

161160

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS-KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLERİNDE
DOKU VE ERİTROSİT ZARINDA
ADENOZİN TRİFOSFATAZ (ATP_{az}) ENZİM SİSTEMİNDEKİ
DEĞİŞİMLER

UZMANLIK TEZİ

161160

Dr. Orhan Kemal SALİH

ADANA — 1984

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No:

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL ve METOD.....	18
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	38
ÖZET	43
KAYNAKLAR.....	45

G İ R İ Ő v e A M A Ç

İnsanlar ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, kanserin çok basamaklı bir gelişim sonucu ortaya çıktığını ve etyolojisinde çok sayıda etkenin rol aldığını göstermiştir.

Kanser ile sonlanan hücresel değişiklikler çok değişik kimyasal ve fiziksel etkenlerle meydana getirilebilmektedir. Bu gerçeğe ek olarak karsinojenik olayın değişik dönemlerinde yatan farklı mekanizmalar ve bir karsinogenle karşılaştıktan sonra kanserin ortaya çıkması için gereken uzun süre insanda kanserin sorumlu etyolojik faktörlerinin tanımlanmasındaki en büyük zorlukları oluşturmaktadır. Kanser sıklığının yaşlanmayla arttığı gözönüne alınarak bazı durumlarda hücrenin kanserleşmesinin yaşlanan hücrenin kendine ait bir özellik olduğu ileri sürülmüştür. Cairns'e(1978) göre bu görüş doğru olsaydı kanserin önlenmesi ile kanser ölümlerinin azaltılması konularında hiçbir ilerleme yapılamazdı(12).

Kanserin doğal gidişinde iki olay önemli görülmektedir.

Bunlar, tümörlerin klonal özelliği ve neoplastik hücrelerin çoğalmasındır. İnsan ve kemirici hayvan tümörlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda büyük çoğunluğun tek bir hücreden çıktığı görülmüştür(22,48). Tümörlerin monoklonal olduğunu destekleyen en kuvvetli deliller X kromozomuna bağlı Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz izoenzimleriyle yapılan çalışmalardan elde edilmiştir(9,21,22,25).

Kanser hücrelerinin diğer bir özelliği de normal hücrelere göre bağımsız büyümeleridir. Normal dokulardaki büyüme konusunda da bilgiler sınırlı olmakla birlikte kanser hücrelerinin bu ince kontrol mekanizmasını atlatıp belirgin bir tümörü oluşturabildikleri izlenmektedir. Neoplastik değişim(Transformasyon) sırasındaki büyüme kontrolü kaybı en fazla hücre kültürlerinde incelenmiştir(38,53). Transformasyon sırasında bu hücrelerdeki yapısal ve biyokimyasal değişiklikler araştırılmıştır. Neoplastik hücreler yüksek hücre konsantrasyonlarında çoğalmakta, birbiriyle kesişen şekiller yapan hücre kümeleri oluşturmakta ve yüksek pleomorfizm göstermektedirler(22,38,48).

Kanser hücrelerinin yukarıda özetlenen ve başlıca kanserin doğal gidişindeki erken basamaklarla ilgili özelliklerinden ayrı olarak bu hücrelerin çevre dokulara yayılma ve uzak organlara metastaz yapma özelliklerini korudukları bilinmektedir.

Kanser hücresinin bütün bu yukarıda saydığımız özelliklerini düşünürsek erken tanının daha iyi bir prognoz

getireceği düşüncesi ağırlık kazanmaktadır. Geniş insan topluluklarında rutin periyodik taramalar şeklindeki yöntemlerin geniş kapsamlı bir programa dönüştürülmesi ürktücü, karmaşık ve pahalı bir olay olarak görülmüştür. Erken teşhis için bir takım özel testler zaman zaman araştırmacılar tarafından bulunmuşsa da bunca araştırmaya rağmen kanser teşhisinde kullanılabilecek ve "Hangi hastada kanser vardır" sorusuna cevap verebilecek güvenilir ve basit bir test ortaya konulamamıştır.

Kanser olgusunun hücrenin fiziksel ve kimyasal değişiklikleriyle oluştuğu varsayımından hareket ederek; son yıllarda, hücre zarında, iyonların aktif transport mekanizmasında önemli rol oynayan ve böylece birçok hücre fonksiyonlarından sorumlu olduğu kabul edilen ATPaz enzim sisteminin (43,44,47), akciğer kanserli olgularda tümör dokusunda ne gibi değişimler gösterdiğini araştırdık. Yaptığımız çalışmada akciğer kanserli olgulardaki ATPaz enzim sistemine ait aktiviteleri, kanser dışı olguların normal akciğer dokusundaki ATPaz enzim sistemine ait aktivitelerle karşılaştırdık ve elde ettiğimiz verilerden faydalanarak, alınan sonuçların tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi açısından her iki grupta, eritrosit zarında da ATPaz enzim sistemine ait aktiviteleri araştırdık.

GENEL BİLGİLER

A- AKCİĞER KANSERLERİ

GENEL ETYOLOJİK FAKTÖRLER VE PATOGENEZ

Kanserin etyolojisi konusundaki kanıtlar iki grupta incelenebilir; birincisi, görünüşte veya varsayım diyebileceğimiz yaş, cins, sosyo-ekonomik durum, coğrafi dağılım şeklinde sıralanabilir. İkinci grupta, birinci grupta oluşturulan varsayımları kanıtlamak amacı ile özel olarak planlanmış incelemelerin sonucudur.

İkinci gruptaki etyolojik faktörleri saptayabilmek açısından belirli kanser türündeki hastaların aynı cins ve yaştaki sağlıklı kişilere oranla araştırılan risk faktörlerine geçmişte ne oranda maruz kaldığı araştırılır. Ancak bunlarda da kesin olmayan sonuçlar elde edilebilmektedir. Zira kanserli hastanın hatırladığı olayı, maruz kaldığı riskleri sağlıklı kişi hatırlayamıyabilir.

Yine bu araştırmaların zorluğu, bugün kanser için araştırmaların kabul ettiği fikir, kanserin oluşumu için geçen sürenin çok uzun olması nedeniyle karşılaştırılacak normal kişilerin uzun süre takip edilmesi gerekliliğidir.

Etyolojik faktörleri teker teker incelerken bunların önem sıralarını saptamak güçtür. Çünkü bir bölgeden diğerine cinsler arasında ve zaman süreci içerisinde bu faktörlerin önem sıraları bariz şekilde değişebilir. Ne kadar dikkatle yapılmış olursa olsun bu değerlendirmeler konuyu basite indirgemekte ve çok belirgin faktörleri ele almakta, buna karşılık belirli bir kanser türünün oluşumunda rol oynayabilecek bütün risk faktörlerini değerlendirmemektedir.

Bütün bunları değerlendirerek yapılan incelemeler sonucunda etyolojik faktörler olarak kabul edilen nedenleri şöyle sıralayabiliriz:

- İyonize Radyasyon

Radyasyon kansere neden olabilirse de böylece gelişen kanserler tüm kanserlerin % 1'inden azını oluşturur(12).

- Ultraviyole Işınları

Açık havada çalışanlarda baş ve boyun bölgesinde, ciltte bazal hücreli, skuamöz hücreli kanserler ve melanomalar kapalı yerlerde çalışanlardan daha sık olarak görülür. Giyim ve boş zamanları değerlendirmede meydana gelen değişikliklerde gözönüne alınırsa, bu tür kanserlerin oluşumunda güneş yanıkları ve ultraviyole ışınlarına maruz kalmanın ilişkisi olduğu ortaya çıkmaktadır(12).

- Hava Kirliliği

Hava kirliliği, kronik bronşit ve amfizem gibi kronik obstriktif akciğer hastalıklarına neden olmakla birlikte hava kirliliğini oluşturan pek çok polisiklik aromatik hidrokarbonlar laboratuvar hayvanlarında kansere yol

açmaktadırlar(12).

-Beslenme Faktörleri ve Alkol

Sindirim sistemi kanserlerinde coğrafi dağılımı, beslenme alışkanlıklarına bağlamak yolunda birçok gözlemler mevcuttur. Özefagus, mide ve kalın barsak kanserlerinin coğrafi dağılımdaki farklılık ve dünyanın hemen her tarafında mide kanserlerinin görülüş sıklığının azalmasına mukabil kalın barsak kanserlerinin görülüş sıklığının değişmemesi veya artması bu kanser türlerinin her biri için sebeplerin farklı olduğunu göstermektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerine göç eden Japonlarda, mide kanseri oranında düşüş, kalın barsak kanseri oranındaki artışın, beslenme alışkanlığına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir(12).

Son senelerde, gıdalarda düşük seviyede bulunan, midede yapılabilen ve hayvanlarda kuvvetli bir karsinojen etkiye sahip olan nitrosaminler araştırma konusu olmaktadır. Ancak henüz insanlar için kanıtlanmış bir risk faktörü olduğu söylenememektedir(12).

Fazla miktarda alkol içimi ile ağız, farenks, larenks ve özefagus kanserleri arasında bir ilişki vardır. Birçok ülkede alkolün fazla kullanıldığı bölgelerde bu kanser türlerinin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Ancak alkolün kanser oluşumunda ne gibi bir rol oynadığı henüz anlaşılmamıştır. Muhtemelen alkolün kanserojen maddelerin içinde eridiği ve vücuda kolayca giren bir eriyik haline dönüşen kanser oluşumunu kolaylaştırıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir(12).

- Virusların Etkisi

Çeşitli türde deney hayvanlarında bazı kanser türlerinin viral menşeyli olduğunun gösterilmesi ve virüs aşılıyarak deneysel olarak kanser oluşturulabilmesi üzerine, insanlarda da özellikle lenfo-hematopoetik doku, nazofarenks kanserlerinde muhtemel viral etyolojinin kanıtlanması için çalışmalar yapılmaktadır. Ancak insan adenoviruslarının bazı deney koşullarında laboratuvar hayvanlarında karsinojenik etki yapması bunların insanlarda da kanser oluşturabileceğini kesin olarak göstermemektedir(28).

- Genetik Faktörler

İnsanda kanserin pek az bir kısmında sebepleri bilmemize rağmen büyük bir kısmının oluşmasında çevresel faktörlerin rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir. Bu, genetik faktörlerin önemsiz olduğu anlamına gelmemektedir. Ancak çevresel faktörler hakkındaki bilgilerimizin daha çok olduğunu belirtir. Muhtemelen pek çok kanserde hem genetik hemde çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Örneğin sigara dumanındaki benzen'in karsinojenik maddeye dönüştürülmesinde rol oynayan aryl hidrokarbon hidroksilaz(HHH) enziminin insan akciğerlerinde bulunuşunun, tek bir gen tarafından kontrol edildiği ve her iki kromozom parçasında H genomu(HH) olan kişilerin, iki L genomu(LL) taşıyanlara nazaran akciğer kanserine yakalanma riskinin 36 defa daha fazla olduğu söylenmektedir(35).

Görüldüğü gibi çevre faktörünün en fazla rol aldığı

akciğer kanserinde dahi genetik faktörlerin de önemli bir katkısı vardır.

- İmmün Yetersizlik

Deneysel olarak hayvanlarda meydana getirilen immün yetersizliklerin kanser riskini arttırdığı söylenmektedir. Kalıtsal olarak mevcut veya ilaçlarla sonradan meydana gelen immün yetersizliği olan insanlarda da, normal kişilere oranla çok daha fazla oranda kansere rastlanmaktadır. İmmün yetersizliğin birlikte bulunduğu kanserler genellikle lenforetiküler doku tümörleridir(35).

Konumuz olan akciğer kanserlerinin etyoloji ve patogeneğinde de; yukarıda saydığımız etyolojik faktörlerin yanı sıra uzun süre sigara içmenin, mesleki faktörlerin ve solunum yolu ile alınan radyoaktif parçacıkların rolü olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur.

Onaltıncı asırdan beri Almanya'da Schneeberg, Çekoslovakya'da Joachimstal madenlerinde çalışan işçilerde meydana gelen akciğer rahatsızlıklarının ölümlerine sonuçlandığı bilinmekte idi(14). Bu hastalıkların klinik seyri biliniyor ve işçilerin uzun süre madende çalışmasına bağlanıyordu. Hastalık genellikle kronik öksürükle başlayıp, onu takiben kanlı balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve en sonunda da ölümlerine sonuçlanıyordu. Ancak hastalık ilk defa Weigert(1879) tarafından habis tümör olarak tanımlanana kadar açıklanamamıştır.

Bu konuda B.M.Fried(14) tarafından yapılan araştırmada

akciğer kanserinden ölen tüm işçilerin klinik belirtiler başlamadan evvel tahminen 17 yıl süreyle madende çalışmış oldukları tesbit edilmiş ve 13 yıldan daha az çalışan işçilerin hiçbirinde akciğer kanseri tespit edilmemiştir. Etyolojik neden uzun süre bulunmamış fakat 17 yıllık süre içerisinde tüm işçilerin 3000 Rad'a yakın düzeyde radyoaktif Radon gazını solunum yolu ile almaları bu sonuçtan sorumlu tutulmuştur.

W.G. Figueroa ve ark.(13) tarafından yapılan araştırmada ise; klorometil eterle uzun süre temas eden işçilerde akciğer kanseri insidansının bu madde ile temas etmemiş insanlara göre sekiz defa daha fazla olduğu saptanmıştır.

Akciğer kanserinin gelişmesinde mesleki faktörlerin yanı sıra en önemli etkenin sigara içimi olduğu anlaşılmıştır. Bu konuda yapılan birçok araştırmada uzun süre sigara içmenin bronş epiteli üzerinde yaptığı değişikliklen incelenmiştir.

O.Auerbach ve ark.(3) postmortem 117 erkekte trakeo-bronşiyal sistem üzerinde histopatolojik çalışma yapmışlar. Bu çalışma sonucunda dört tip histopatolojik değişiklik saptamışlar;

1. Bazal hücre hiperplazisi
2. Stratifikasyon
3. Yassı epitel metaplazisi
4. İn.situ karsinom.

Postmortem incelenen bu grubun 34'ünde ölüm nedeni olarak

akciğer kanseri saptanmış ve bunların uzun süre sigara kullanma alışkanlığı olduğu retrospektif anlaşılmıştır. Ölen 83 hastanın postmortem incelenmesinde ise kanser dışı bir nedenle öldükleri ve bunların geçmişe dönük araştırmalarında da sigara içme alışkanlığının olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgulardan giderek denmektedir ki akciğer kanserinin etyolojisinde sigara büyük rol oynamaktadır.

Nitekim E.C.Hammond ve ark.(20) köpekler üzerinde ilginç bir çalışma yapmışlar; bu araştırmacılar trakeostomi aracılığı ile köpeklere uzun süre sigara içirtmişler ve postmortem çalışmalarında; köpeklerin bronş epitelinde metaplazi ve noninvaziv karsinom hatta lenf ganglionlarında metastazla birlikte karsinom geliştiğini tespit etmişler ve bu araştırmacılar da sigara içmenin akciğer kanserinin meydana gelmesinde etyolojik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak bugün birçok araştırmacı akciğer kanserinin gelişmesinde sigara içmenin önemli bir faktör olduğu yolunda fikir birliği içindedir(11,45).

PATOLOJİ

Akciğer kanserlerinin mikroskopik türleri ve yayılımları oldukça farklılık gösterir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) akciğer kanseri sınıflaması en ayrıntılı olanıdır(6,15).

Bu ayrıntılı sınıflamada ilk sıraları oluşturan epidermoid karsinom, küçük ve büyük hücreli karsinom, adenokarsinom tüm akciğer kanserlerinin % 95'ini oluşturdukları için kısaca bahsetmek uygun olacaktır.

Epidermoid Karsinom: Tüm akciğer kanserlerinin %40-50'sini kapsamaktadır. Sigara içme ile ilgisi en çok olan tiptir. Erken tanı, rezeksiyon indikasyonu ve 5 yıllık yaşam oranı diğerlerine göre daha iyi olduğu gibi, uzak metastaz olasılığı en az olanıdır. Ana bronşun genellikle ilk dallarında oluşur ve daha yavaş büyüme eğilimindedir. Tümör büyüdükçe bronşta tıkanmaya ve distalde atelektaziye neden olur. Esas olarak peribronşiyal ilerlediği için bronş mukozası tümör tarafından diğer tiplerde olduğu kadar çabuk sarılmaz.

Küçük Hücre Anaplastik Karsinom(Oat-cell Karsinom): Anaplastik karsinomlar sıklık sırasına göre ikincidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20'sini teşkil ederler. Oat-cell karsinom kısa sürede hematojen ve lenfojen yolla yayılarak hiler ve mediastinal lenf bezlerine metastaz yaptığından tanı konulduktan sonra beş yıl yaşama oranı % 1'den azdır.

Büyük Hücre Anaplastik Karsinom: Bu tip tümörlerin hücre yapısı, öncelikle ikinci derece ve küçük bronşlarda oluşması, yayılış niteliği genellikle adenokarsinomlara benzer.

Adeno Karsinom: Genellikle kadınlar arasında en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Sigara içen ve içmeyenlerde de görülür. Rezeksiyon indikasyonu ve beş yıl yaşama oranı oldukça iyidir. Tümör genellikle intramural lenf bezleri ile yayılır. Mukoza altında geliştiğinden balgam, bronş lavajı, bronş biyopsisi ile tanısı pek başarılı

değildir. Genellikle akciğerin periferinde bulunur.

B- AKCİĞER KANSERLERİNİN TANISINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Bugün için akciğer kanserinin tanısında, genelde kullanılan yöntemlerin hiçbiri tek başına yeterli olamamaktadır. Ancak birlikte değerlendirildiklerinde, tanıdaki başarı oranı yükselmektedir. Akciğer kanserinin tanısında kullanılan yöntemleri şöyle sıralayabiliriz;

- Akciğer Radyolojisi
- Balgam sitolojisi
- Bronkoskopi, bronkoskopik lavaj ve biyopsi
- Plevra ponksiyonu
- İğne biyopsisi
- Skalen lenf bezi biyopsisi
- Mediyastinoskopi

Akciğer Radyolojisi: Toraksın radyolojik incelenmesi akciğer kanserinin erken tanısında kullanılan ana yöntemlerden birisidir. Stage II ve III'te radyoloji ile % 97 oranında kanser tanısı konabilir. Ancak, presemptomatik dönemde olan akciğer kanserlerinde bu oran % 47'ye kadar düşmektedir (42,49). Radyoloji ile saptanan değişiklikler direkt olarak tümörün meydana getirdiği lezyonlardır. Bunlar kısaca; hiler değişiklikler, obstriktif pnömoni, kollaps, konsolidasyon, büyük parankimal kitle, küçük tek nodül, multibl kitleler, apikal kitle ve mediyastinal değişiklikler olarak özetlenebilir(42).

Balgam Sitolojisi: En güncel erken tanı yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Etkili şekilde alınmış balgam örneklerinde yapılan sitolojik çalışmalar sonucunda % 45-90 oranında kanser hücresi bulma şansı mevcuttur(8,42,49). Yanlış pozitif sonuç % 2-3 oranındadır. Bir araştırmada seçilen 41 hastada radyolojik olarak bulgu saptanmadığı halde balgam sitolojisi ile bu olguların tümüne akciğer kanseri tanısı konmuştur(42).

M.D.Clee ve D.J.M.Sinclair(8) yaptıkları 377 olguluk araştırmalarında % 59.7 oranında pozitif balgam sitolojisi saptamışlar ve elde edilecek pozitif sonucun akciğer kanserinin stage'i kadar kanserin sitolojik türüne de bağlı olduğunu söylemişlerdir.

Bronkoskopi, bronkoskopik lavaj, bronkoskopik biyopsi: Bu tanı yöntemleri periferde yerleşmiş lezyonlar hariç akciğer kanseri düşünülen tüm hastalarda uygulanması gereken geçerli tanı yöntemleridir. Tümörün direkt olarak görülmesi ve pozitif biyopsi bulguları % 25-50 hastada mümkündür(49). Tek başına balgam sitolojisinin yetersiz kaldığı olgularda bronkoskopik lavaj veya fırçalama sonucu alınacak lavajın sitolojik incelenmesindeki pozitiflik % 73'e kadar yükselmektedir(8).

Kısaca bahsettiğimiz bu tanı yöntemlerinin yanısıra plevra ponksiyonu ile % 40, iğne biyopsisi ile yaklaşık % 50, skalen lenf bezi biyopsisi ile % 20, mediastinoskopi ile % 35 pozitif sonuç alınabilmekte ve hastanın

oparabilite yönünden değerlendirilmesine ışık tutmaktadır(17).

Son yıllarda genelde uygulanan tanı yöntemlerinin yanısıra, b6rç6k t6m6r6n onkofetal protein, hormon ve enzim yapma 6zelliğinden faydalanılarak tanı yöntemleri geliştirilmektedir. 6rneğın R.S.Yallow(52) bronş kanserlerinde biyolojik aktivitesi d6ş6k, "pro" veya "b6y6k" olarak isimlendirilen bir adrenokortikotropik (ACTH) hormon g6stermiştir.

Diğ6r bir araştırmada karsinoembriyonik antijenin oldukça saf t6rlerine karşı hazırlanan spesifik antikorlar radyoaktif I¹³¹ ile bağlanmış ve t6m6r6 lokalize etmede 6mit verici bir y6ntem olduğu g6r6lm6řt6r(19,24).

Etyolojik nedenlerden biri olan immün yetmezliğin 6nemli bir fakt6r olduğu bilinmektedir(32,35). Nitekim bir 6ok solit t6m6rde olduğu gibi akciğ6r kanserlerinde de spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak t6m6r h6cresinin membranındaki antijenik yapıdaki maddelerin 6zellikleri araştırılmıştır(9,25). Sonuçta bu antikorlardan yararlanılarak bir 6ok solit t6m6r6n daha duyarlı ve g6venilir şekilde radyoimm6nolojik y6ntemlerde teşhis edilmeleri 6mit edilmektedir.

C- ATPaz ENZİM SİSTEMİ

Adenozin trifosfataz(ATPaz)enzim sistemi canlı hayvan h6crelerinin zarında bulunup, h6crenin iyonik ve ozmotik dengesinin korunmasında 6nemli rol oynamaktadır(41). Aktif transport olayının ana kontrol enzimlerinden biri olan bu enzim sistemi, tek değerli(sodyum ve potasyum) ve iki

değerli (magnezyum ve kalsiyum) iyonlar tarafından aktive edilmektedir(43,44).

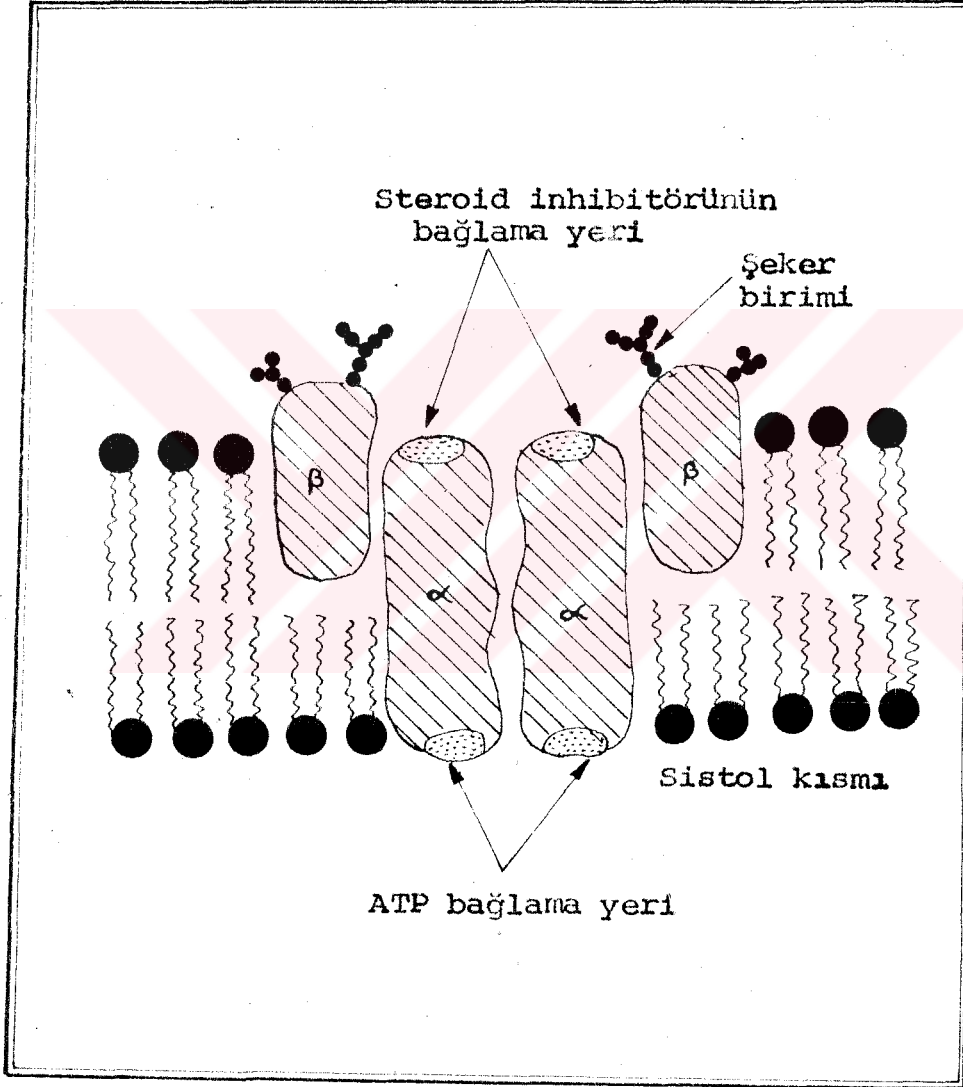
ATPaz enzim sistemi üç grup altında toplanmaktadır;

1. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$
2. $\text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$
3. $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$

1. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: Sodyum ve potasyum tarafından uyarılmakta ve aktivasyonu için magnezyum iyonuna gerek duyulmaktadır(23). Bu enzimin, sodyumun hücre dışına, potasyumun hücre içine taşınmasından sorumlu olduğu açıklanmıştır(36). Taşınma işleminde gerekli olan enerji, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$ tarafından hidrolize olan adenozin trifosfat'tan(ATP) sağlanır(18). Hidrolize olan her mol ATP başına, 3 mol sodyumun dışarı atıldığı, buna karşın iki mol potasyumun hücre içine taşındığı gösterilmiştir(26).

Sodyum iyonlarının hücre membranları yoluyla hücreden dışarıya pompalanması bütün canlılar için çok önemlidir. Bu mekanizma sayesinde hücre içindeki ve dışındaki sıvı dengesi, kas ve sinir hücrelerinin fonksiyonu ve diğer biyolojik olaylar gerçekleşir.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$ 270 bin Dalton molekül ağırlığında, α_2, β_2 yapısında bir tetramerdir. Bu tetramerlerden alfa biriminin molekül ağırlığı 95 bin Dalton'dur. ATP hidrolizi bu birimde meydana gelir ve kardiyak glikozidler bu birime bağlanır. Beta birimi 40 bin Dalton molekül ağırlığında bir glukoproteindir(47). Enzimin yapısı Şekil 1'de görülmektedir.



ŞEKİL-1: Na⁺ -K⁺ /Mg⁺⁺ ATPaz enziminin yapısı.

Fizyolojik şartlarda kalsiyum(Ca^{++}) iyonunun, kardiyo-tonik steroid adı verilen digitoksin ve oubain'in Na^+-K^+/Mg^{++} ATPaz sisteminin fosforilasyon kademesini inhibe ederek inaktive ettiği açıklanmıştır(39).

2. Mg^{++} ATPaz: Magnezyum iyonu tarafından uyarılan bu enzimin fonksiyonu tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Magnezyum iyonunun transportundan sorumlu olduğu, sinaptik veziküllerde asetilkolin ve noradrenalin salgılanması ve depolanmasını kontrol ettiği ileri sürülmektedir(16).

Çeşitli araştırmalarda bu enzimin yapısal özellikleri ile kastaki aktinomisin arasında benzerlik olduğu bildirilmektedir(5).

3. Ca^{++}/Mg^{++} ATPaz : Kalsiyum iyonu tarafından uyarılmakta ve aktivasyonu için magnezyuma gerek duymaktadır(39). Nöron terminallerinde bulunan uyarıcı ara maddelerin salınmaları için, akson terminallerinin depolarizasyonu, intrasellüler sodyum iyon konsantrasyonu değişimi, sinaptik plazma zarının hazırlanması ve intrasellüler kalsiyum iyon konsantrasyonunun gerektiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun Ca^{++}/Mg^{++} ATPaz tarafından kontrol edildiğini göstermişlerdir(7).

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

A- MATERYAL

Araştırmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalına Ocak 1982-Haziran 1984 tarihleri arasında yatırılan veya poliklinikten takip edilen olgular arasında yapıldı.

Bu olgulardan; öksürük, hemoptizi, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi akciğer kanseri belirtilerini içeren, sonunda tamamına histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı koyduğumuz 30 olgu seçildi. Bunların 25'i erkek, 5'i kadın idi. En genç hasta 42, en yaşlı hasta 73 yaşında olup; yaş ortalaması 56.93 ± 1.42 idi.

Ayrıca kontrol grubu olarak; akciğer dışı yakınmalarla kliniğimize yatırılan ve akciğer grafilerinde patolojik lezyon saptayamadığımız 30 olgu seçildi. Tüm bu olgularda; akalazya, özefagus darlığı, perikardiyal kist, intratorasik guatr ve diğer nedenlerle, torakotomi ve median sternotomi yoluyla cerrahi girişim yapılırken normal akciğer dokusu alındı. Bunların 17'si erkek, 13'ü kadın olup; 22 ve 53 yaşları arasındaydı ve yaş ortalaması 37.70 ± 1.78 idi.

B- METOD

1. DOKU VE KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Araştırma grubunu oluşturan 30 olguya tanı koymak amacıyla aşağıdaki mevcut yöntemler uygulandı. Bunlar: Sitoloji, bronkoskopi, bronkoskopik biyopsi, skalen lenf bezi biyopsisi, açık akciğer biyopsisi ve torakotomidir.

Araştırma grubunu oluşturan olgulara bu tanı yöntemlerinden bronkoskopik biyopsi, açık akciğer biyopsisi ve torakotomi genel anestezi altında yapıldı. Bu işlemler sırasında karşılaşılan tümör dokusundan 3-4 mm çapında tümör dokusu alınarak daha önceden steril olarak hazırlanan kapalı şişelere kondu ve ikinci bir buzlu kaba konarak ATPaz enziminin spesifik aktivitesi ölçülmek üzere bir saat içerisinde laboratuvara götürüldü. Aynı bölgeden alınan ikinci bir parça histopatolojik tanı için patoloji laboratuvarına götürüldü.

Ayrıca gerek araştırma ve gerekse kontrol grubunu oluşturan olgularda, eritrosit zarında ATPaz enziminin spesifik aktivitesini ölçmek için kan örnekleri alındı. Bunun için her iki grupta (araştırma ve kontrol grubu) da genel anesteziden önce sağ kolun bazilik veninden daha önce heparinle yıkanmış enjektörle steril şartlarda 10 ml. kan alınıp steril bir tüpe konarak içinde buz bulunan ikinci bir kap aracılığıyla bir saat içinde zar suspansiyonu elde etmek için laboratuvara götürüldü.

Araştırmada kullanılan kimyasal maddeler analar kalitede olup, Sigma ve Merck firmasından elde edilmiştir.

2. DOKU HOMOJENATLARININ VE ERİTROSİT ZAR SÜSPANSİYONUNUN HAZIRLANMASI

a) Doku homojenatlarının hazırlanması:

Gerek araştırma ve gerekse kontrol grubunu oluşturan olgulardan alınan doku numunelerinin 1 mM Mg⁺⁺ içeren % 0.3'lük sukroz çözeltisi içerisinde % 10'luk homojenatları hazırlandı. Homojenizasyon 0.25-0.40 mm.lik klirenste ve 1000 r.p.m.de 90 saniye süreyle santrifüje edilerek yapıldı. Homojenizasyon işleminden sonra homojenatlar 1000 xg' de 15 dakika santrifüje edilerek içerdikleri kirlilikler ortamdaki uzaklaştırıldı. Elde edilen berrak süzintüde ATPaz enzimi aktivitesi ölçüldü.

b) Eritrosit zarının hazırlanması:

Araştırma kontrol grubunu oluşturan olgulardan alınan kan örneklerinden eritrosit zarı süspansiyonu hazırlandı. Eritrosit zarının hazırlanmasında Dick ve Ark.(10) geliştirdikleri yöntem kullanılmıştır. Yöntem, eritrositlerin izotonik ortamda yıkanarak, ozmotik şok aracılığı ile hemoliz edildikten sonra yüksek hızda santrifüj edilerek hemoglobinden kurtarılması esasına dayanmaktadır.

Ayıracılar:

-50 mM Tris-HCL(Stok çözelti): 6.61 gr Tris-HCL, 0.97 gr Tris-Baz yeterli miktar arık su ile çözüldükten sonra, litreye arık su ile tamamlanarak pH 7.4'e ayarlandı.

-10 mM Tris-HCl: Stok Tris-HCL ayıracından arık su ile 1/5 oranında sulandırılarak hazırlanıp pH 7.4'e ayarlandı.

- 5 mM Tris-HCl: Stok Tris-HCl ayırıcından arık su ile 1/10 oranında sulandırılarak elde edilen 5mM Tris-HCl içine 156 mM olacak biçimde (9.12 g/L) NaCl eklenerek hazırlanıp pH 7.4'e ayarlandı.

Daha önce olgulardan alınan 10 ml heparinli kan oda ısısında 1000xg'de 4 dakika santrifüje edilip, plazma ayrıldıktan sonra eritrositlerin üzerine ilk hacme kadar soğutulmuş 5 mM Tris-HCl ilave edildi. Tüm en az 10 defa alt üst edilerek 1000 x g'de 4 dakika santrifüj edildikten sonra üst faz aspirasyonla atıldı. Aspirasyon işlemi sırasında eritrositlerin üzerinde toplanmış lökositlerinde temizlenmesine dikkat edildi. Bu yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı.

Yıkama işlemleri tamamlandıktan sonra eritrositler yıkama ayıracı ile son olarak başlangıç hacmine tamamlandıktan sonra % 40 hematokrite ayarlanarak, bu süspansiyonun 6 ml'si üzerine 34 ml 10 mM Tris-HCl ilave edilerek eritrositlerin hemolize uğraması sağlandı. Hazırlanan hemolizat vortekste çok iyi karıştırılarak 0° - 4° C'de 15 dakika bekletildikten sonra soğutmalı santrifüjde (Sorvall Super Speed RC 2) 28000 x g'de 105 dakika santrifüj edildi. Süre sonunda tüp dibine çöken zar 3 defa 10 mM Tris-HCl ile aynı tüplerde 60 dakika 28000 x g'de temizlenmeye çalışıldı. Bu son aşamadaki santrifüj işlemleri 4° - 9° C arasında yapıldı. Tüpün dibine çöken pembemsi beyaz renkteki zar 5 ml 10 mM Tris-HCl ile zar proteinleri ve hemoglobin kalıntıları alınmadan hafif dairesel hareketlerle süspansiyonize edilerek

bir deney tüpüne aktarıldı. Elde edilen bu zar süspansiyonunda da ATPaz enzim aktivitesi ölçüldü

3. ADENOZİN TRİFOSFATAZ (ATPaz) ENZİMİ SPESİFİK AKTİVİTESİNİN TAYİNİ

Elde edilen doku homojenatları ve eritrosit zarı süspansiyonlarında ATPaz aktiviteleri Reading ve İsbir(40) tarafından önerilen yöntemle göre saptanmıştır. Enzim aktivitesi inkübasyon sırasında ortama eklenen 3 mM disodyum adenozin trifosfat(ATP)'dan enzimin açığa çıkardığı inorganik fosfat (Pi)'in miligram(mg) protein türünden hesaplanması ilkesine dayanmaktadır.

a) Inkübasyon:

Inkübasyon ortamı Reading ve İsbir(40) tarafından önerilen koşullara göre hazırlandı.

Inkübasyon karışımı:

- Na⁺-K⁺/ Mg⁺⁺ATPaz için(mmol/L): NaCl 100;KCl 5;MgCl₂ 6;
EDTA 0.1;Tris-HCl 30(pH 7.4);ATP 3
- Mg⁺⁺ATPaz için(mmol/L): MgCl₂ 6; EDTA 0.1; Tris-HCl 135
(pH 7.4); ATP 3
- Ca⁺⁺/ Mg⁺⁺ATPaz için(mmol/L): MgCl₂ 6; CaCl₂ 0.75;
Tris-HCl 135(pH 7.4);EDTA 0.1; ATP 3.

Inkübasyon koşulları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de gösterilen miktarlarda iyon ve tampon içeren tüpler, ATP ilave edilmeden önce 5 dakika 37°C'de tutulduktan sonra, numune ve ATP körüne ATP ilave edildi. Doku ve zar süspansiyonunda bulunan ATPaz enziminin substratı olan ATP ilavesi ile reaksiyon başlatılmış olur.

GRUP	Na ⁺	K ⁺	Mg ⁺⁺	Ca ⁺⁺	EDTA	B ₁	B ₂	B ₃	Saf Su	ATP	NUMUNE
Na ⁺ -K ⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz	0,5	0,5	0,5	-	0,1	0,6	-	-	-	0,1	0,2
Mg ⁺⁺ ATPaz	-	-	0,5	-	0,1	-	1,6	-	-	0,1	0,2
Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz	-	-	0,5	0,5	0,1	-	-	1,1	-	0,1	0,2
Na ⁺ -K ⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz KÖR	0,5	0,5	0,5	-	0,1	-	-	-	0,7	-	0,2
Mg ⁺⁺ ATPaz KÖR	-	-	0,5	-	0,1	-	-	-	1,7	-	0,2
Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz KÖR	-	-	0,5	0,5	0,1	-	-	-	1,2	-	0,2
Na ⁺ -K ⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz ATP KÖRÜ	0,5	0,5	0,5	-	0,1	0,6	-	-	-	0,1	0,2 KAYNAMIŞ
Mg ⁺⁺ ATPaz ATP KÖRÜ	-	-	0,5	-	0,1	-	1,6	-	-	0,1	0,2 KAYNAMIŞ
Ca ⁺⁺ /Mg ⁺⁺ ATPaz ATP KÖRÜ	-	-	0,5	0,5	0,1	-	-	1,1	-	0,1	0,2 KAYNAMIŞ

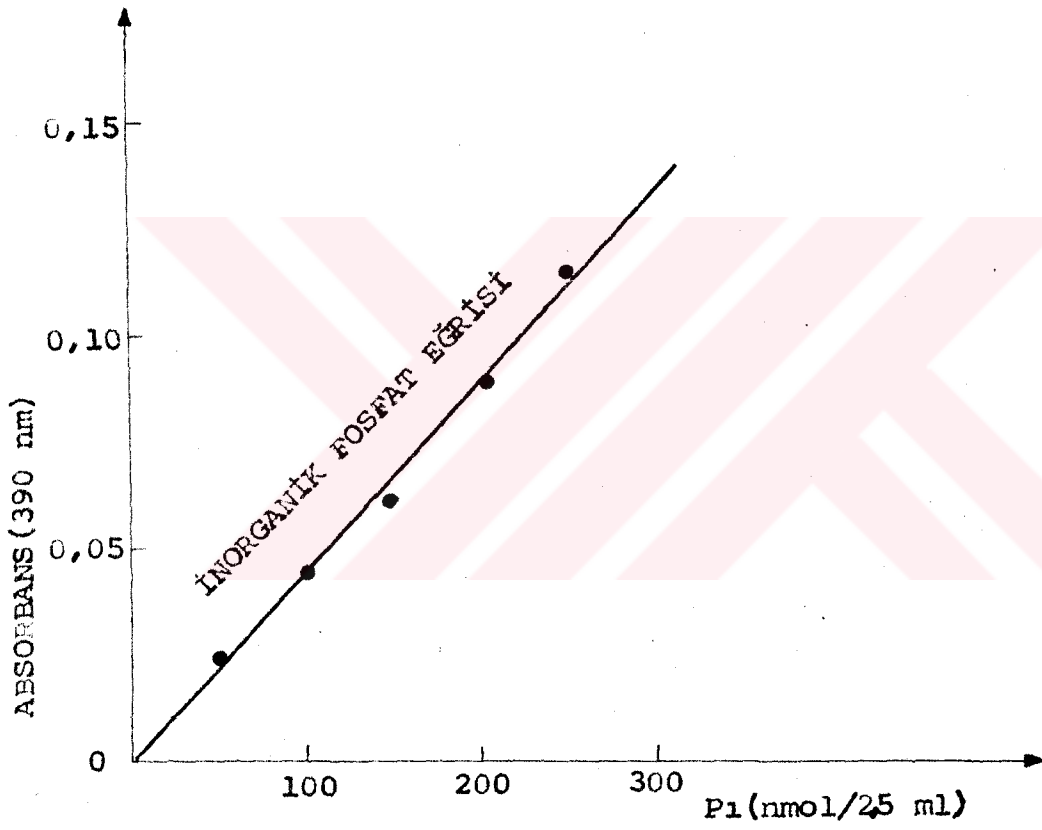
TABLO-1: İnkübasyon koşullarında kullanılan iyon ve tampon miktarı.

30 dakikalık inkübasyon sonucunda 37°C'lik su banyosundan alınan tüpler enzim aktivitesini durdurmak için buz içine oturtuldu. 10-15 dakika kadar buzda tutulan tüplerde, inkübasyon sırasında enzimin açığa çıkardığı inorganik fosfat (Pi) tayini yapıldı.

b) İnorganik Fosfat Tayini

Yöntem, ATP'den enzim aracılığı ile ayrılan inorganik fosfatın Cirrasol ALN-WF (Lubrol) ve Molibdik Asit ile sarı renkli kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır (2).

İnkübasyon sonunda enzim aracılığı ile açığa çıkan inorganik fosfat tayini için, buzda bekletilen ve içeriği 2,5 ml olan tüplere 5 er ml Cirrasol Asit Molibdat çözeltisinden ilave edildikten sonra 10 dakika oda ısısında bekletildi. Bu süre sonunda numune, ayıraç körü ve numune körü, su körüne karşı 390 nm'de Beckman D.U. spektrofotometresinde okundu. ATP körü ve numune körü değerleri toplanarak numunenin değerinden çıkartıldı ve kalan miktar standart fosfat eğrisinden değerlendirildi (şekil 2).

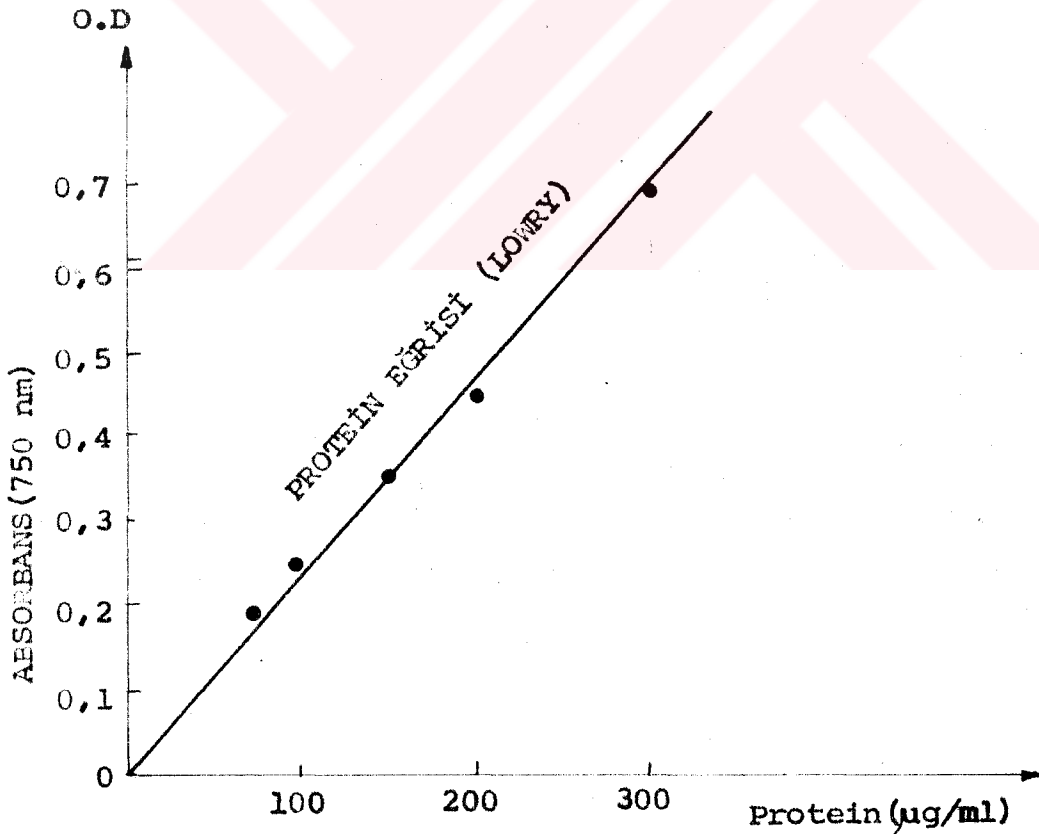


ŞEKİL-2: Standart fosfat eğrisi.

c) Protein Tayini

Örneklerin içerdği total protein miktarları Lowry ve ark.(33) tarafından geliştirilen yÖnteme göre tayin edilmiştir. YÖntem, proteinlerin alkali bakır sülfat ilavesi ve fosfotungstik asit ile mavi renkte kompleks oluşturması esasına dayanır.

İçinde uygun oranlarda kör, numune ve standart bulunan tüpler karıştıırılarak oda ısısında 30 dakika bekletilip 750 nm'de spektrofotometrede okundu. Sonuçlar Şekil 3-deki standart protein eğrisinden hesaplandı.



ŞEKİL-3: Standart protein eğrisi

Böylece ATPaz aktiviteleri; mg protein başına düşen enzimin bir saatte ATP'den açığa çıkardığı nanomol(nM) inorganik fosfat olarak değerlendirildi(nM Pi/S/mg protein).

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Ç.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında yapılmıştır. Buna göre: Araştırma ve kontrol grubunu oluşturan olgulardan elde edilen sonuçlar arasında fark olup olmadığı ortalamalar arası farkın önem kontrolü(Student's t testi) yapılarak incelenmiştir (p < 0.05 ve p < 0.01 değerleri "anlamlılık" göstermektedir).

B U L G U L A R

Araştırmamızda kontrol grubu olarak seçilen ve akciğer patolojisi bulunmayan 30 olgunun akciğer dokusundaki ATPaz enzim sistemine ait ortalama spesifik aktivite değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Na ⁺ - K ⁺ / Mg ⁺⁺ ATPaz	: 530.73 ± 3.18 nM Pi/S/mg protein
Ca ⁺⁺ / Mg ⁺⁺ ATPaz	: 1034.89 ± 9.61 nM Pi/S/mg protein
Mg ⁺⁺ ATPaz	: 351.92 ± 5.10 nM Pi/S/mg protein

TABLO-2: Kontrol grubu 30 olguda akciğer dokusunda saptanan ortalama spesifik aktivite değerleri.

Yukarıda bahsedilen ve kontrol grubu olarak seçilen olgulardan 10 olguda ise ayrıca eritrosit zarında ATPaz enzim sistemine ait spesifik aktiviteler araştırılmış ve bu enzime ait ortalama spesifik aktivite değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 232.42 \pm 3.79 nM Pi/S/ mg protein
$\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 876.56 \pm 7.63 nM Pi/S/ mg protein
$\text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 286.48 \pm 4.46 nM Pi/S/ mg protein

TABLO-3: Kontrol grubu 10 olguda eritrosit zarında saptanan ortalama spesifik aktivite değerleri.

Çalışmamızda, araştırma grubu 30 olguyu içermektedir ve tamamına genel bilgilerde bahsedilen yöntemlerle akciğer kanseri tanısı konulmuştur. Araştırma grubunu oluşturan akciğer kanserli 30 olgunun tümör dokusundaki ATPaz enzim sistemine ait ortalama spesifik aktivite değerleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 407.94 \pm 5.07 nM Pi/S/mg protein
$\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 1230.87 \pm 12.72 nM Pi/S/mg protein
$\text{Mg}^{++} \text{ATPaz}$: 345.20 \pm 6.20 nM Pi/S/mg protein

TABLO-4: Araştırma grubu 30 olguda tümör dokusunda saptanan ortalama spesifik aktivite değerleri.

Araştırma grubu olarak seçilen akciğer kanserli olgulardan 10 olguda da eritrosit zarında ATPaz enzim sistemine ait spesifik aktiviteler araştırılmış ve bu enzime ait ortalama spesifik aktivite değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Na ⁺ - K ⁺ / Mg ⁺⁺ ATPaz	: 185.94 ± 4.74 nM Pi/S/mg protein
Ca ⁺⁺ / Mg ⁺⁺ ATPaz	: 1095.21 ± 9.46 nM Pi/S/Mg protein
Mg ⁺⁺ ATPaz	: 280.65 ± 5.30 nM Pi/S/Mg protein

TABLO-5: Araştırma grubu 10 olguda eritrosit zarında saptanan ortalama spesifik aktivite değerleri

Gerek kontrol ve gerekse araştırma gruplarında akciğer dokusunda (normal ve tümörlü) saptanan ATPaz enzim sistemine ait ortalama değerler istatistikî olarak Grafik 1, 2, 3 te gösterilmiştir.

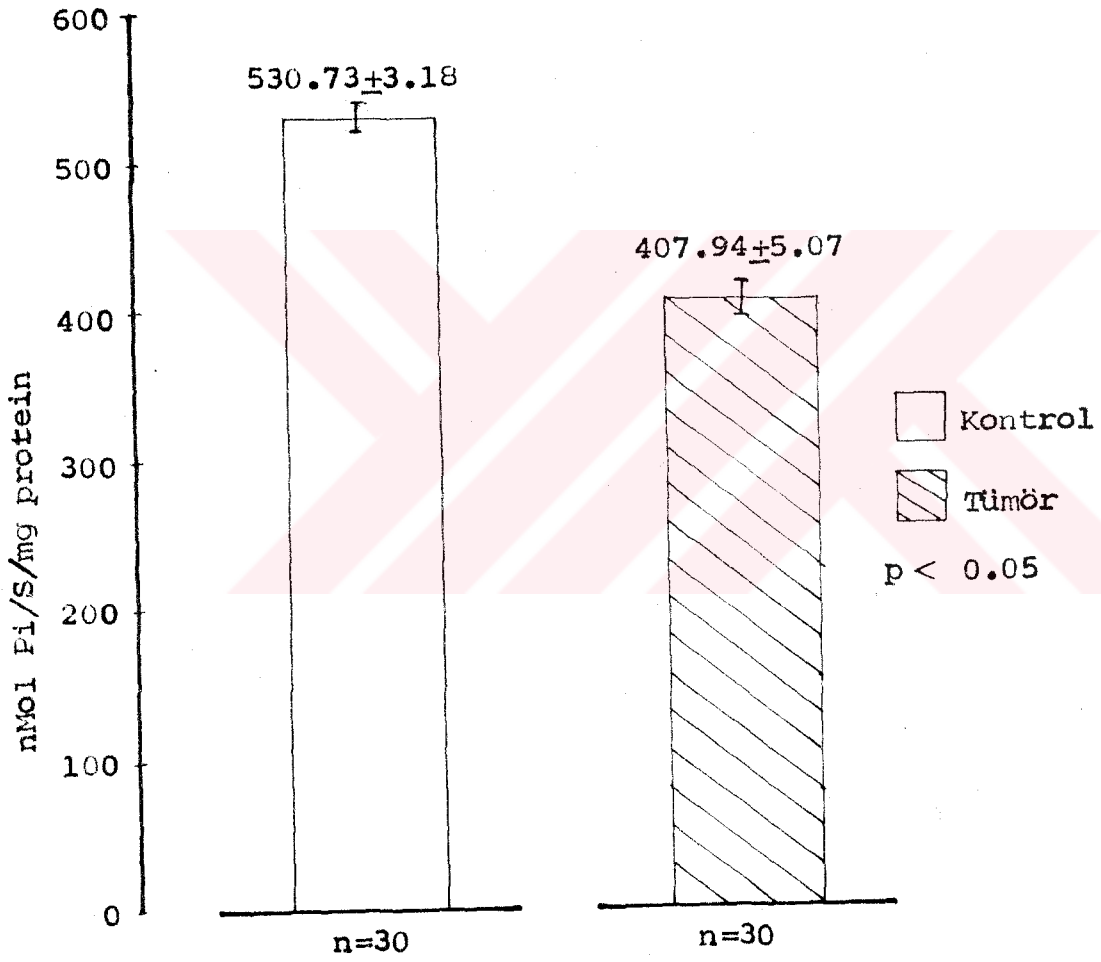
Na⁺-K⁺/ Mg⁺⁺ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 530.73±3.18 nM Pi/S/mg protein (TABLO-2), araştırma grubunu içeren olgularda ortalama enzim aktivitesi 407.94±5.07 nM Pi/S/mg protein (Tablo 4) olup; tümör dokusunda enzim aktivitesine ait bu azalma istatistikî açıdan anlamlı bulundu (p < 0.05) (Grafik 1).

Ca⁺⁺/ Mg⁺⁺ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 1034.89±9.61 nM Pi/S/mg protein (Tablo 2), araştırma grubu olgularda ise ortalama enzim aktivitesi 1230.87±12.72 nM Pi/S/Mg protein (Tablo 4) olup; tümör dokusunda enzim aktivitesine ait bu artış istatistikî açıdan anlamlı bulundu (p < 0.01) (Grafik 2).

Mg⁺⁺ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 351.92±5.10 nM Pi/S/Mg protein (Tablo 2), araştırma grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 345.20±6.20 nM Pi/S/mg protein (Tablo 4) olup; tümör dokusunda enzim aktivitesine ait bu azalma istatistikî açıdan önemsiz bulundu (p > 0.05) (Grafik 3).

AKCIĞER DOKUSU

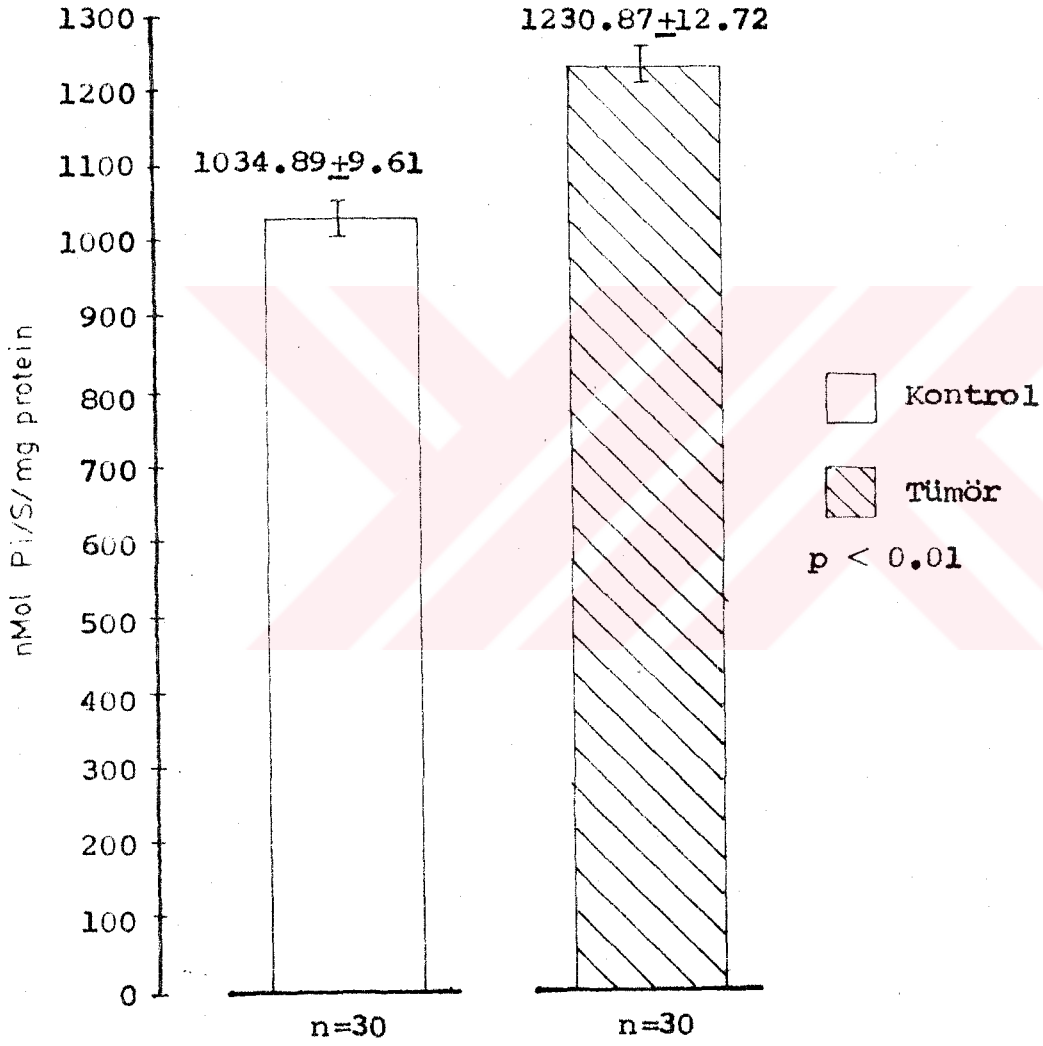
$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz



GRAFİK-1: $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz aktivitesine ait değerler

AKCIĞER DOKUSU

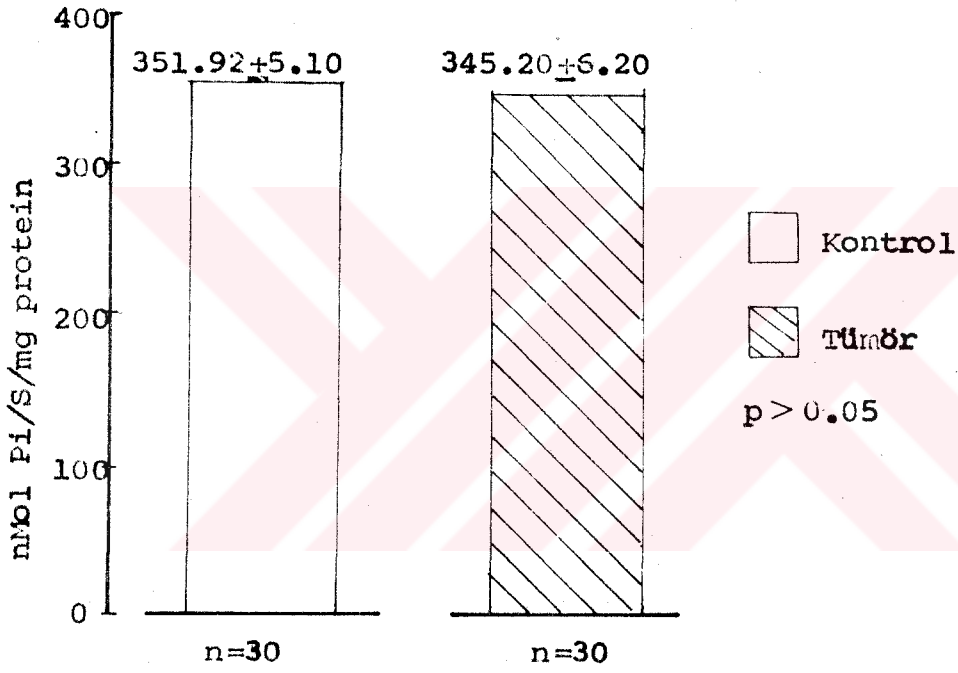
Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ATPaz



GRAFİK-2: Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ATPaz aktivitesine ait değerler

AKCİĞER DOKUSU

Mg⁺⁺ ATPaz



GRAFİK-3: Mg⁺⁺ATPaz aktivitesine ait değerler

Kontrol ve araştırma gruplarında eritrosit zarında saptanan ATPaz enzim sistemine ait ortalama değerler istatistiksel olarak grafik 4,5,6'da gösterilmiştir.

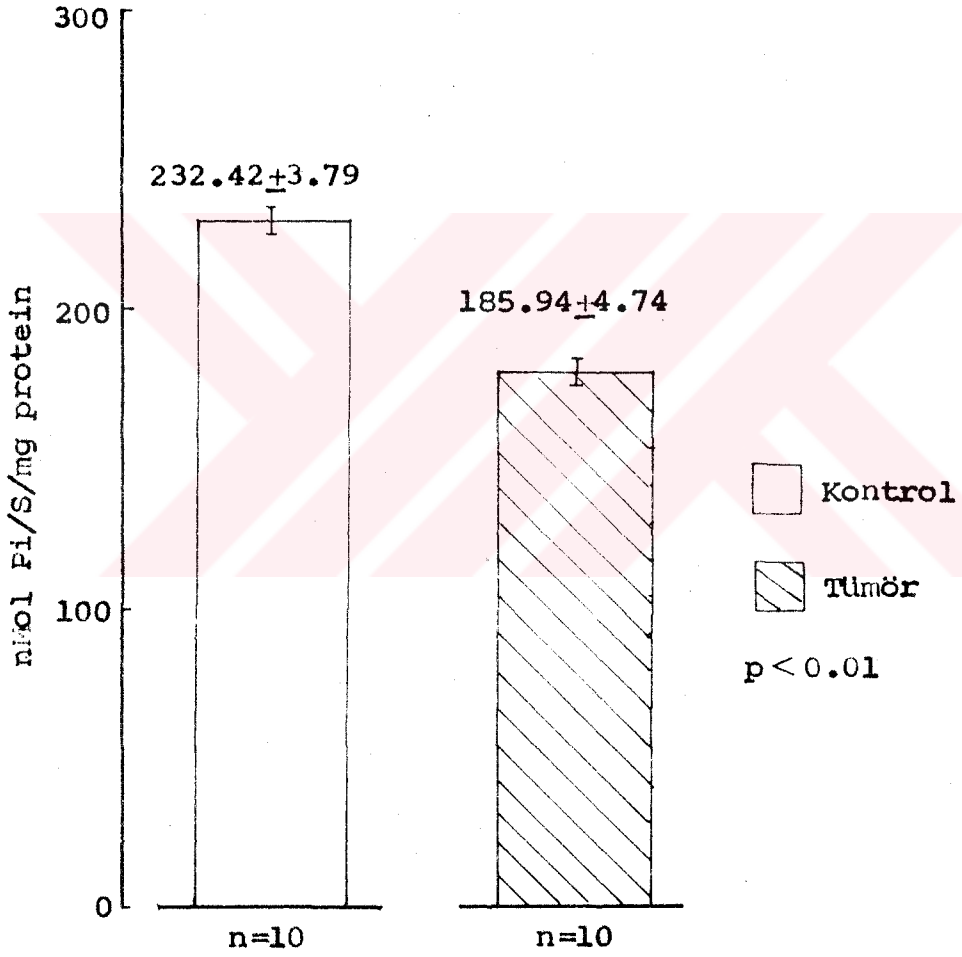
$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 232.42 ± 3.79 nM Pi/S/mg protein (Tablo 3), araştırma grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 185.94 ± 4.74 nM Pi/S/mg protein (Tablo 5) olup; araştırma grubunu kapsayan olgularda eritrosit zarında enzim aktivitesindeki bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.01$) (Grafik 4).

$\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 876.56 ± 7.63 nM Pi/S/mg protein (Tablo 3), araştırma grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 1095.21 ± 9.46 nM Pi/S/mg protein (Tablo 5) olup; araştırma grubunu kapsayan olgularda eritrosit zarında enzim aktivitesindeki bu artış istatistiksel açıdan önemli bulundu ($p < 0.01$) (Grafik 5).

Mg^{++} ATPaz değerleri: Kontrol grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 286.48 ± 4.46 nM Pi/S/mg protein (Tablo 3), araştırma grubu olgularda ortalama enzim aktivitesi 280.65 ± 5.30 nM Pi/S/mg protein (Tablo 5) olup; araştırma grubunu kapsayan olgularda eritrosit zarında enzim aktivitesindeki bu azalma istatistiksel açıdan önemsiz bulundu. ($p > 0.05$) (Grafik 6).

ERİTROSİT ZARI

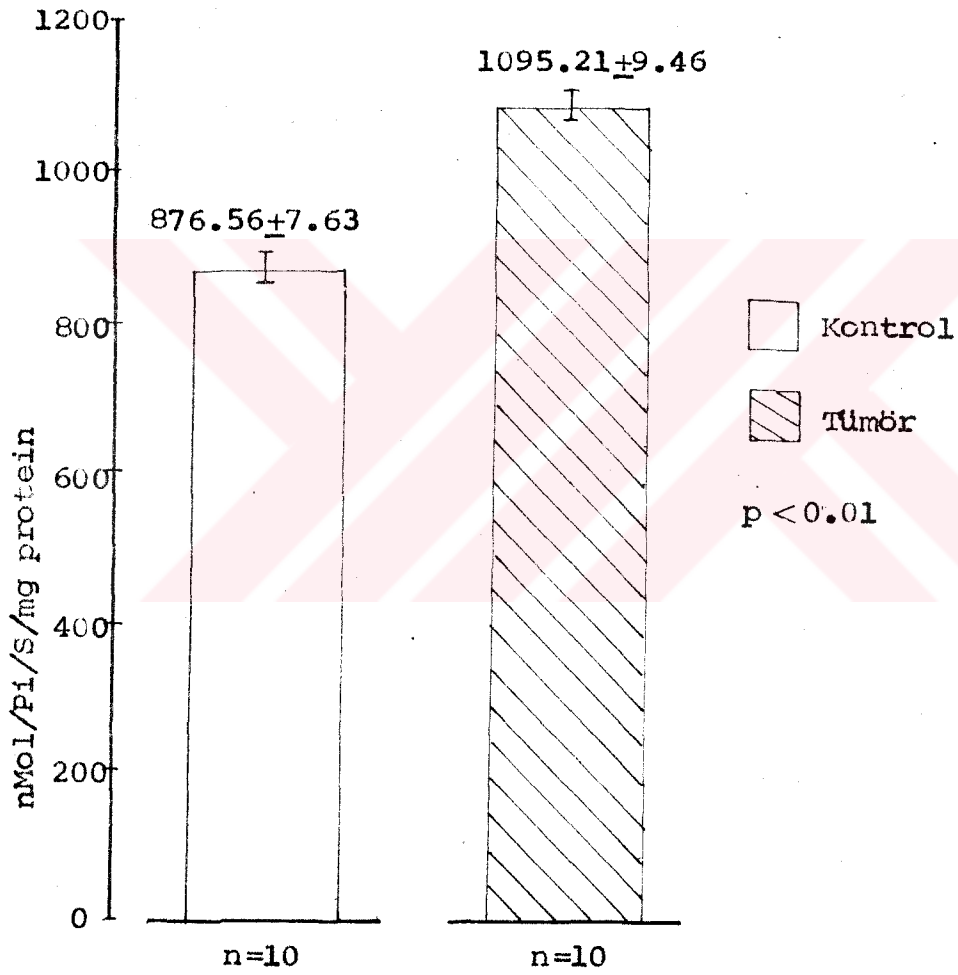
$\text{Na}^+ - \text{K}^+/\text{Mg}^{++}\text{ATPaz}$



GRAFİK-4: $\text{Na}^+ - \text{K}^+/\text{Mg}^{++}\text{ATPaz}$ aktivitesine ait değerler

ERİTROSİT ZARI

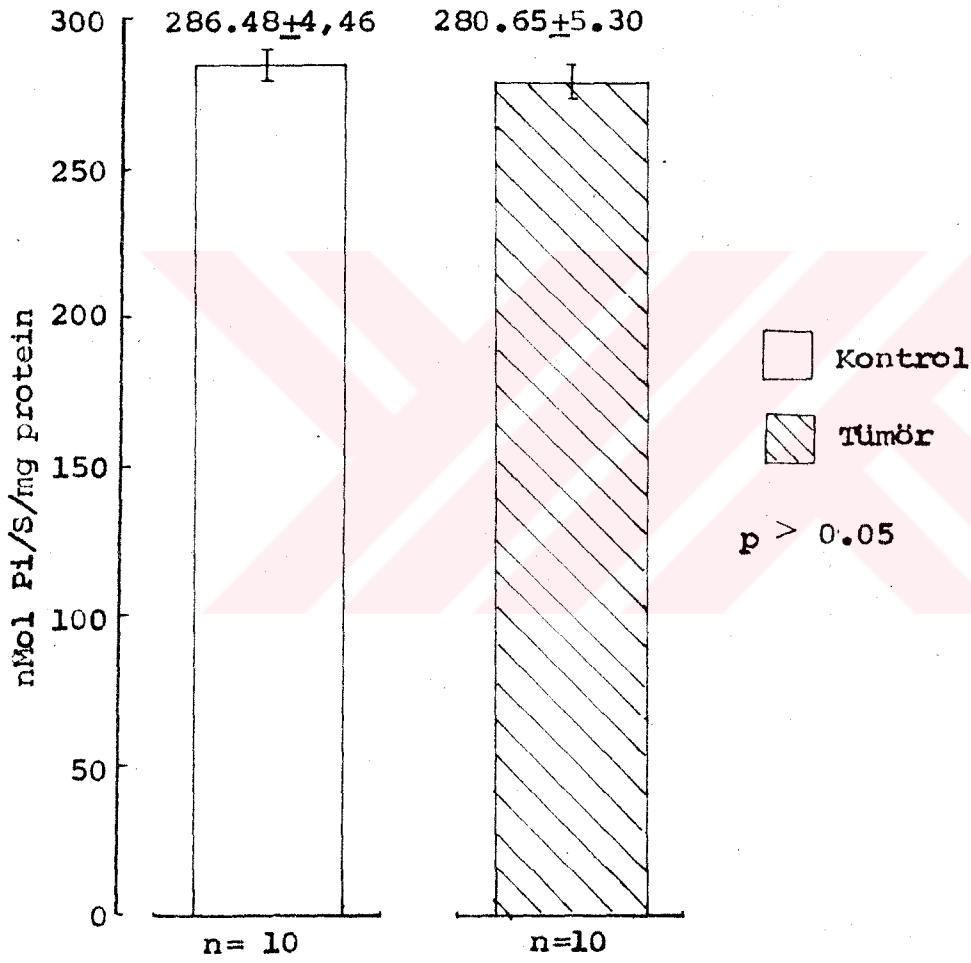
Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ATPaz



GRAFİK-5: Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ ATPaz aktivitesine ait değerler.

ERİTROSİT ZARI

Mg⁺⁺ ATPaz



GRAFİK-6: Mg⁺⁺ ATPaz aktivitesine ait değerler

T A R T I Ő M A v e S O N U Ő

Malıgn hastalıkların etyolojisini açıklayabilmek, tanı koyabilmek ve uygulanan tedaviyi takip edebilmek amacıyla biyokimyasal, immunolojik ve daha birçok yeni yöntemler araştırılmaktadır. Nitekim birçok kanser türünde olduğu gibi akciğer kanserlerinde de biyokimyasal yönde yapılan araştırmaların bir bölümünü, normal dokuya göre kanser dokusunda hücrenel metabolizmanın değişimlerinin araştırılması teşkil etmektedir.

Tümör hücrelerinde, bu yönde ilk araştırılan konu glukolizis olmuştur. O.Warburg(50) yaptığı araştırmalar sonucunda tüm kanserlerde dokuda yüksek bir glikolizis hızı olduğunu ve bu yüksek aerobik glikolizisinde hücrede solunum defektine neden olduğu sonucuna varmaştır. Böyle bir defekt sonucunda glikolizisi düzenleyen enzimlerde de bir değişme olabileceği araştırıcı tarafından bildirilmiştir.

Nitekim F.F.Becker(4) yaptığı ilk araştırmalarda özellikle prostat ve akciğer kanserlerinde serum aldolaz aktivitesinin arttığını tebspit etmiş ve tanı için bir

indikatör olabileceğini öne sürmüştür. Fakat daha sonraki araştırmalarında bu enzimin non-neoplastik hastalıklarda da arttığını ve kanser tanısında henüz güvenilir bir indikatör olamayacağını söylemiştir.

Böylece birçok araştırmacı bu yönte yaptıkları araştırmalarında, değişik kanser türlerinde birçok enzimin aktivitesinde değişmeler tespit ederek malign tümörlerin etyolojisine açıklık getirmeye çalışmakta ve tanı için güvenilir bir yöntem bulmayı amaçlamaktadır(34,37,46). Şüphesiz böyle bir yöntemin rutine uygulanabilmesi ancak onun çok spesifik ve o oranda da hassas olduğunun gösterilmesi ile mümkündür.

Araştırmamızda, incelediğimiz ATPaz enzim sistemi hücre zarına bağlı bir enzim sistemi olup aktif transport olayında önemli rol oynamaktadır. Aktif transport için gerekli enerji yüksek enerji taşıyan moleküllerin yani ATP'nin hidrolizi ile elde edilen enerjiden sağlanmaktadır(41,43,44,47). Tümör hücrelerinde yapılan araştırmalar, ATP ihtiyacının, gerek etkili oksidatif fosforilasyonun azalması ve gerekse de optimum değerde ADP/ATP(Adenozin difosfat/Adenozin trifosfat) oranının devam ettirilmesi gerekliliği nedeni ile muhtemelen belirgin şekilde azaldığını göstermiştir(1,51). A.Lehninger(31) yaptığı çalışmalarda, bu oranın hücredeki respiratuvar sistemlerde etkili enerji metabolizması için anahtar olduğunu göstermiş ve hücre sel respirasyonun bir düzenleyicisi olarakta ATPaz'ı öne sürmüştür.

Araştırmacı oksidatif fosforilasyonun inaktif olduğu durumlarda katyon transportunun ATP kullanan sistemi yani ATPaz enzim sisteminde de aktivite kaybı olduğu sonucuna varmıştır.

Nitekim çalışmamızda, akciğer kanserli olguların tümör homojenatlarında $Na^+ - K^+ / Mg^{++}$ ATPaz enzimine ait spesifik aktivite değerlerinde, kontrol grubu olgulara oranla istatistikî açıdan anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.05$) (Grafik 1). Bu azalmanın izahı için yaptığımız literatür çalışmalarında akciğer kanseri açısından bir bilgiye rastlayamadık. Ancak E.R.Laws ve J.S.O'Connor(30) yaptıkları bir çalışmada, normal beyin dokusuna oranla beyin tümörlerinde $Na^+ - K^+ / Mg^{++}$ ATPaz enzimi spesifik aktivitesinde belirgin bir azalma tespit etmişler ve azalmanın neoplazmin belirgin bir özelliği olduğunu vurgulamışlar ve de bu azalmanın izahı için şu fikirleri ortaya atmışlar; birincisi, genellikle neoplastik hücrelerde hücre içi metabolizma yetmezliklerinin bir çeşidinin meydana geldiğini ve bu yetmezliklerden bir tanesinin de ATPaz eksikliği olması, ikincisinin ise hücresel respirasyonun deprese olması ve sonucunda da oksidatif fosforilasyon zincirinin bozulması şeklindedir.

Burada açıklanması gereken fakat henüz çözümlenemeyen önemli soru; tümör dokusunda $Na^+ - K^+ / Mg^{++}$ ATPaz enzimi spesifik aktivitesinde gözlenen azalmanın tümör genel metabolizmasına mı, yoksa etyolojisine mi bağlı olabileceği sorusudur.

Çalışmamızda, tümör dokusunda, normal dokuya oranla

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'ın aksine $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz aktivitesinde istatistiki açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p < 0.01$) (Grafik 2). Ancak literatür araştırmamızda tümör dokusunda $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz hakkında bir bilgiye rastlanmadığı gibi, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enzimi ile birlikte değişimleri de incelenmemiştir. Bu nedenle $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'da gözlenen bu artışın nedenini tartışmamız mümkün değildir. Fakat değişik dokular-
da ve klinik tablolardan elde edilen sonuçlara göre $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'ın azaldığı durumlarda $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'ın arttığı görüşü gün geçtikçe kabuledilmektedir (5,7,29,39).

Bunun yanısıra çalışmamızda, tümör dokusunda, normal dokuya oranla Mg^{++} ATPaz aktivitesindeki azalma istatistiki açıdan anlamsız bulunmuştur ($p > 0.05$) (Grafik 3).

Akciğer kanseri, tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere rağmen günümüzde önemini korumaktadır. Özellikle erkeklerde başta gelen ölüm nedeni olan bu hastalığın erken tanındaki zorlukları yüzünden mortalite oranının hala yüksek olması daha önce de değindiğimiz gibi yeni yeni tanı yöntemlerinin araştırılmasına yol açmaktadır (27,34,37,46).

Bu nedenle araştırmamızda, normal ve tümörlü dokuda ATPaz enzim sistemine ait spesifik aktivitelerin yanı sıra aynı hastaların (her iki grupta) eritrosit zarı ATPaz enzim sistemine ait spesifik aktivitelerini de araştırdık.

Buna göre: Akciğer kanserli hastaların eritrosit zarında $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'a ait enzim aktivitesindeki azalmanın, $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz'a ait enzim aktivitesindeki artışın

kontrol grubu olgulara oranla istatistiki açıdan anlamlı olduğu ($p < 0.01$) (Grafik 4 ve 5), Mg^{++} ATPaz'a ait enzim aktivitesindeki değişimin ise istatistiki açıdan anlamsız olduğu görüldü ($p > 0.05$) (Grafik 6).

Akciğer kanserinde erken tanı koyabilecek yöntemler günümüze kadar devamlı olarak araştırılmaktadır. Ancak halen erken tanı için yeterli bir sistem geliştirilemediği de bir gerçektir.

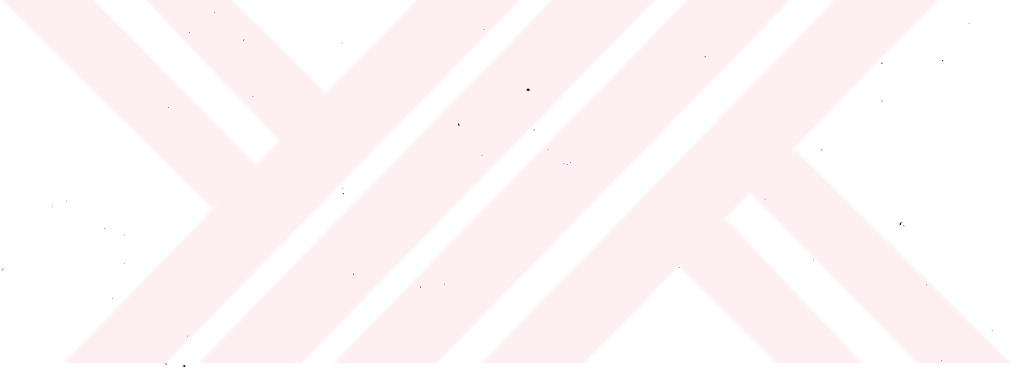
Araştırmamızda akciğer kanserli olgularda tümör dokusundaki ATPaz enzim sistemindeki değişikliklerle, aynı grup olgularda eritrosit zarındaki ATPaz enzim sistemine ait değişiklikler paralellik göstermiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçtan giderek kanser taramalarında tanı yöntemi olarak olgulardan alınan 10 ml'lik bir kan örneğinden hazırlanan eritrosit zarında ATPaz enzim sistemine ait aktiviteler araştırılarak edinilen sonuçların akciğer kanserinin tanısında kullanılan mevcut yöntemlere yardımcı olabileceğini ümit etmekteyiz.

Ö Z E T

Araştırmamızda, akciğer kanserli hastaların tümör dokusu ve eritrosit zarında ATPaz enzim sistemi spesifik aktivite değerleri araştırılmış ve kontrol grubu olarak akciğer yakınması olmayan hastalar seçilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda, akciğer kanserli hastalarda, tümör dokusu ve eritrosit zarında $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enziminde, kontrol grubu olgulara oranla istatistiki açıdan önemli bir azalma, $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enziminde ise istatistiki açıdan önemli bir artma saptanmıştır.

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enzimindeki bu azalmanın izahı; tümörlerde hücre içi oksidatif fosforilasyon zincirinin bozulması, buna bağlı olarakta hücresel respirasyonun düzenleyicisi olan ATPaz enziminin bir aktivite kaybına uğradığı şeklinde açıklanmaktadır. $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enzimindeki artışın nedeni bilinmemekle beraber, genellikle $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{++}$ ATPaz enzimindeki azalmayla birlikte olduğu görüşü kabul edilmektedir.

Dokuda saptadığımız ATPaz enzim değişikliklerinin eritrosit zarında da paralellik göstermesi, akciğer kanserli olgularda bu araştırmanın mevcut tanı yöntemlerine ek tanı yöntemi olarak kullanılabileceği izlenimini yaratmıştır.



K A Y N A K L A R

1. Aisenberg AC: The glycolysis and respiration of tumors.
Newyork: Academic Press 1961.
2. Atkinson A, Gatenby AD, Lowe AG: The determination of inorganic orthophosphate in biological systems.
Biochimica et Biophysica Acta, 320:195-204,1973.
3. Auerbach O, Gere JB, Forman JB, Petrick TG, Smolin HJ, Muehsam GE, Kassouny BY, Stout AP.:Changes in the bronhial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung.
N.Engl. J.Med., 256:97, 1957.
4. Becker FF.: Cancer: A Comprehensive Tretise Vol.3,
Biology of Tumors: Cellular Biology and Growth.
Newyork Plenom, 1975.
5. Berl S.: Mg^{++} - Ca^{++} Activated Adenosine Triphosphatase System Isolated from Mammalian Brain.
Biochemistry, 10:2059, 1970.
6. Blades B.: Surgical diseases of the Chest. 3 rd ed.
The C.V. Mosby Company. 1974.
7. Bygrave FL.: Calcium Movements in Cells.
TIBS, 38:175, 1978.

8. Clee MD, Sinclair DJM.: Assesment of factors influencing the result of sputum cytology in bronchial carcinoma. Thorax, 36:143, 1981.
9. Davies P.: Monoclonal antibodies against human grofth ho mone. Mol. Immunol., 17:287, 1981.
10. Dick D, Dick EG, Tosteson DC.: Inhibition of ATPase in sheep red cell membrane by oxidises glutatione. J.Genet.Physiol., 54:123,1969.
11. Dorn HF.:Tobacco consimption and mortality from cancer and other disease. Public Health Rep.,74:581,1959.
12. Fırat D.: Klinik Onkoloji. Ankara, Sevinç Matbaası, 1983, S:15 (çeviri).
13. Figueroa WG, Raszkowski R, Weiss W.: Lung cancer in chloromethyl ether workers. N.Engl.J.Med., 288:1098,1973.
14. Fried BM.: Tumors of the Lungs and Mediastinum. Philadelphia, Lea and Febiger, 1958.
15. Gazioğlu K.: Akciğer Hastalıkları. İstanbul, Tek ofset Matbaası 1978, cilt 2.
16. Germain M, Proulx P.:Adenosine Triphosphatase Activity in Synoptic Vesicles of Rat Brain. Biochm.Pharmacol.,14:1815,1965.
17. Glenn WWL, Liebov AA, Linds kog GE. : Thoracic and Cardiovascular Surgery with Related Pathology. Newyork, Apleton Centry Crofts, 1975.

18. Glynn IM, Karlsh SJD.: Energy Conversion by the Sodium pump.
Biochim. Soc. Trans., 2: 471, 1974.
19. Goldenberg DM, Kim EE, Deland FH.: Radioimmuno-detection of cancer with radioactive antibodies to carcino-embryonic antigen.
Cancer Res., 40:2984, 1980.
20. Hammond EC, Auerbach O, Kirman D, Garfinkel L.: Effects of cigarette smoking on dogs.
CA, 21:78,1971.
21. Hatzubai A, Maloney DG, Levy R.: The use of a monoclonal anti-idiotypic antibody to study the biology of a human B cell lymphoma.
J. Immunol., 126:2397, 1981.
22. Heberman RB.: In vitro tests of cellular immunity in man.
Invest. Cell. Pathol., 1:227,1978.
23. Hokin LE.: The molecular machine for driving the coupled transports of Na⁺ and K⁺ activated ATPase.
TIBS, 11:233, 1976.
24. Jacobelli S, King RJB.: Hormones and Cancer (progress in Cancer Research and Therapy, Vol.14). Newyork: Raven Press 1980, 588 pp.
25. Kasai M, Saxton RE, Holmes EC.: Membrane antigens detected on human lung carcinoma cells by hibridoma monoclonal antibodies.
J.Surg.Res., 30:403-408,1981.
26. Kazancigil A.: Fizyoloji. Güven Kitabevi
Ankara, Cilt I(çeviri) 1977, S: 73.

27. Kısacıkoğlu B.: Akciğer kanserlerinin cerrahi yünden değerlendirilmesinde sekretuar immunglobulin A. Uzmanlık Tezi, 1983.
28. Klein G.(ed): Viral Oncology.
Newyork: Raven Press 1980, 975 pp.
29. Kretsinger RH.: Calcium bindings proteins.
Ann.Rew.Biochem., 45:239, 1976
30. Laws ER, O'Connor JS.: ATPase in Human brain tumors.
J.Neurosurg., 33:167-171, 1970.
31. Lehninger A.: The Mitochondrion.
Newyork: W.A.Benjamin, Inc., 1965, 263 pp.
32. Lewis MG, Philips TM, Dowden G.:Beneficial and detrimental effects of humoral immunity in malignancy.
Pathobiol. Annu., 8:317, 1978.
33. Lowry OH, Rosenbrough NJ.: Protein measurement with the folin phenol reagents.
Journal of Biological Chemistry, 193:265,1951.
34. Malkinson MA, Butley SM.: Alterations in Cyclic Adenozine 3':5'-Monophosphate-dependent Protein Kinases during Normal and Neoplastic Lung Development.
Cancer Res., 41:1334, 1981.
35. Mulvihill JJ, Miller RJ, Miller RV, Fraumeni JF Jr. (eds.): Genetics of Human Cancer.
Newyork:Raven Press 1977, 541 pp.
36. Nakao M.: Several topics Concerning Na^+ , K^+ ATPase.
Life Sciences., 11: 1849,1975.

37. O'Connor JS, Laws ER.: Histochemical Survey of Brain Tumor Enzymes Arch. Neurol., 9:641, 1963.
38. Pavelic ZP, Slocum HK, Rustum YM.: Growth of cell colonies in soft agar from biopsies of different human tumors Cancer Res., 40: 4151, 1980.
39. Rhamaminoff H, Abramovitz E.: Calcium in a vesicular membrane preparation from rat brain synaptosomes. FEBS Letters, 89:223, 1978.
40. Reading HW, Isbir T.: The Role of cation Activated ATPases in Transmitter Release from the Rat Iris. Quarterly Journal of Experimental Physiology, 65: 105, 1980.
41. Schwartz A, Lindenmayer GE, Allen JC.: The Sodium-potassium Adenosine Triphosphatase: Pharmacological, Physiological and Biochemical Aspects. Pharmacol.Rev.: 3, 1975.
42. Shields TW.: General Thoracic Surgery. Philadelphia, Lea and Febiger, 1972.
43. Skou JC.: Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membranes. Physiol.Rev.: 45, 1965.
44. Skou JC.: The activated enzyme system and its relationship to transport of sodium and potassium. Quarterly Review Biophysics, 7:401, 1975.
45. Staub EW, Eisenstein R, Hass G, Beattie EJ Jr.: Bronchogenic carcinoma produced experimentally in the normal dog. J. Thorac. Cardiovasc.Surg., 49: 364, 1965.

46. Stavrou D.: Morphology and Enzyme Histochemistry of Experimental Brain Tumors in Rats.
Acta. Neuropath., 15:231, 1970.
47. Sweedner KJ, Goldin SM.: Active transport of sodium and potassium ions.
Basic Science for Clinicians, 302:14, 777, 1980.
48. Tarin D, Price JG.: Metastatic colonization potential of primary tumor cells in mice.
Br. J. Canc., 39:740-754, 1979.
49. Woolner LB, Fontana RS, Bernatz PE.: Early bronchogenic carcinoma.
Surg. Clin. North. Amer., 53:761, 1973.
50. Warburg O.: On respiratory impairment in cancer cells.
Science, 124:269, 1956.
51. Williams-Ashman HG.: Studies on the Ehrlich ascites tumor; Oxidation of hexose phosphates.
Cancer Res. 13:721, 1953.
52. Yallow RS.: Big ACTH and bronchogenic carcinoma.
Annu. Rev. Med., 30:241-248, 1980.
53. Yogeewaran G, Salk PL.: Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine tumor cells.
Science, 212:1514, 1981.