

RADYOTERAPİ GÖREN AKCİĞER KANSERİ HASTALARDA RADYASYONUN SERUM GAMA-GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ (GGT) DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Kültiğın ÇAVUŞOĞLU¹, Emine YALÇIN²

¹Kırıkkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 71450,
Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 71450,
Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZET

Bu çalışma akciğer kanseri teşhisi konulan 16 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar haftada 1000 cGy olmak üzere beş hafta süresince radyasyon tedavisi görmüşlerdir. Radyasyonun serum GGT miktarları üzerine etkilerini belirleyebilmek amacıyla her bir hastadan radyoterapi öncesinde ve radyoterapi sonrasında kan örnekleri alınmıştır. Serum GGT ölçümleri Olympus AU600 marka otoanalizör cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçta, hastalardaki serum GGT miktarlarının radyoterapi öncesindeki ölçümde kontrol grubundaki bireylere göre önemli derecede arttığı ($p<0.001$), radyoterapi uygulaması sonrasında serum GGT düzeyinin azaldığı ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), radyasyon, radyoterapi, serum enzimleri

INVESTIGATION OF ALTERATION FROM SERUM GAMMA- GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE (GGT) LEVEL DEPEND ON RADIATION IN PATIENTS WITH LUNG CANCER RECEIVING RADIOTHERAPY

ABSTRACT

This study was carried out with sixteen patients diagnosed as lung cancer. The patients were treated with 1000 cGy dose/week radiation during five weeks. Blood samples were taken from each patient before and after radiotherapy in order to determine the effects of radiation on amount of serum GGT level. Measurement of GGT in serum was determined by using

Olympus AU600 model autoanalyzatory. As a result, it was observed that level of serum GGT in patients significantly increased before radiotherapy compared with control group ($p<0.001$) and after radiotherapy treatment the decreased GGT levels was determined ($p<0.05$).

Keywords: Lung cancer, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), Radiation, Radiotherapy, serum enzymes

1. GİRİŞ

Radyoaktif ışınların keşfinden bu yana radyasyon, tıpta tanı ve tedavi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde radyoterapi, kanserli hastaların tedavisinde kullanılan en etkili yöntemlerden biridir. Radyoterapide kullanılan yüksek enerjili ışınlar, kanserli hücrelerin büyümesini ve üremesini engellerken normal dokuları, hücreleri ve biyomolekülleri de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Radyoterapi sonrasında oluşan yan etkilerden bazıları deri tahrişleri, neutropenia (akyuvarlardaki ani düşüş), kan hücre hasarları ve serum parametrelerinde değişikliklerdir(1).

İnsan vücudunu oluşturan hücrelerde binlerce enzim bulunmaktadır. Bu enzimler hücrelerde gerçekleşen tüm kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yapmaktadırlar. Enzimler olmadan bu reaksiyonlar ya hiç meydana gelmezler yada hücrenin ihtiyacından çok daha yavaş şekilde meydana gelirler. Ayrıca vücudumuzda yer alan pek çok organ kendilerine özgü enzimlere sahiptirler. Buna rağmen bu enzimler çok düşük miktarlarda da olsa kanda da bulunurlar ve burada kolay bir şekilde ölçülebilirler [2]. Bu özelliğe sahip enzimlerin biride gama-glutamil transpeptidaz (GGT) dir.

GGT heterodimerik yapıda bir ektoenzimdir [3,4]. Gerek bitkiler gerekse de hayvanlar aleminde bol olarak bulunur. Terminal glutamik asidin bir peptitden diğer bir peptide yada aminoasitlere transferinde rol oynar. Ayrıca oksidatif strese karşı homeostatik dengenin sürdürülmesinde görev alır ve glutasyon kökenli bileşiklerin merkaptürik asitlere dönüşüm işleminin başlangıç aşamasını katalizler [5,6].

GGT non-kovalent ilişkisi olan 62-68 kDa ağırlığında ağır ve 22 kDa ağırlığında hafif zincirden oluşan Tip II formunda bir membran yüzey proteindir. İnsanlarda GGT için genetik bilgiyi kodlayan 5-7 insan geni bulunmaktadır. Bu genlerin çoğu 22. kromozom üzerine yerleşmiştir. Peptidazlar ailesine ait bir enzim olan GGT'nin her iki alt ünitesi de öncü bir

protein olarak tek bir mRNA zincirinden meydana getirilir ve sonra aktif enzim şekline dönüştürülür [3,4,7].

GGT özellikle böbrekler, pankreas, ince bağırsak, dalak, kalp, karaciğer, iskelet kaslarında bol olarak bulunan bir enzimdir. Alkol ve sigara tüketimi, kalp yetmezliği, akut ve kronik hepatitler, sarılık, pankreas iltihabı, karaciğer hastalıkları lipit düşürücü ilaçlar, antibiyotikler, histamin bloklayıcıları, antidepresyon ilaçları, testosteron gibi hormonlar serum GGT düzeyinin artmasına neden olmaktadır [7-9].

Serumda GGT miktarının artışına sebep olan en önemli etkenlerin başında ise kanser vakaları gelmektedir. Yapılan bir çok çalışma ile insan kanserlerinde ve malignant (kötü huylu) hastalıklarda serum GGT düzeylerinin arttığı belirlenmiştir [5,7]. Bütün bu gözlemler, kanserin tedavi ve gelişiminin izlenmesinde bu enzim üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur.

Radyoterapi tedavisi kanserli hücrelerin büyümesini durdururken normal hücrelerde ve biyomoleküllerde de önemli hasarlara sebep olmaktadır. Radyasyon sonucu oluşan radikalik bileşikler biyomoleküllerde önemli hasarlara ve fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu tür etkilerin tespitinde serum GGT miktarının biyolojik bir belirleyici olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla çalışmamızda radyoterapi gören akciğer kanseri hastalarda radyasyonun etkisi ile serum GGT miktarında meydana gelen değişim araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmada incelenen akciğer kanserli 16 hastaya (4 bayan, 12 erkek hasta) ait kan örneği Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve ayrıca Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesinden temin edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubu bireyler 45-60 yaş aralığında seçilmiştir. Akciğer kanserinde önemli bir faktör olan sigara kullanımı tüm hastalarda mevcuttur.

2.2. Radyoterapi Uygulaması

Hastalara tedavileri sırasında eksternal radyoterapi uygulanmış, radyasyon kaynağı olarak ise Kobalt 60-gama ışını (1.3 MeV) ve lineer hızlandırıcı foton ışını (6 MeV, 15 MeV) kullanılmıştır. Göğüs içinde sınırlı akciğer

kanserli vakalarda primer tümör ve lenfatik alan dikkate alınmak suretiyle gerekli simülasyon, planlama ve yerleştirme yapılarak tedavi uygulanmıştır.

2.3. GGT Tayini

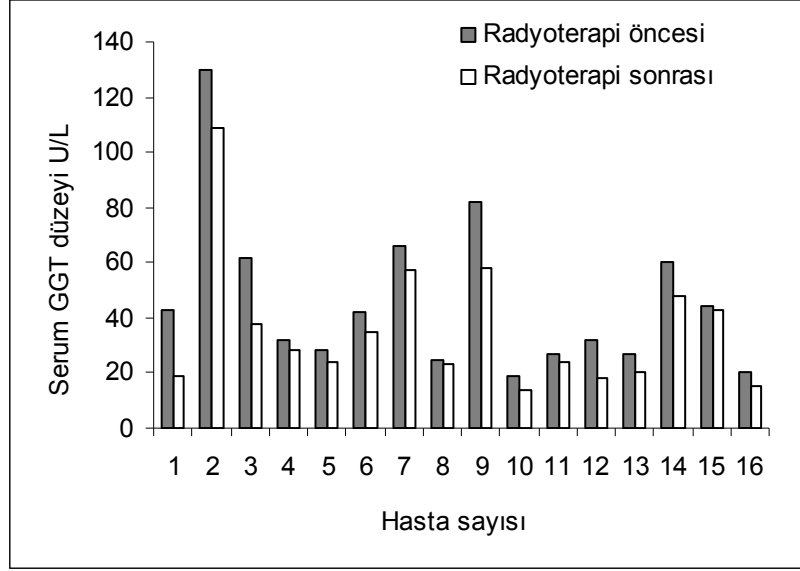
Akciğer kanserli hastalardan radyoterapi öncesi ve radyoterapi sonrası alınan kan örnekleri ile kontrol grubu bireylerden alınan kan örnekleri steril kan tüplerine konularak laboratuvar ortamına getirilmiş ve 4000 rpm’de 10 dakika süreyle santrifüjlenerek serumları elde edilmiştir. Serum GGT aktivitesi enzimatik olarak Thermo Trace kiti ve Olympus AU600 otoanalizör cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı bireylerde GGT kitinin Olympus AU600 analizörüne göre olan referans değerleri 0-55U/l olarak tespit edilmiştir.

2.4. İstatistiksel Analiz

GGT miktarları ile ilgili verilerin değerlendirilmesinde SPSS programına dayalı “eşleştirilmiş örnekler T-testi kullanılmış ve %95 güven düzeyinde veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

3. BULGULAR

Akciğer kanserli hastalarda radyoterapi uygulaması ile birlikte serum GGT düzeylerinde gözlenen değişimler ise Şekil 1’de verilmiştir. Kontrol grubu, radyoterapi öncesi ve sonrasında hastaların GGT düzeylerinin SPSS programına dayalı “eşleştirilmiş örnekler T-testi ile istatistiksel analizi Çizelge 1’de verilmiştir. Radyoterapi öncesinde hastaların %87’sinin, radyoterapi sonrasında ise %75’inin referans değerlerinden farklı sonuçlara sahip olduğu saptanmıştır. İncelenen 16 hastada, radyoterapi öncesinde serum GGT düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). Radyoterapi öncesi ile kıyaslandığında tedavisi sonrasında hastalarda serum GGT seviyelerinin önemli derecede azaldığı belirlenmiştir $p < 0.05$). Radyoterapi öncesinde ve sonrasında elde edilen GGT düzeylerinin aritmetik ortalamaları alındığında, GGT düzeyinin radyoterapi uygulaması ile 1.28 kat azaldığı saptanmıştır.



Şekil 2. Hasta bireylerde radyasyona bağlı olarak serum GGT düzeylerindeki değişim

Çizelge 1. GGT düzeylerinin SPSS programına dayalı T-testi ile istatistiksel olarak analizi

	N	Ortalama	Std. Hata Ort.	p
Kontrol Grubu- Radyoterapi öncesi	16	13,38 46,19	0,861 7,222	p=0.001<0.05
Kontrol Grubu- Radyoterapi sonrası	16	13,38 35,81	3,442 24,175	p=0.002<0.05
Radyoterapi öncesi- Radyoterapi sonrası	16	46,19 35,81	28,886 24,175	p=0.000< 0.05

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Elde edilen veriler ışığında incelenen 16 hastada GGT miktarları radyoterapi öncesindeki ölçümde kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında oldukça artmış, hastaların radyasyon tedavisi gördükleri beş hafta sonundaki ölçümde ise radyoterapi öncesine göre düşüş göstermiştir. Kontrol

grubundaki bireylere göre hasta bireylerde radyoterapi öncesinde gözlenen artışın kanser ve sigara ile alakalı olabileceği düşünülmüştür. Zira yapılan pek çok çalışmada bir çok kanser türünde serum GGT seviyesinin normal oranına göre oldukça arttığı belirlenmiştir [10,11]. Yine yapılan çalışmalarla sigara tüketiminin de serum GGT miktarında artışa neden olduğu gösterilmiştir [12,13]. Bizim çalışmamızda yer alan hastaların hem akciğer kanserli bireyler oluşu hem de bu kanser türüne yakalanmalarının temel nedeninin sigara olması radyoterapi öncesinde serum GGT seviyesindeki artışın en büyük sebebi olarak görülmüştür.

Radyoterapi tedavisi sonrasında radyasyonun etkisiyle GGT değerlerinde gözlenen azalmanın istatistiki olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Beş haftalık radyasyon tedavisi sonunda belirlenen GGT miktarındaki düşüşün radyasyon muamelesi sonucunda oluşan serbest radikallerin seruma geçen enzimlerle etkileşime girerek enzimlerin yapılarını bozmasına bağlanmaktadır. Yapı bozukluğu, oluşan serbest radikallerin enzimin çeşitli gruplarıyla (örneğin -SH gibi) etkileşime girmesi sonucu olabileceği gibi, radyasyon sonucu oluşan yüksek enerjinin enzimin hidrojen, disülfid, peptit gibi çeşitli bağ yapılarına zarar vermesi sonucunda da olabilecektir. Zira radyasyonun enzim ve protein gibi biyopolimerlerde parçalanmaya, çökelmeye, denatürasyona, bağ yapılarında bozulmalara, çapraz bağlanmalara ve kırılmalara neden olduğu, ayrıca radyasyon sonucunda oluşan hidroksil ve süperoksit anyon radikallerinin enzim ve proteinlerin primer, sekonder veya tersiyer yapılarında değişikliklere neden oldukları yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [14,15]. Ayrıca radyoterapi tedavisi sırasında uygulanan gama radyasyonunun enzimlere direk etki etmek yada su ve oksijen radikallerini teşvik etmek suretiyle onların biyolojik fonksiyonlarını azalttığı bilinmektedir [16,17].

Bizim sonuçlarımızı doğrulayan tarzda diğer araştırmacılar tarafından da yapılan benzer çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Drovak ve arkadaşları [16] tarafından yapılan bir çalışmada domuz karaciğer ve böbrek dokularındaki AST, ALT, ALP ve ACP enzim aktivitelerine radyasyonun etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla bu dokulara 2.5 ve 5 kGy dozlarında radyasyon uygulanmış, sonuçta tüm enzimlerin aktivitelerinde uygulanan radyasyonun dozu arttıkça bir azalma tespit edilmiştir.

Yuan ve arkadaşları [18] tarafından gerçekleştirilen benzer bir çalışmada ise çok yüksek sıcaklıktaki elektromagnetik radyasyonun (VHF), bu sektörde çalışan kişilerin serum AST, ALT, ALP ve LDH enzim düzeylerine etkileri

incelenmiş, sonuçta tüm enzimlerin serum seviyelerinde kontrol gruplarına göre azalma tespit edilmiştir.

Çavuşoğlu [19] tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, akciğer kanseri olan ve radyoterapi tedavileri süresince haftada 1000 cGy olmak üzere beş hafta boyunca toplam 5000 cGy'lik radyasyona maruz kalan hastalarda radyasyonun serum ALP miktarlarına etkisini araştırılmıştır. Sonuçta incelenen tüm hastalarda ALP değerlerinin radyoterapi almadan önce kontrol grubundaki bireylerle hemen hemen benzerlik gösterdiği, birinci haftaki radyasyon muamelesi sonundaki ölçümlerde arttığı, geri kalan dört haftalık ölçümde ise giderek azaldığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak radyoterapinin akciğerdeki kanser hücrelerini yok ederken, vücut metabolizması açısından son derece önemli olan GGT enzimi gibi biyopolimerlere de zarar verdiği ve bu zararın tespitinde serum GGT miktarının biyolojik bir belirleyici olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir. Ayrıca GGT düzeylerinde belirlenen bu tür değişimlerin total protein ve albumin gibi diğer önemli serum parametrelerinin de gözlenebileceği kaçınılmazdır. Bu veriler ışığında radyoterapi gören hastalarda mutlaka kan ve serum testleri yapılarak serum parametreleri değerlendirilmeli ve uygun bir diyet programı ile protein, karbonhidrat metabolizması desteklenerek dengede tutulmalıdır. Bu yolla hastaların yaşam kalitesi artırılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. www.akdeniz.edu.tr/tip/ronkoloji/radyoterapi/web/radyoterapi.html
2. <http://www.SteadyHealth.com> (erişim tarihi: 21 Şubat 2007).
3. Okada T., Suzuki H., Wada K., Kumagai H., Fukuyama K., Crystal structures of gamma-glutamyltranspeptidase from Escherichia coli, a key enzyme in glutathione metabolism, and its reaction intermediate, Biological Sciences and Biochemistry, 103: 6471-6476, (2006).
4. Nichols T., Karp DR., Holers VM., Gamma-glutamyl transpeptidase (CD224), Prow, 3: 7-1, (2001).
5. Hanigan MH., Gamma-glutamyl transpeptidase, a glutathionase: its expression and function in carcinogenesis, Chem. Biol. Interact, 111: 333-342, (1998).
6. Minami H., Suzuki H., Kumagai H., Gamma-glutamyltranspeptidase is important in utilization of extracellular Glutathione as a sulfur source in bacillus subtilis, J. Bacteriol, 186: (4), 1213-1214, (2004).

7. Visvileis A., Pawlak A., Accaoui MJ., Ichioni K., Leh H., Guellaen G., Wellman M., Structure of the 5' sequences of the human gamma-glutamyltransferase gene, *Eur. J. Biochem*, 268: 317-325, (2001).
8. <http://www.mc.metu.edu.tr> (erişim tarihi: 21 Şubat 2007).
9. <http://www.LabtestOnline.com> (erişim tarihi: 21 Şubat 2007).
10. Yao D., Jiang D., Huang Z., Lu J., Tao Q., Yu Z., Meng X., Abnormal expression of hepatoma specific gamma-glutamyl transferase and alteration of gamma-glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 88: (4), 761-769, (2000).
11. Mishra S., Sharma DC., Sharma P., Studies of biochemical parameters in breast cancer with and without metastasis, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19: (1), 71-75, (2004).
12. Nakanishi N., Suzuki K., Tataru K., Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men, *Diabetes carc*, 27: 1427-1432, (2004).
13. Hillborn M., Haapaniemi H., Juvela S., Palomaki H., Numminen H., Kastem A., Recent alcohol consumption, cigarette, smoking, and cerebral infraction in young adults, *Stroke*, 26: 40-45, (1995).
14. Gaber MH., Effects of gama-irradiation on the molecular properties of bovine serum albumin, *Journal of Bioengineering*, 100 : 203, (2005).
15. Walter S., Polagrafic talytic waves and reactivity of sülfhydryl groups in bovine plasma albumin solutions before and after ultraviolet irradiation in the absence presence of radiation protective agents viscosity and optical rotation, *Annual Progress Rept*, 83, (1964).
16. Drovak P., Salplachta J., Zima S., Grolichova M., Musilova H., Effect of ionizing radiation on tissue enzymes in pig liver and kidneys, *Bull. Vet. Inst. Pulaw*, 50: 221-223, (2006).
17. Bolger G., Liuzzi M., Krogsrud R., Scouten E., McCollum R., Welchner E., Kempner E., *Biophysical Journal*. Radiation Inactivation of Ribonucleotide Reductase, an Enzyme with a Stable Free Radical, 79: 2155-2161, (2000).
18. Yuan ZQ., Li F., Wang DG., Wang Y., Zhang P., Effect of low intensity and very high frequency electromagnetic radiation on occupationally exposed personel, *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 22 : (4), 267-269 (2004).
19. Çavuşoğlu K., Radyoterapi Gören Akciğer Kanseri Hastaların Kan Hücrelerinin Sitolojik, Sitogenetik ve Biyokimyasal Yönden Araştırılması, Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, 185 (2006).