br J Surg*, 1983; 70:604-6.
4. Lamoureux G, Mandeville R, Poisson R, Legault-Poisson S, Jolicoeur R. Biologic markers and breast cancer. *Cancer*, 1982; 49:502-12.
5. Rossiello R, Carriero MV, Giordano GG. Distribution of ferritin and lactoferrin in breast carcinoma tissue. *J Clin Pathol*. 1984; 37:51-5.
6. Troccoli R, Stella F, Biagioni S, Battistelli S, et al. Ferritin and transferrin levels in human breast cyst fluids: Relationship with intracystic electrolyte concentrations. *Clin Chim Acta*. 1990; 192:1-8.
7. Wienstein RE, Bond BH, Silberberg BK. Tissue ferritin concentration in carcinoma of breast. *Cancer*. 1982; 50:2406-9.

EDİTÖRYEL YORUM

Erkızan ve Gürsu'nun meme kist sıvısında transferrin, ferritin Na/K ve serumda transferrin, ferritin düzeylerini inceleyen çalışmaları belirleyebildiğimiz kadarıyla ülkemizde konusunda yapılan "ilk çalışma" özelliğindedir. Memelik kistik hastalığının kanserle ilişkisini aydınlatmaya yönelik çağdaş yabancı araştırmaların odak noktalarından biri olan kist sıvıları bu çalışma ile ülkemizde de ilk kez ele alınmış olmaktadır.

Meme kist sıvısında ilk katyon ve ferritin ölçümleri 1973'te Fleisher ve ark. tarafından yapılmıştır. Yine aynı yıl Pearlman ve ark'ları kist sıvısında progesteron bağlayan komponenti (bunun sonradan DHEAS olduğu anlaşılmıştır) göstermişlerdir. (1)