پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۴، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹، صفحات ۵۶ تا ۶۰

مقاله اصلی
(Original Article)

سطح سرمی عناصر کمیاب آهن، مس و روی در بیماران مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد سالم

حمید مزدک[۱]، فرانک یزدخواستی*[۲]، نوشین میرخشتی[۳]، محمد شفیعیان[۲]، ابراهیم بهزاد[۲]

[۱] دانشیار، گروه ارولوژی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۲] داشنجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
[۳] پزشک عمومی، شرکت تحقیقاتی حکیمان شرق، شرکت علمی تحقیقاتی اصفهان

چکیده

سابقه و هدف: *علی‌رغم شیوع بالا و هزینه‌های اقتصادی و عوارض ناشی از سرطان مثانه، هنوز مطالعهٔ مدونی در رابطه با بررسی نقش برخی عناصر کمیاب از قبیل آهن (Fe)، مس (Cu) و روی (Zn) در سرطان مثانه صورت نگرفته است. بر این اساس، در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی عناصر کمیاب آهن، مس و روی و سرطان مثانه مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این مطالعه مورد- شاهدی، ۵۱ بیمار مبتلا به سرطان مثانه و ۵۸ نفر گروه شاهد به روش آسان انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت‌نامهٔ کتبی از افراد مورد آزمون، نمونه های خون گرفته و سطح سرمی عناصر کمیاب آهن، مس و روی در آنها اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.*

یافته‌ها: *میانگین غلظت سرمی آهن و روی در افراد مبتلا به سرطان مثانه کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ($p<0/001$). در حالی که افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی مس در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد ($p<0/001$). نسبت Cu/Zn در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیر مبتلا افزایش معنی‌داری داشت ($p<0/001$).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد که در مبتلایان به سرطان مثانه میزان روی و آهن کمتر و میزان مس بیشتر از گروه شاهد باشد. بدیهی است که تعیین دقیق رابطهٔ علی و معلولی نیاز به مطالعات هم‌گروهی و بررسی‌های آینده نگر دارد و با توجه به عود بالای سرطان مثانه، لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه مشخص می‌شود.*

واژگان کلیدی: *عناصر کمیاب، آهن، مس، روی، سرطان مثانه.*

مقدمه

سرطان مثانه چهارمین سرطان شایع در مردان و دهمین سرطان شایع در زنان است که در دوسوم بیماران عود مجدد دارد (۱). یکی از مکانیسم‌های مطرح در ایجاد و عود این سرطان، وقایع اکسیداتیو (ROS) می‌باشد (۲). اختلال در تعادل بین ایجاد ROS و سرعت پاک‌سازی آنها به وسیله آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی به عنوان اکسیداتیو استرس شناخته می‌شود (۳) که این واکنش در اثر تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی یا هر دو باعث آسیب شدید به سلول و ایجاد تغییرات در DNA می‌گردد (۴،۵). مطالعات اپیدمیولوژیک نقش پدیده اکسیداتیو استرس در اتیولوژی سرطان را تأیید می‌کنند (۸-۶)، به گونه‌ای که کاهش واکنش‌های اکسیداتیو به عنوان یکی از اقدامات اولیه در پیشگیری از سرطان مثانه پیشنهاد شده است

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، فرانک یزدخواستی
(**e-mail:** Yazdekhasti@med.mui.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۵/۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۹/۸

(۲). روندهای اکسیداتیو استرس اکثراً در زمینهٔ عدم تعادل در غلظت عناصر کمیاب که در ساختمان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بکار رفته‌اند، رخ می‌دهد (۵). به طور کلی آسیب‌های اکسیداتیو اغلب با کاهش عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در ارتباط هستند و کاهش یا افزایش عناصر کمیاب می‌تواند بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان موثر باشد (۹،۸). در این رابطه تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری در توزیع نرمال عناصر کمیاب آهن، مس و روی در بیماران مبتلا به سرطان‌های مختلف گزارش شده است (۱۱،۱۰). هم‌چنین نسبت Zn/Cu و Cu/Zn برای تشخیص سرطان‌های مختلف موثر شناخته شده است (۱۳،۱۲). در برخی مطالعات از نسبت Zn/Cu در سرم به عنوان کموپروفیلاکسی (۱۴) و نیز راهی برای ارزیابی بیماران سرطانی و تعیین پیش‌آگهی بیماری استفاده شده است (۱۷-۱۵). علی‌رغم تحقیقات گوناگون در حیطهٔ ارتباط عناصر کمیاب با سرطان‌های مختلف هنوز مطالعهٔ مدونی دررابطه با نقش آهن، مس و روی در سرطان مثانه صورت نگرفته است. بر این اساس در مطالعهٔ حاضر بر آن شدیم تا با بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی عناصر کمیاب آهن، مس و روی در افراد مبتلا به سرطان مثانه و افراد غیر مبتلا، روی مراجعین به بیمارستان‌های تحت نظر دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در حد فاصل سال‌های ۸۵-۱۳۸۲ ارتباط بین سطح سرمی عناصر کمیاب مذکور و سرطان مثانه را بررسی نماییم.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت مورد- شاهدی صورت گرفت. افراد گروه مورد، ۵۱ نفر از بیماران مراجعه کننده بودند که تشخیص سرطان مثانه در آنها تأیید شده بود. افراد بیمار انتخاب شده در حال درمان برای سرطان مثانه نبودند و سابقه مصرف سیکلوفسفامید یا سابقه سونداژ ادراری طولانی مدت نداشتند. گروه شاهد نیز شامل ۵۸ نفر از افراد داوطلب بود که پس از تطبیق با گروه بیمار از نظر سن، جنس و تعداد افرادی که سابقهٔ مصرف سیگار داشتند، به روش آسان انتخاب شدند. پس از تصویب پژوهش در کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کسب رضایت‌نامهٔ کتبی از افراد مورد مطالعه، فرم جمع‌آوری اطلاعات در اختیار افراد گروه شاهد و مورد قرار گرفت و تکمیل شد. فرم اطلاعاتی شامل علایم بیماری، سابقهٔ بیماری‌های قبلی و اطلاعات کلی دموگرافیک بود. نمونه‌های خون به روش استاندارد نمونه‌گیری وریدی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف پس از ۸ ساعت ناشتایی به میزان ۱۵ میلی‌لیتر جهت اندازه‌گیری عناصر کمیاب در لوله‌های یک‌بار مصرف جمع‌آوری شد. پس از گذشت ۳۰ دقیقه از نمونه‌گیری و تشکیل لخته، نمونه‌ها با ۲۴۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و سرم آنها جدا شد. نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری عناصر کمیاب آهن، مس و روی در نمونه های سرمی از دستگاه Atomic Absorption Spectrophotometry A (AAS) (perkin – Elmer, Nor walk, perkin Elmer Zeeman 3030 CT, USA) استفاده شد. مقادیر عناصر کمیاب مذکور به روش شعله (flame) اندازه‌گیری شد (۱۸).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 13 آنالیز گردید. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار در مورد داده‌های کمی و به صورت فراوانی نسبی برای متغیرهای کیفی گزارش شد. پیروی داده‌ها از توزیع نرمال با استفاده از آزمون k–s بررسی و داده‌ها با استفاده از آزمون آماری t در مورد داده‌های با توزیع نرمال و آزمون آماری من‌ویتنی-U در مورد داده‌های با توزیع غیرنرمال، بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. P-value کمتر از ۰/۰۵، به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

آنالیز سطح سرمی آهن، مس و روی در ۵۱ نفر از افراد مبتلا به سرطان مثانه و ۵۸ نفر از افراد غیر مبتلا که از لحاظ سن و جنس و سابقهٔ مصرف سیگار با گروه مبتلا تطبیق داشتند، انجام شد. میانگین (± انحراف معیار) سن افراد مورد مطالعه در گروه بیمار ۶۲/۷±۱۴/۶ سال و در گروه شاهد ۵۸/۲±۹/۸ سال بود. ۲۵/۷ درصد بیماران مونث و ۷۴/۳ درصد بیماران مذکر بودند. ۴۵/۷ درصد بیماران و ۵۱/۸ درصد افراد گروه شاهد سابقهٔ مصرف سیگار داشتند. ۱۸/۶ درصد بیماران سابقهٔ سنگ ادراری و ۲۸/۶ درصد آنها سابقهٔ عفونت‌های ادراری قبلی داشتند. ۲۰ درصد بیماران به دیابت، ۱۸/۶ درصد به فشار خون بالا و ۲۵/۷ درصد به هایپرلیپیدمی مبتلا بودند.

سطح سرمی Cu، Zn، Fe و CU/Zn در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیرمبتلا اختلاف معنی‌داری داشت. سطح سرمی Cu در افراد مبتلا به سرطان مثانه (۱۴۳±۲۷ میکروگرم در دسی‌لیتر) در مقایسه با سطح سرمی Cu در افراد غیرمبتلا (۱۰۵±۱۳ میکروگرم در دسی‌لیتر) افزایش معنی‌داری داشت ($p<0/001$). سطح سرمی روی در افراد مبتلا به سرطان مثانه (۹۶/۶±۱۷/۴ میکروگرم در دسی‌لیتر)

در مقایسه با سطح سرمی روی در افراد غیر مبتلا (۲۹/۳±۱۱۴/۶ میکروگرم در دسی‌لیتر) کاهش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). افزایش معنی‌داری در نسبت سطح سرمی Cu/Zn در افراد مبتلا به سرطان مثانه (۰/۴۳±۱/۵۳) در مقایسه با افراد غیرمبتلا (۰/۲۶±۰/۹۷) مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). میانه سطح سرمی Fe در افراد مبتلا به سرطان مثانه ۳۲ میکروگرم در دسی‌لیتر (مقادیر بین چارکی: ۲۴ تا ۴۸ میکروگرم در دسی‌لیتر) و در افراد غیرمبتلا ۶۳ میکروگرم در دسی‌لیتر (مقادیر بین چارکی:۵۵ تا ۹۳ میکروگرم در دسی‌لیتر) بود (p<۰/۰۰۱). شایان ذکر است با توجه به توزیع غیر نرمال داده‌های مربوط به سطح سرمی آهن در نمونه‌ها، داده ها به صورت median (inter quartile rang) گزارش شد.

بحث

این مطالعه نشان داد که سطح سرمی عناصر کمیاب Fe، Cu و Zn در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیرمبتلا اختلاف معنی‌داری دارد.

آنالیز سطح سرمی مس نشان داد که سطح سرمی مس در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیرمبتلا، افزایش قابل توجه و معنی‌داری داشته است که با نتایج حاصل از بررسی سطح سرمی مس در افراد مبتلا به سرطان‌های متعدد دیگر از قبیل سرطان‌های سینه (۱۸)، سرطان کولورکتال (۱۹) و سرطان دستگاه گوارش (۲۰) مطابقت دارد؛ به طوری که در همهٔ این سرطان‌ها سطح سرمی مس در افراد مبتلا به سرطان افزایش داشته است. هم‌چنین در مطالعات گوناگون نشان داده شده که ترکیبات Cu chelator می‌توانند به عنوان مهار کنندهٔ تومور عمل نمایند (۲۱). به عنوان مثال Brewer و همکاران داروی Tetrathiomoly را به عنوان chelator کنندهٔ مس خوراکی، در سرطان‌های گوناگون امتحان کردند و مشاهده نمودند که رشد تومورها متوقف شده و تومورهای جدید در سال‌های آینده شکل نگرفت (۲۲). یون مس به دلیل دخالت در فعالیت‌های اکسید و احیا نقش اساسی در تولید متابولیت‌های آزاد اکسیژن دارد (۲۳). رادیکال‌های آزاد قابلیت اتصال به اجزای طبیعی سلول را داشته و منجر به پراکسیداسیون چربی‌ها، اکسیداسیون پروتئین‌ها و تخریب اسیدهای نوکلوئیک می‌شوند (۱۸) و از این طریق در آغاز و پیشرفت پدیدهٔ کارسینوژنز و ایجاد سرطان‌های گوناگون از جمله سرطان مثانه نقش دارند؛ به طوری که یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجاد سرطان مثانه واکنش‌های اکسیداسیون ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۲۴). بنابراین افزایش سطح سرمی مس به واسطهٔ افزایش فرآیندهای اکسیداسیون، می‌تواند منجر به مستعد شدن افراد در ابتلا به سرطان مثانه گردد.

روی یکی دیگر از عناصر کمیاب است که تغییرات سطح سرمی آن در فرآیند اکسیداسیون و احیا و ایجاد پدیدهٔ کارسینوژنز موثر می‌باشد (۱۸). مقالاتی که از سال ۲۰۰۰ تاکنون منتشر شده است نشان می‌دهد که سطح سرمی روی در بسیاری از سرطان‌ها کاهش و در برخی افزایش داشته است. مثلاً در سرطان‌های پروستات (۲۵)، معده (۱۴) و کیسهٔ صفرا (۱۵) کاهش و در سرطان تیروئید افزایش داشته است (۲۶). نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که سطح سرمی روی در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیر مبتلا کاهش معنی‌داری داشته است. روی یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مواد غذایی است که فعالیت آنزیم‌های موجود در سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن مثل سوپراکسید دیسموتاز به آن وابسته است (۲۷). علاوه بر این روی به طور مستقیم می‌تواند از ایجاد شکاف‌های DNA و در نتیجه ایجاد جهش ژنی جلوگیری کند و بدین وسیله منجر به کاهش خطر ابتلا به سرطان شود (۲۸). از این رو کاهش سطح سرمی روی می‌تواند از طریق کاهش اثرات حفاظتی و کاهش اثرات آنتی‌اکسیدانی آن منجر به ایجاد سرطان‌های گوناگون از جمله سرطان مثانه شود.

مقالات گوناگون نسبت Cu/Zn را به عنوان مارکر تشخیصی برای سرطان‌های گوناگون معرفی کرده اند (۱۳،۱۲). یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که سطح سرمی Cu/Zn در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیر مبتلا افزایش معنی‌داری داشته است. این یافته می‌تواند سطح سرمی Cu/Zn را به عنوان بیومارکر تشخیصی سرطان مثانه پیشنهاد کند. علاوه بر این بررسی ارتباط سطح سرمی Cu/Zn با شدت بیماری و هم‌چنین استفاده از این شاخص جهت پیگیری بیمارانی که تحت درمان قرار می‌گیرند، از جمله مواردی است که می‌تواند در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرد.

از دیگر عناصر کمیاب مورد بررسی در مطالعهٔ ما، عنصر آهن است. آنالیزهای انجام شده در مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که سطح سرمی آهن در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد غیرمبتلا کاهش معنی‌داری داشته است که در تناقض با بررسی‌های انجام شده در دیگر سرطان‌ها از جمله سرطان کبد، سرطان معده، سرطان کلیه و سرطان کولون می‌باشد (۲۹)؛ به طوری که در سرطان‌های مذکور، سطح سرمی آهن افزایش قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با افراد طبیعی داشته است.

Dayani و همکارانش نشان دادند کـه افـزایش سـطح سـرمی آهـن از طریـق ایجـاد واکنـشهای Haber Weiss و Fenton می‌تواند منجر به ایجاد رادیکال‌های آزاد و اثرات کارسـینوژنی شود (۳۰). از طرف دیگر Ilker و همکارانش نشان دادند که در افراد مبتلا به سرطان مثانه از نـوع مهـاجم سـطح سـرمی Fe کاهش می‌یابد (۲۴). یکی از دلایل کاهش سطح سـرمی آهـن در مبتلایان به سرطان مثانـه را مـی‌تـوان ناشـی از خـونریزی مزمن و هماچوری طولانی مدت دانست که در نهایت منجر به ایجاد آنمی می‌گردد (۳۱). هرچند اثبات این فرضـیه نیازمنـد بررسی سطح خونی فریتین و هموگلوبین در افـراد مـی‌باشـد. تعیین درجات مختلف بیماری و بررسی ارتباط سـطح سـرمی عناصر کمیاب با درجـات مختلـف بیمـاری در مطالعـات آتـی پیشنهاد می‌گردد.

مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که بین سطح سرمی عناصر کمیـاب آهن، مس و روی و ابتلا به سرطان مثانه ارتباط مشخصی وجـود دارد. افزایش سـطح سـرمی مـس و کـاهش سـطح سـرمی روی می‌تواند از علل اصلی ابتلا به سرطان مثانـه باشـد. البتـه تعیـین دقیـق رابطـهٔ علـی و معلـولی نیـاز بـه مطالعـات هـم‌گروهـی و بررسی‌های آینده‌نگر دارد و با توجه به عود بالای سـرطان مثانـه، لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه مشخص می‌شود.

REFERENCES

1. Shah JB, McKiernan JM. Novel therapeutics in the treatment of bladder cancer. Curr Opin Urol 2004;14: 287-93.
2. Akcay T, Saygili I, Andican G, Yalcin V. Increased formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in peripheral blood leukocytes in bladder cancer. Int Urol 2003; 71: 271-74.
3. Knight JA. Free radicals: their history and current status in aging and disease. Ann Clin Lab Sci 1998; 28: 331-46.
4. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Int Pathol 1999; 49: 91-102.
5. Hoekstra WG, Suttie JW, Ganther HG, Mentz W. Trace elements metabolism in animals. Baltimore: University Park Press; 1974. p.61.
6. Willett WC, MacMahon B. Diet and cancer-an overview. N Engl J Med 1984; 310: 697-703.
7. Nelson RL. Dietary iron and colorectal cancer risk. Free Radic Biol Med 1992; 12: 161-68.
8. Salganik RI, Solovyova NA, Dikalov SI, Grishaeva ON, Semenova LA, Popovsky AV. Inherited enhancement of hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in the S strain rats results in DNA rearrangements, degenerative diseases, and premature aging. Biochem Biophys Res Commun 1994; 199: 726-33.
9. Yelinova V, Glazachev Y, Khramtsov V, Kudryashova L, Rykova V, Salganik R. Studies of human and rat blood under oxidative stress: changes in plasma thiol level, antioxidant enzyme activity, protein carbonyl content, and fluidity of erythrocyte membrane. Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 300-303.
10. Trush MA, Kensler TW. An overview of the relationship between oxidative stress and chemical carcinogenesis. Free Radic Biol Med 1991; 10: 201-209.
11. Spartz L, Bloom AD. Biological consequences of oxidative stress: implications for cardiovascular disease and carcinogenesis. New York: Oxford University Press; 1992. p.138-61.
12. Marcó PLM, Jiménez E, Hernández CEA, Rojas A, Greaves ED. Determination of Zn/Cu ratio and oligoelements in serum samples by total reflection X-ray fluorescence spectrometry for cancer diagnosis. Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy 2001; 56: 2195-201.
13. Zhai H, Chen X, Hu Z. Study on the relationship between intake of trace elements and breast cancer mortality with chemometric methods. Comput Biol Chem 2003; 27: 581-86.
14. Li Y, Xue Q, Chen L, Chen H, Chai C, Shi B, et al. Research on relationships of gastric cancer with serum trace elements, Helicobacter pylori and COX-2 in gastric tissue. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2004; 21: 107-10.
15. Kumar SV, Kumar AT, Sureshwer SP, Chandra PM, Ravindra NM. Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 2003; 84: 31-35.
16. Hsien WK, Su FC, Chin CW, Dar RC, Jau HL. Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. Biol Trac Elem Res 2002; 89: 1-11.
17. Tsunehiro O, Toshihiro K, Koji M, Toshihiro O, Akiko M, Toyohi I, et al. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. Anticancer Res 2003; 23: 605-61.

18. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. Clin Biochem 1999; 32: 131-36.

19. Hronek M, Zadak Z, Solichova D, Jandik P, Melichar B. The association between specific nutritional antioxidants and manifestation of colorectal cancer. Nutrition 2000; 16: 189-91.

20. McMillan DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS. Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer. Nutrition 2000; 16: 425-28.

21. Mross K. Anti-angiogenesis therapy: concepts and importance of dosing schedules in clinical trials. Drug Resist Update 2000; 3: 223-35.

22. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact 2006; 160: 1-40.

23. Theophanides T, Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 42: 57-64.

24. Yilmaz IA, Akcay T, Cakatay U, Telci A, Ataus S, Yalcin V. Relation between bladder cancer and protein oxidation. Int Urol Nephrol 2003; 35: 345-50.

25. Carvalho AL, Sanz L, Barettino D, Romero, Calvete JJ, Romão MJ. Crystal structure of a prostate kallikrein isolated from stallion seminal plasma: a homologue of human PSA. J Mol Biol 2002; 322: 325-37.

26. Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, Gózdz S. Copper, zinc, and selenium in whole blood and thyroid tissue of people with various thyroid diseases. Biol Trac Elem Res 2003; 93: 9-18.

27. Westman NG, Marklund SL. Copper- and zinc-containing superoxide dismutase and manganese-containing superoxide dismutase in human tissues and human malignant tumors. Cancer Res 1981; 41: 2962-66.

28. Anastassopoulou J, Theophanides T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 42: 79-91.

29. Olinski R, Gackowski D, Rozalski R, Foksinski M, Bialkowski K. Oxidative DNA damage in cancer patients: a cause or a consequence of the disease development? Mutat Res 2003; 531: 177-90.

30. Boldt DH. New perspectives on iron: an introduction. Am J Med Sci 1999; 318: 207-12.

31. Stoller ML, Carroll PR. Urology. In: Tierney LM Jr, Mcphee SJ, Papadakis MA, eds. Current medical diagnosis and treatment. 45th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.931-73.