

MAKALE

Bircan Tanboğa¹
Mehmet Ali Akkuş²

¹ Germencik Devlet Hastanesi,
Aydın

² Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, 4. Genel Cerrahi
Kliniği, Ankara.

Yazışma adresi:

Dr. Bircan Tanboğa

Aile Hekimi Uzmanı

Germencik Devlet Hastanesi-Aydın

Tel:5375215020

Email:bircan.tanboga@hotmail.com

*Bu çalışma Dr. Bircan
Tanboğa'nın tez çalışmasından
elde edilmiş olup, Dr. Mehmet Ali
Akkuş tez hocasıdır.*

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Kolorektal Kanselerde Serum Bakır, Çinko Ve Seruloplazmin Oranlarının Prognostik Değerleri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, kolorektal kanserli hasta grubunda; bakır, çinko, bakır/çinko ve seruloplazmin oranlarının prognoza olan etkisi araştırılmaktadır.

Yöntem: Bu çalışma prospektif, kesitsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Temmuz 2006-Nisan 2007 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerinde kolorektal kanser tanısı almış 25-75 yaş arası (ortalama 57), 22'si erkek ve 13'ü kadın olmak üzere toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastane personelinden 25-64 yaş arası (ortalama 49) herhangi bir klinik şikayeti ve laboratuvar bulgusu olmayan, sağlıklı 20 (11 erkek, 9 kadın) kişi seçildi. Kan örnekleri hasta grubunda preoperatif dönemde, kontrol grubunda herhangi bir zamanda alınarak serum seruloplazmin, bakır ve çinko seviyelerine bakıldı.

Bulgular: Tümör lokalizasyonları erkek hastaların %29'unda rektumda, %34'ünde kolonun diğer bölgelerinde, kadın hastaların ise %13'ünde rektumda, %14'ünde kolonun değişik bölgelerindeydi. Dukes sınıflamasına göre yapılan, tümör evresi ile serum bakır (p=0.001) ve çinko (p=0.001) seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. İleri tümör evresi ile serum seruloplazmin ve serum bakır/çinko oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (p=0.001). Hasta grubunda serum çinko düzeyinde belirgin azalma olduğu tespit edildi (p=0.001).

Sonuçlar: Bizim çalışmamızın literatüre olan katkısı ise tümör markırı olarak kullanılan CEA15.5, Ca 50, ferritin gibi birçok parametreye ilaveten bakır, çinko gibi elementlerden yalnız bir parametre bağlı değil; çinko, bakır, seruloplazmin ve Cu/Zn oranının birlikte değerlendirmeye alınması özellikle kolorektal kanserlerde tarama, erken tanı, verilen tedavinin etkinliğini saptama ve prognoz belirlemede daha değerli bilgiler verdiği kanatındeyiz.

Anahtar kelimeler: Kolorektal Kanser, Bakır, Çinko, Seruloplazmin.

Prognostic Values of Serum Copper, Zinc and Ceruloplasmin Ratios in Colorectal Cancers

SUMMARY

Purpose: In this study, the effect of copper, zinc, copper/zinc and ceruloplasmin ratios on prognosis is examined on a patient group with colorectal cancer.

Method: This study is planned as a prospective, cross-sectional case control study. At the general surgery policlinics of ministry of health Ankara education and research hospital between the dates July 2006-April 2007, 35 patients are involved in the study who are identified with colorectal cancer diagnostics. These patients are between the ages of 25-75 (with average of 57), 22 male and 13 female. As the control group, 20 (11 male, 9 female) healthy people without any clinical complaints and laboratory symptoms between the ages 25-64 (with average of 49) are selected among hospital personnel. Copper and zinc levels in blood are observed with samples taken at preoperative phase for the patient group, and at a random time for the control group.

Results: Tumor localizations for male patients were 29% at rectum, 34% at other parts of the colon; and for women patients were 13% at rectum and 14% at other parts of the colon. A significant relation is detected between tumor phase and serum copper (p=0.001) and zinc (p=0.001) levels. A significant relation is detected between advanced tumor phase and serum ceruloplasmin and serum copper/zinc ratios (p=0.001). A distinctive decrease in serum zinc level is observed in patient group.

Conclusion: The contribution of our study to the literature is, we show that in addition to the parameters like CEA15.5, CEA 19.9, Ca 50, ferritin that are used for tumor markers, the elements like copper, zinc can be used not only as a single parameter, but also separately as copper, zinc, ceruloplasmin and Cu/Zn ratios for evaluation. We think that using these ratios together for evaluation provides more valuable data for early diagnostic, determination of effectiveness for the treatment and determination of prognosis.

Key words: Colorectal Cancer, Copper, Zinc, Ceruloplasmin.

GİRİŞ

Kolorektal karsinomlar; gelişmiş ülkelerde akciğer ve meme karsinomundan sonra en sık ölüm nedenini oluşturmakta ve insidansı birçok ülkede artış göstermektedir. ABD’de yılda yaklaşık 145000 yeni olgu ve bu olguların 66000’inin de tümöre bağlı olarak öldükleri saptanmıştır. Ülkemizde kesin veriler olmamasına rağmen kolorektal kanserler malign tümörler içinde kadınlarda üçüncü, erkeklerde beşinci sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansın daha yüksek olmasına karşın tüm dünyadaki insidansın önemli değişiklikler saptanamamıştır (1). Ülkemizde ise bu oranın %3,9 olduğuna yönelik çalışmalar vardır (2). Kolorektal kanser tedavisinde başarı elde edilmesi için erken taramalarda, öncül lezyonlarının bilinmesi ve tümör belirteçlerinin kullanılması gerekliliği literatür araştırmaları sonucu tespit edilmiştir (3). Kanser tedavisinde tarama, tanı, klasifikasyon ve prognozu belirlemede çeşitli biyokimyasal, immunolojik ve biyolojik belirteç arayışları son yıllarda daha fazla ilgi çekmektedir. Günümüzde bu girişimler rutinde potansiyel olarak kullanabileceğimiz yüzden fazla tümör belirteçini hizmetimize sunmuştur (4).

Bu çalışmada tümör belirteci olarak kullanmak istediğimiz yukarıdaki elementlerin kantitatif ve kalitatif olarak gastrointestinal sisteme ait tümöral dokuyu ortaya çıkarması, prognoz ve preoperatif değerlendirmede de yardımcı olması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Temmuz 2006 ile Nisan 2007 tarihleri arasında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi polikliniklerinde kolorektal kanser tanısı almış 25–75 (ortalama 57) yaş arası 22’ si erkek ve 13’ ü kadın olmak üzere toplam 35 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu olarak hastane personelinin 25–64 (ortalama 49) yaş arası herhangi bir klinik şikâyeti ve anormal laboratuvar bulgusu olmayan, sağlıklı 20 (11 erkek, 9 kadın) kişi seçilmiştir. Çalışma S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun 1277 sayılı ve 05.07.2006 tarihli onayı ile yürütülmüştür. Kan örnekleri hasta grubunda preoperatif dönemde, kontrol grubunda ise herhangi bir zamanda alınmış ve alınan kanlar, düz jelli tüplere konarak santrifüj edilmiştir. Ayrılan serumlar -70°C ’de saklanmıştır.

Serum seruloplazmin seviyeleri, immunokimyasal

yöntem (rate nefelometre) kullanılarak, Beckman 360 Array Protein System (Beckman Instruments Inc, Brea, CA, USA) ile ölçülmüştür. Serum bakır ve çinko seviyeleri ise kolorimetrik olarak, Böhringer-Manheim 4010 fotometresinde protein çöktürme yöntemi kullanılarak Randoks kiti ile çalışılmıştır.

İstatistiksel analizler: Elde edilen veriler, sayısal şekilde kodlanarak SPSS (Statistical Program for Social Science) sürüm 10.0 ile değerlendirilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon's signed-ranks test ve Paired Samples Student test kullanılmıştır. Aradaki ilişki Sperman rank coefficient of correlation (CC) kullanılarak belirlenmiş ve analizlerde $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 35 hastanın dördünde hipertansiyon, üçünde diyabetes mellitus, üçünde koroner arter hastalığı, ikisinde de kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttur. Serum seruloplazmin, bakır, çinko ve bakır/çinko oranları hasta grubunda (Dukes sınıflaması) evrelere göre değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla olan ilişkileri incelenmiştir. Serum parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; birinci grupta serum bakır düzeyi hafif artmasına rağmen, ikinci gruba göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Birinci grupta serum seruloplazmin düzeyi belirgin olarak yüksek ($p=0.001$) ve serum çinko düzeyi belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.001$) (**Tablo 1**). Serum parametreleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; birinci (hasta) grupta serum bakır düzeyi hafif artmasına rağmen, ikinci (kontrol) gruba göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Birinci grupta serum seruloplazmin düzeyi belirgin olarak yüksek ($p=0.001$) ve serum çinko düzeyi belirgin olarak azalmış olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (**Tablo 2**).

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda çinko düşüklüğünün sensitivitesi %74, spesifitesi %80, seruloplazmin yüksekliğinin sensitivitesi %80 spesifitesi %90 olarak bulunmuştur.

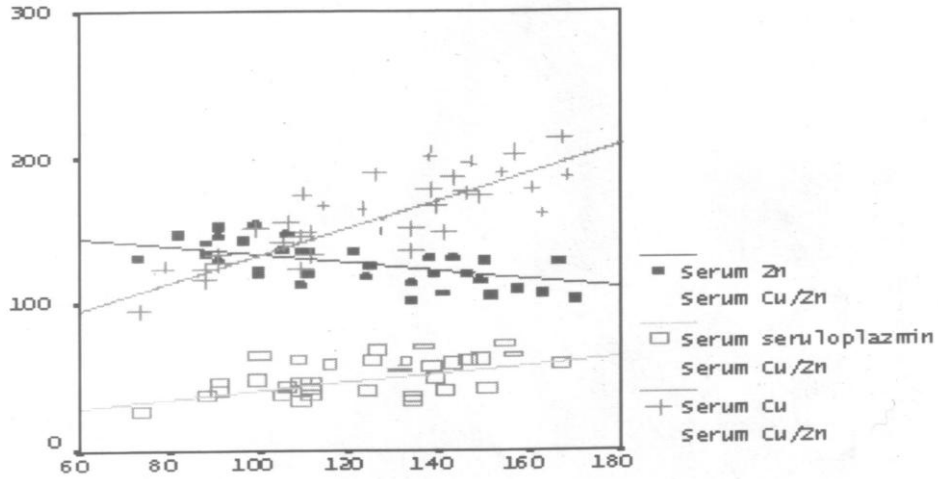
Dukes sınıflamasına göre tümör evresi ile serum bakır ($p=0.001$) ve çinko ($p=0.001$) seviyeleri arasında pozitif korelasyon kurumuş ve ileri evre tümörlerde serum seruloplazmin ve serum bakır/çinko oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0.001$) (**Şekil 1**).

Tablo 1. Dukes sınıflamasına göre serum bakır, çinko, seruloplazmin ve Cu/Zn değerleri

Evre	Hasta (n)	Bakır (mg/dl)	Seruloplazmin (mg/dl)	Çinko (mg/dl)	Cu/Zn
DUKES A	6	126,2	26	102,4	1,26
DUKES B1	5	128,4	38	140,2	1,56
DUKES B2	3	210,6	44	138,2	1,74
DUKES C1	11	220,4	68	154,8	1,68
DUKES C2	8	212,4	60	141,2	1,77
DUKES D	2	182,2	48	136	1,62

Tablo 2. Cu/Zn oranlarıyla, serum bakır, çinko ve seruloplazmin düzeyleri

	Çinko (mg/dl)		Bakır (mg/dl)		Seruloplazmin (mg/dl)		Cu/Zn	
	Hasta (n=35)	Kontrol (n=20)	Hasta (n=35)	Kontrol (n=20)	Hasta (n=35)	Kontrol (n=20)	Hasta (n=35)	Kontrol (n=20)
Ortalama	128,8	153,6	164,3	151,2	45,2	35,7	1,13	0,84
SD	13,39	18,98	23,3	15,91	12,34	8,24	0,43	0,39
Maksimum	154,8	187,4	214,6	185	69	53	1,78	1,22
Minimum	102,2	123	133,2	127	26	25,5	1,25	0,08
p	<0.001		0,218		0.001		0,246	



$$r=-558, r=799, r=533 (p<0,001)$$

Şekil 1. Serum bakır, çinko ve seruloplazmin arasındaki korelasyonlar.

TARTIŞMA

Temel ve tedavi edici sağlık hizmetlerinde ana unsur olan aile hekimleri, kolorektal kanserlerde erken tanı ile gerek hastaların erken girişimlerle yaşam kalitesini yükseltecek ve gerekse güvence sisteminin maliyetini düşüreceklerdir. Çalışmamız da bu noktada erken tanı konmasına yardımcı olabilecek ucuz, etkili ve anlaşılır belirteçler ortaya koymak yönünde yapılmıştır. Bakır, çinko, bakır/çinko ve seruloplazmin gibi elementlerin yeni tümör belirteci olarak kullanımının olmadığı görülmüş ve bu çalışma yapılmıştır.

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı 50 yaşından sonra giderek artmaktadır ve 80 yaşında maksimuma ulaştığı ancak 40 yaşında da görüldüğü bilinmektedir. Literatürde ise kolorektal kanserli hastaların %90'ında 50 yaş ve üzeri olduğu, genç (30 yaş altı) ve erkek hastaların prognozunun daha kötü olduğu tespit edilmiştir (5). Ortalama yaşın erkeklerde 63, kadınlarda 62 tespit edilmiştir (6). Çalışmamızda hastalar 25,75 yaşlar arasında olup

ortalama yaş 57'dir. Hasta grubunda; cinsiyet ve tümör lokalizasyonları incelenmiştir. Hastaların %63'ü erkek, %37'si ise kadındır. Çalışmada erkek hastaların, %29'u rektum, %34'ünde kolonun diğer bölgeleri; kadın hastaların ise %13'ü rektum, %14'ünde kolonun değişik bölgelerinde tutulum saptanmıştır. Literatürde kolorektal kanserlerin dağılımına bakıldığında; tümörlerin önemli bir kısmı rektosigmoid bölgede (%55,60), inen kolonda (%10,15), transvers kolonda (%5-10), çıkan kolon ve çekumda (%5,20) yerleştiği görülmüştür. Yaptığımız çalışmada da buna benzer sonuçlar vermiştir (6,7).

Hasta grubuna Duker sınıflandırılması yapılmış ve evresine göre; serum bakır/çinko ve seruloplazmin seviyeleri ile kolorektal kanserli hastaların evresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Duker sınıflamasına göre yapılan, tümör evresi ile serum bakır (p=0.001) ve çinko (p=0.001) seviyeleri, ileri evre tümör ile serum seruloplazmin ve bakır/çinko oranı

arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Literatürdeki bu konu üzerinde değişik çalışmalara bakıldığında ortalama olarak kolorektal karsinomların %15'i Dukes A, %35'i Dukes B1 ve %50'si C evresinde olduğu tespit edilmiştir (8). Terrazas ve arkadaşlarının çalışmaları D evresi olduğu için sonuçlar daha farklı bulunmuştur (9).

Hasta ve çalışma grubu üzerinde serum bakır, çinko, bakır/çinko ve seruloplazmin oranlarına bakılmıştır. Birinci grupta serum seruloplazmin düzeyi belirgin ($p=0.001$) olarak yüksek ve serum çinko düzeyi belirgin olarak azalmış bulunmuştur ($p<0.001$). Çakmakçı ve Akbulut'un 62 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (göğüs, akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik kanserler) serum bakır, çinko konsantrasyonları ve seruloplazmin aktivitesi arasındaki ilişkiye bakılmıştır (10). Serum bakır ve çinko konsantrasyonları, absorpsiyon spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre hasta grubunda serum seruloplazmin aktivitesi ve total bakır konsantrasyonunda anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Total serum çinko konsantrasyonu ise sadece akciğer kanserlerinde düşük bulunmuştur. Gastrointestinal sistemin yakın ve uzak organ metastazları ile bakır konsantrasyonları arasında farklılık olduğu saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızda hasta grubunda serum seruloplazmin düzeyi belirgin ($p=0.001$) olarak yüksek, çinko düzeyinde ise belirgin olarak azalma görülmüştür ($p<0.001$).

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda; belirtilerin altında fakat kontrol grubuna göre serum seruloplazmin oranında anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu da kötü prognozun bir ifadesidir. Seruloplazmin akut faz proteini olduğu için birçok hastalıkta artabileceğini savunan literatür yayımları bulunmuştur ama bu konu hala aydınlanmış değildir (12). Kanser, doğasında oksidatif stres-redox reaksiyonlarını arttırması olasıdır ki bu yaklaşım, bazı çalışmalarda kolorektal kanserli hastaların seruloplazmin değerlerinin prognozla olan ilişkisini desteklemektedir (13). Seruloplazmin değerindeki artış; meme, akciğer, gastrointestinal ve jinekolojik kanserlerde, oksidatif aktivite ile arasında anlamlı bir ilişki kurulduğu gözlenmekle beraber bizim çalışmamız henüz bu konuyu yeterince aydınlatmamıştır. Kanser tedavisinde; tümör kitlesinin kemoterapiye verdiği cevabın, asetilkolinesteraz ve seruloplazmin düzeyleri ile ilgili birçok çalışma saptanmıştır (14). Bu anlamlı ilişki sonucunda, total proteolitik aktivite indeksi belirlenmiştir. Seruloplazmin ve asetilkolinesteraz aktiviteleri; kanser tedavisinin etkinliğini, relapsı, kemoterapi rezistansını göstermektedir (15). Yaptığımız çalışma sonucunda kolorektal kanserde sadece seruloplazmin değeri temel alınmamış; Cu, Zn ve seruloplazmin oranlarının tümü değerlendirilmeye alınarak tedavi etkinliğini ve

relapsı yakalamaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda, hasta grubunda serum bakır düzeyi hafif artmasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olmadığı saptanmamıştır. Literatürde kolorektal, mide, meme ve prekanseröz lezyonlarda artmış bakır düzeyinden bahsedilmektedir. Bakırın dolaşımından uzaklaştırılıp idrar ile atılımın sağlanması bazı çalışmalarda anlamlı olabileceği sonucuna varılmıştır (5,15). Magalova ve arkadaşları kolorektal kanserlerde bakır seviyesinde belirgin bir artış, meme kanserinde ise herhangi bir değişme olmadığı; Sharma K. Piccinini, L. Vaidya gibi araştırmacılar ise meme kanserinde bakır seviyesinde belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır (16). Bakırın tümöral doku angiogenezini etkileyerek, süperoksid dismutaz enzimi aracılığı ile tümör biyolojisinde rol alabileceği sanılmaktadır (17).

Serum eser elementlerinin, kan düzeylerinin yanı sıra, kolorektal, gastrik kanserlerde ve serebral patolojilerde doku düzeyleri de ölçülerek istatistiksel veriler elde edilmiştir (10,17). Gastrointestinal sistem ve meme kanserli bir grup olgu üzerinde, yapılan çalışmalarda çinko eksikliği ile kanser arasında kuvvetli bir ilişki olduğu saptanmış, oysa çalışmamızda kolorektal kanserli olgularda Cu düzeyinde anlamlı bir artış olmadığı tespit edilmiştir. Bazı yayınlar, meme kanserlerinde serum bakır artış ve çinko seviyesindeki düşüş oranlarının, prognostik ve diagnostik olarak kullanılabileceğini belirtmesine karşın gastrointestinal sisteme ait kanserlerde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar henüz az ve yetersiz olduğu tespit edilmiştir (12,17).

Çinko seviyesi, benign hastalıklarda daha az düşüş gösterirken, malign hastalıklarda daha belirgin bir düşüş olduğu görülmüştür (18). Çinko, kanser tedavisinde stabil izotop olarak kullanılmaktadır. Kanserli olgularda bu nedenle, Cu prognostik bir öneme sahiptir. Nutrisyonel desteğin de önemli bir göstergesidir (11,18). Bizim çalışmamız da yukarıdaki çalışmayı destekler konumdadır.

Kolorektal kanserli hastaların; kanserli dokusundan yapılan başka bir çalışmada, kanser dokusunun lokalizasyonu ve evresi ile serum bakır, çinko ve seruloplazmin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (14,18). Çalışmamızda ileri evre tümör ile serum seruloplazmin ve serum bakır/çinko oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.001$). Aynı çalışmada, kolorektal kanser dokusundan alınan örnekte bakır ve çinko gibi eser elementlerin değerleri ile malign ve benign tümörler arasında bağlantı kurulamamıştır (18). Kanser hastalarının tarama, tanı ve takibinde bakır, çinko gibi elementlerden yalnız bir parametre değerini temel almak yerine çinko, bakır, seruloplazmin ve Cu/Zn oranlarının birlikte değerlendirilmeye alınmasının daha değerli bilgiler verdiği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Thomson DM, Krupcy J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969;64(1):161-7.
2. Yaşar M, Kayıkçı A. Kolonoskopi Sonuçlarımızın Retrospektif Analizi [Retrospective Evaluation of Colonoscopy Results]. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(3):6-9.
3. Burtis C, Ashwood AR. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1994;897-920.
4. Waldmann TA, Hebernan RH. Tumor markers in Diagnosis and Monitoring Therapy. In: Holland JF, Feri E, eds. *Cancer Medicine*, Philadelphia: Lea Febiger, 1982:1086-9.
5. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Zoboli A: A case-control study on selenium zinc and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Elem Res* 1996;51(1): 23-30.
6. Jayadeep A, Raveendran PK, Kannan S, et al. Serum level of copper, zinc, iron and ceruloplasmin in oral leukoplakia and squamous celi carcinoma. *Exp Clin Cancer Res* 1997;16(3): 295-300.
7. Janssen AM, Bosman CB, Kruidenier L, et al. Superoxide dismutases in the human colorectal cancer sequence. *Res Clin Oncol* 1999;125(6): 327-35
8. Magalova T, Bela V, Brtkova A, Beno L, Kudlackova M, Volkovova K. Copper, zinc and superoxide dismutase in precancerous, benign diseases and gastric, colorectal and breast cancer. *Neoplasma* 1999; 46(2):100-4.
9. Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2001;82(1-3): 1-8.
10. Bessmel'tsev SS, Rybakova LP, Gritskevich NL, Golota GZ, Blinov MN, Abdulkadyrov KM. Diagnostic and prognostic significance of blood-serum ceruloplasmin, acetylcholinesterase and total proteolytic activity in patients with multiple myeloma. *Vopr Onkol* 1999;45(4): 398-404.
11. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 490:1016-41.
12. Sharma K, Piccinini L, Mittal DK, Kesarwani RC, Kamboj VP, Chovvdhery. Diagnostic and prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sci* 1994; 48(10):227-32.
13. Chan A, Wong F, Arumanayagam M. Serum ultrafiltrable copper, total copper and ceruloplasmin concentrations in gynaecological carcinomas. *Clin Biochem* 1993;30 (Pt 6): 545-9.
14. Songchitsomboon S, Komindr S, Komindr A, Kulapongse S. Serum copper and zinc levels in Thai patients with various diseases. *J Med Assoc Thai* 1999;82(7): 701- 6.
15. Fenton MR, Burke JP. Subcellular zinc distribution in livers and tumors plasmocytoma-bearing mice. *Nutr. Res.* 1985;5(12): 1383-91.
16. Senra VA, Lopez SJJ, Quintela SD. Serum ceruloplasmin as a diagnostic marker of cancer. *Cancer Lett* 1997;121(2): 139-45.
17. Hoth DR, Petrucci PE. Naturel history and staging of colon cancer. *Semin Oncol.* 1976;3(4):331-6.
18. Agroyannis B, Dalamangas A, Dardouphas K, et al. Serum transferrin and ceruloplasmin in patients with cancer of the gastrointestinal and other systems. *Anticancer Res* 1994;14(5B): 2201-3.