

AKCİĞER KANSERLERİNDE SERUM KREATİN KİNAZ (TOTAL-CK) ve KREATİN KİNAZ MB (CK-MB) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ercan M. HARIKCI*
Ahmet E. ERBAYCU*
Aydan ÇAKAN*
M. Şevket DERELİ*
Ayşe ÖZSÖZ*
Dilek KALENCİ**

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserlerinde serumda total kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz-MB (CK-MB) izoenzimi değişimlerini izlemek, bu değişikliklerin kanserin hücre tipi ve yaygınlığı ile ilişkisini saptamak ve tanıya katkısını belirlemektir. 1996-1998 yıllarında akciğer kanseri tanısı alan, herhangi bir tedavi uygulanmamış 58 olguda; serum total CK ve 35 olguda CK-MB değerleri prospektif olarak incelendi. Kontrol grubu olarak aktif akciğer tüberkülozlu olgular seçildi. Serum total CK ve CK-MB değerleri akciğer kanserli tüm olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastalığın evreleri arasında veya küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri arasında total CK ve CK-MB değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Adenokanserli hastalarda CK-MB değerleri, küçük hücreli akciğer kanserli olgularda hem total CK hem de CK-MB değerleri kontrol grubuna göre

* Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR.

** Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü İZMİR.

Yazışma adresi:

Dr Ahmet E. Erbaycu İzmir Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenisehir, 35110, İZMİR.
Tel: 0 232 4333333

Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Ortak Kongresi'nde Sözlü Bildiri Şeklinde Sunulmuştur (6-10 Kasım 2000, Antalya)

anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu yüksekliğin kreatin kinazın ektojik üretimine veya tümör dokusunun nekrozuna bağlı olabileceği düşünüldü. Kontrol grubunda da yüksek değerlerin olması nedeniyle, total CK ve CK-MB'nin akciğer kanseri için spesifik tümör belirleyicisi olamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: akciğer kanseri, kreatin kinaz, kreatin kinaz-MB

SUMMARY

THE EVALUATION OF SERUM CREATIN KINASE (TOTAL-CK) AND CREATIN KINASE MB (CK-MB) LEVELS IN LUNG CANCER

The purpose of this study is; to follow the changes of serum total creatin kinase (CK) and isoenzyme creatin kinase-MB (CK-MB) in lung cancer, determine their relation with the type and dissemination of cancer, find out the addition for diagnosis. Serum total CK levels in 58 and CK-MB levels in 35 cases -diagnosed lung cancer in 1996-1998 and not having any treatment- was determined prospectively. Cases with active pulmonary tuberculosis were choosen as control group. In all cases with lung cancer, serum total CK and CK-MB levels were found significantly higher than control group. There were no significant difference for total CK and CK-MB between stages of the disease or small cell and non small cell lung cancer. CK-MB in cases with adenocancer, both total CK and CK-MB in cases with small cell lung cancer were found significantly higher than control group. This increase was thought to depend on the ectopic production of creatin kinase or necrosis of tumor tissue. Since there was also higher levels in control group, it was concluded that total CK and CK-MB could not be spesific tumor marker for lung cancer.

Keywords: lung cancer, creatin kinase, creatin kinase-MB.

GİRİŞ

Akciğer kanserinde klinik bulgu ve semptomların çeşitli olması tanıda güçlükler yaratmakta, hastaların çoğu ilerlemiş hastalık ile başvurmaktadır (1). Malign neoplastik hücrelerce genel dolaşıma salgılanan "tümör belirleyicileri"nin, kanserli hastaların serum, doku örnekleri ve çeşitli vücut sıvılarında saptanması erken tanı için yol gösterici olabilir. Markerler tümörün histolojik tipinin belirlenmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi, nüks

ve metastaz tespitinde kullanılmaktadır. İdeal bir marker; semptomsuz hastalıkta belirlenebilmeli, tedaviye alınan cevapla uyumlu olmalı ve prognozu gösterebilmelidir. Akciğer kanserlerinde erken evrede tanı koyduracak özgüllük ve duyarlılığa sahip bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır (2,3,4). Klinikte kullanılanlar; karsinoembriyonik antijen, beta-2 mikroglobulin, ferritin, immunglobulinler, nöronspesifik enolaz, CK-BB (beyin) izoenzimi, kromogranin A ve epidermoid hücreli karsinomla ilgili antijendir (4).

CK alt birimleri; B ve M (kas)'dir. İzoenzimleri BB (CK1), MB (CK2), MM (CK3)'dür. BB en fazla beyinde olmak üzere prostat, barsaklar, akciğer, mesane, uterus ve tiroide; MB %25-46 oranında kalp kasında ve %5'den az oranda iskelet kasında; MM en fazla iskelet ve kalp kasında bulunmaktadır. Normalde total CK aktivitesinin %94-98'ni MM fraksiyonu, %2-6'sını da MB fraksiyonu teşkil eder. (5,6,7).

Malignitelerde CK artışı ile ilgili mekanizmalar arasında; tümör dokusunun yıkılması sonucu CK'nın açığa çıkması, ektojik üretim ve tümörün farklılaşmasındaki bozukluk sonucu CK üretimi sayılabilir. CK ile ilgili malignitelerin çoğu prostat, akciğer, meme, karaciğer, kolon ve over gibi organların adenokanserleridir. İkinci sıklıkta ise küçük hücreli akciğer kanseri gelmektedir. Bu malignitelerin tümünde öncelikle artış gösteren CK alt tipi, sırasıyla CK-BB, CK-MB ve CK-MM dir (8). Bu çalışmanın amacı, akciğer kanserlerinde serum total CK ve CK-MB izoenzimi değişimlerini izlemek, bunların kanserin hücre tipi ve yaygınlığıyla ilişkisini saptamak, elde edilen verilerin akciğer kanserinin tanısına olan katkısını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1996–1998 yılları arasında kliniğimizde akciğer kanseri tanısı koyulan, herhangi bir tedavi uygulanmamış ve başka organ malignitesi saptanmamış 93 olgu çalışmaya alındı. Olguların klinik bulguları, akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) değerlendirmesi sonunda kesin tanı ve histolojik tip belirlenmesi amacıyla; bronkoskopi, perkütan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ve plevral biyopsi gibi tanısal girişimler uygulandı. Tüm olgulara histopatolojik tanı koyuldu ve sınıflama yapıldı. Evreleme TNM sınıflamasına göre yapıldı (9,10). Hastalığın yaygınlığı batın ultrasonografisi, üst batın BT, kemik sintigrafisi ve beyin BT ile araştırıldı. Serum total CK aktivite tayini yapılan 58 olgu (45 erkek, 13 kadın) Grup-1, serum CK-MB izoenzim aktivite tayini yapılan 35 olgu (30 erkek, 5 kadın) Grup-2 olarak ayrıldı. Kontrol grubu aktif akciğer tüberkülozu tanısıyla

hastanede yatan hastalardan oluşturuldu. Ek olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni veya astım bronşiyale tanısı olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Kontrol grubunda total-CK aktivite tayini; 15'i erkek, 25 hastada, CK-MB aktivite tayini ise 12'si erkek, 21 hastada yapıldı. Total CK enzim aktivitesini tayini enzimatik yöntemle Olympus marka (CK-NAC activated / optimize standart metot) U.V.kiti ile Olympus AU600 otoanalizöründe yapıldı. Normal referans değerler 37°C'de erkeklerde <172Ü/L, kadınlarda <149Ü/L olarak alındı. CK-MB tayini Olympus marka OSR 6153 U.V. kiti ile immünoinhibisyon tekniğinin kullanıldığı enzimatik yöntemle Olympus AU600 otoanalizöründe yapıldı. Normal referans değer olarak 37°C'de <25Ü/L alındı. Numuneler bekletilmeden aynı gün taze serumda çalışıldı. Sonuçlar PLOT-50-Sigmastat istatistiksel analiz yöntemiyle Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. P değeri 0,05' den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Grup-1'deki hastaların yaş aralığı 24-87, ortalaması 59.67±10.47, Grup-2'deki hastaların yaş aralığı 24-92, ortalaması 58.85±13.33 olarak bulundu. Her iki gruptaki olguların histopatolojik dağılımı Tablo-I'de özetlendi.

Tablo I: Olguların Histopatolojik Kanser Tiplerine Göre Dağılımı.

Hücre Tipi	GRUP-1		GRUP-2	
	n	%	n	%
KHAK	9	15.5	9	25.7
KHDAK	49	84.5	26	74.3
Büyük Hücreli	2	3.4	2	5.7
Adeno-CA.	16	27.6	12	34.3
Epidermoid.	20	34.5	8	22.9
Tip Tayini Yapılmayan	11	19	4	11.4
Toplam	58	100	35	100

Grup-1 ve Grup-2'de yer alan olguların evrelere göre dağılımı Tablo-II'de, evre IV olgularda saptanan organ metastazları ve metastazların histopatolojik tümör tiplerine göre dağılımı da Tablo-III, IV ve V'de gösterilmiştir.

Tablo II: KHDAK'li Olguların Evrelere Göre Dağılımı.

Evre	GRUP-1		GRUP-2	
	n	%	n	%
Ia ve Ib	2	4.1	0	0
Ila ve IIb	9	18.4	3	11.5
IIIa	6	12.2	6	23.1
IIIb	19	38.8	12	46.2
IV	13	26.5	5	19.2
Toplam	49	100.0	26	100.0

Tablo III: Olgularda Organ Metastazları.

Organ	GRUP-1		GRUP-2	
	n	%	n	%
Karaciğer	8	47.1	2	20
Sürrrenal	2	11.8	1	10
Beyin	3	17.6	5	50
Karşı Akciğer (radyolojik olarak)	4	23.5	1	10
Kemik	0	0	1	10
Toplam	17	100	10	100

Tablo IV: Grup-1 Olgularda Organ Metastazlarının Hücre Tipine Göre Dağılımı.

Organ Metastazı	KHDAK				KHAK
	Epidermoid Ca	Adeno Ca	Büyük hücreli	Tipi Tanımsız	
Karaciğer	1	-	-	4	3
Sürrrenal	1	1	-	-	-
Beyin	-	2	-	-	1
Karşı Akciğer	-	4	-	-	-

Tablo V: Grup-2 Olgularda Organ Metastazlarının Hücre Tipine Göre Dağılımı.

Organ Metastazı	KHDAK				KHAK
	Epidermoid Ca	Adeno Ca	Büyük hücreli	Tipi Tanımsız	
Karaciğer	-	-	-	4	2
Sürrrenal	-	1	-	-	-
Beyin	-	2	-	-	3
Karşı Akciğer	-	1	-	-	-
Kemik	1	-	-	-	-

Tablo VI: KHAK'li Olgularda Hastalığın Yaygınlığına Göre Serum CK ve CK-MB Değer Farklılıkları

	Serum CK (p=0.7963)			Serum CK - MB (p=0.8065)		
	Olgu sayısı	Ortalama	St. Sapma	Olgu sayısı	Ortalama	St. Sapma
Sınırlı	5	284.22	306.86	5	35.75	33.81
Yaygın	4	203.50	231.24	4	35.20	26.44

Tablo VII: Metastatik Yayılıma Göre Serum CK ve CK-MB Değer Farklılıkları.

	Serum CK (p=1974)			Serum CK - MB (p=0.2278)		
	Olgu sayısı	Ortalama	St. Sapma	Olgu sayısı	Ortalama	St. Sapma
Metastaz (+)	17	176.88	210.63	10	34.90	23.71
Metastaz (-)	41	135.73	181.54	25	26.64	22.75

Tablo VIII: Olguların ve Kontrol Grubunun Serum Total CK ve CK-MB Değerleri.

	Total CK (Ü/L)			CK-MB (Ü/L)		
	EDD	EYD	Ortalama	EDD	EYD	Ortalama
Tüm Olgularda	20	924	141.4±186.8	3	86	29±22.9
Epidermoid	20	160	83.5±46.7	5	85	33.7±29.6
Adeno	26	798	198.3±230.5	3	71	27.4±18.7
Büyük Hücreli	31	52	41.5±14.8	7	22	14.5±10.6
Küçük Hücreli	31	924	284.2±306.8	7	86	35.4±27.9
Evre I-II	23	159	73.9±54.7	22	46	32.3±12.3
Evre IIIa-IIIb-IV	20	798	127.2±161.5	3	85	26.0±22.1
Kontrol	13	198	65.1±44.9	3	36	15±7.99

EDD: En düşük değer, EYD: En yüksek değer.

Tüm olgularda serum total-CK düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo-VIII). Adenokanserli 16 olgu ve kontrol grubu arasında serum total-CK düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. KHAK'li 9 olguda serum total-CK düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Epidermoid, büyük hücreli karsinomlu ve tip tayini yapılamayan olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-IX). KHAK'li ve KHDAK'li hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Organ metastazı olup olmaması (p=0.1974) ve KHAK'li olgularda hastalığın evresine göre (p=0.7963) total CK düzeyi istatistiksel farklılık göstermedi (Tablo-VI ve VII). Evre I, II olgularla Evre IIIa, IIIb, IV olgular arasında serum total-CK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Evre I, II olgularla kontrol grubu arasında serum total-CK aktivitesinde anlamlı farklılık yokken, Evre IIIa, IIIb, IV olgularla kontrol grubu arasında serum total-CK aktivitesinde anlamlı farklılık saptandı. Tüm olguların serum CK-MB düzeyleri kontrol grubuna

göre anlamlı olarak yüksekti. KHDAK'li hastalar arasında adenokarsinomlu olgularda serum CK-MB düzeyi ortalama değeri 27.4±18.7Ü/L olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Epidermoid hücreli, büyük hücreli ve tip tayini yapılamayan KHDAK'li hastalar ve kontrol grubu arasında serum CK-MB düzeyleri farklılık göstermedi. KHAK'li olgularda ise serum CK-MB düzeyi ortalama değeri 35,44 ± 27.90Ü/L olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo-X). KHDAK'li ve KHAK'li olgular karşılaştırıldığında ise serum CK-MB değerlerinde anlamlı farklılık yoktu.

Olgular evrelerine ve organ metastazı yapmalarına göre değerlendirildiğinde; CK MB düzeyi açısından organ metastazı saptanan olgularla saptanmayan olgular arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-VII). Evre I, II olgularla Evre IIIa, IIIb, IV olgular arasında da serum CK-MB değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Evre I, II olgular ve Evre IIIa, IIIb, IV olgular kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum CK-MB düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Sınırlı ve yaygın evredeki KHAK'li olgular arasında serum CK-MB düzeyleri farklı bulunmadı (p=0.8065) (Tablo-VI).

Tablo IX: Akciğer Kanseri Tipleri ve Kontrol Grubu Arasında Serum CK Düzeylerinin Karşılaştırılması (*tip tayini yapılamayan KHDAK'li olgular).

	Grup 1 olgular	Kontrol grubu	İstatistiksel anlamlılık (p)
Küçük hücreli	284.2±306.8	65.1±44.9	0.014
Adenokanser	198.3±250.5		0.080
Epidermoid Ca	83.5±46.7		0.109
Büyük hücreli	41.5±14.8		0.400
* Diğer	65.5±35.4		0.740

* tip tayini yapılamayan KHDAK'li olgular.

Tablo X: Akciğer Kanseri Tipleri ve Kontrol Grubu Arasında Serum CK-MB Düzeylerinin Karşılaştırılması (*tip tayini yapılamayan KHDAK'li olgular).

	Grup 1 olgular	Kontrol grubu	İstatistiksel anlamlılık (p)
Küçük hücreli	35.4±27.9	15.0±7.9	0.018
Adenokanser	27.4±18.7		0.032
Epidermoid Ca	33.7±29.6		0.392
Büyük hücreli	14.5±10.6		1.000
* Diğer	17.0±2.4		0.435

* tip tayini yapılamayan KHDAK'li olgular.

TARTIŞMA

İlk kez 1980 yılında Roy.L. Alexander ve ark. (11); Evre-D prostat kanserli bir hastada kalp ve beyin hasarına ait klinik bulgular olmadığı halde, serum CK-MB ve CK-BB değerlerinde artış olduğunu, bu artışın CK-MB ve BB izoenzimlerinin tümör dokusundan salgılanmasına bağlı olabileceğini vurguladılar.

CK-MB yüksekliği bütün adenokarsinom tiplerinde tanımlanmıştır. Bazı olgularda ektojik CK-MB üretimi elektroforetik olarak belirlenmekte ancak immünojenik yöntemlerle saptanamamaktadır. Buradaki MB fraksiyonunun immünglobulin veya lipoproteinlerle kompleks oluşturan kreatin kinaz alt tipi (makro-CK) olduğu düşünülmektedir (12,13). Ancak McGing ve arkadaşları, küçük hücreli akciğer kanserli bir olguda serumda CK-MB yüksekliğinin makro-CK gibi atipik kreatin kinazlara bağlı olmadığını, malignitelere gerçek CK-MB artışlarının görüldüğünü bildirmişlerdir (14). Metastatik kolon kanserli bir hastanın serumunda CK-MB'nin ısrarlı ve fizyolojik olmayan yükseklikleri bildirilmiş, serum total CK ve CK-MB değeri yüksek bulunmuş, CK-MB yüksekliğinin makro CK'dan kaynaklanmadığı, ektojik CK-MB üretimine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (15). Goffman ve arkadaşları (16); mikst tip (büyük-küçük hücreli) akciğer kanserli bir olguda serum total CK, CK-MB ve BB düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Joseph ve ark. (17); adenokanserli ve epidermoid kanserli olgularda normal akciğer dokusu örneklerine göre CK aktivitesini düşük, karsinoid tümörlerde ise yüksek bulmuşlardır. Küçük hücreli akciğer kanserinde doku örneklerinde CK-BB seviyelerinin yüksekliğine dikkat çekilmiştir (18). Usui (19); bu olgularda tümör doku örneklerinde CK-BB izoenzim değerlerini KHDAK'li olgulara ve normal akciğer dokusuna göre 20 kat yüksek, yine akciğer kanserinin bütün tiplerinde, doku örneklerinde CK-MB ve CK-MM düzeylerini normal akciğer dokusuna göre daha düşük değerlerde bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada serum CK-BB değeri bütün histolojik tipteki akciğer kanserlerinde yüksek bulunmakla birlikte küçük hücreli akciğer kanserindeki değeri küçük hücreli dışı, aktif akciğer tüberkülozlu ve sağlıklı yetişkinlerdekenden oldukça yüksek olup, adenokanserli ve epidermoid hücreli akciğer kanserli olgularda da sağlıklı yetişkin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,01). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda tümör doku örneklerinde enzim aktivitesinin düşük bulunmasına rağmen serumda yüksek bulunması, tümör dokusu nekrozundan enzim salınımı olduğunu düşündürmüştür.

Usui'nin çalışmasında bütün olgularda serum CK-MM

ve serum CK-MB değerlerinde sağlıklı kontrol grubu ve aktif akciğer tüberkülozlu hastalara göre anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda ise elde ettiğimiz verilerde, serum total CK enzim ve CK-MB izoenzim değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,04$ $p=0,01$). Özellikle adenokanserli ve küçük hücreli akciğer kanserli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek CK-MB enzim değerleri mevcuttu (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,01$). Total CK aktivitesi ise sadece küçük hücreli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). Ancak Usui ve arkadaşları CK izoenzim değerlerini radyoimmünoanaliz (RIA) yöntemiyle çalışmışlardır. RIA yöntemi ise immunoinhibisyon yöntemine göre daha duyarlı bir yöntemdir. İmmünoinhibisyon yönteminde anti CK-M antikorları ile baskılanamayan makro-CK, CK-mit gibi atipik CK formları ve CK-BB izoenzimi bizim elde ettiğimiz yüksek CK-MB değerlerinden sorumlu olabilir. Coolen ve arkadaşları; malign hastalığa sahip 39 hasta içinde, primer akciğer kanserli 13 ve prostat adenokarsinomlu 3 olguda serum CK-BB değerlerini yüksek olarak saptamışlar, ancak bu 16 olgunun hiçbirinde total CK aktivitesini yüksek bulmamışlardır (20). Çalışmamızda ise Grup-1 olgularda kontrol grubuna göre total CK değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). Coolen, CK-BB yüksekliğini artmış hücre turnover ve enzimin ektopik üretimine bağlamıştır. CK-BB düzeyi yüksek olarak saptanan olguların 12 tanesi küçük hücreli 1'i adenokanserli olup, bizim grup-2 olgularımızda da küçük hücreli ve adenokanserli olgularda CK-MB değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$ $p=0,003$). Yine grup-1 küçük hücreli akciğer kanserli olgularımızda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler elde edildi ($p=0,01$). Usui (19); evre-IV akciğer kanserli olguların % 61'de, evre I ve II olguların ise % 34'ünde CK-BB değerlerini yüksek olarak saptamış olup, evre IV olgularda serum CK-BB değerlerini Evre I ve II olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır ($p=0,01$). Çalışmamızda ise, evre IIIa, IIIb, IV hastalarla evre I ve II hastalar arasında serum total CK ve CK-MB değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,11$ $p=0,33$). Bu sonuçlar evre-I ve II olgularımızın azlığına bağlı olabilir.

Usui'nin çalışmasında kontrol grubu olarak normal sağlıklı bireylerin yanısıra aktif akciğer tüberkülozlu 42 olguda da CK-BB düzeyleri bakılmıştır. Akciğer tüberkülozlu olgularda da birkaç tane yüksek CK-BB değerleri elde edilmiş olup bizim 21 hastadan oluşan kontrol grubumuzda 3 olguda yüksek CK-MB değerleri saptanmıştır.

Carney ve arkadaşları, 105 küçük hücreli akciğer kanserli olguyu, metastaz sayısına göre alt gruplara

ayırdıklarında metastatik odak sayısı ile doğrusal olarak artan oranlarda CK-BB değerlerinde yükseklik olduğunu gördüler (21). 4 ayrı metastatik odak saptanan 8 vakanın 8'inde de CK-BB değerlerini yüksek düzeylerde buldular. Çalışmamızda ise total CK ve CK-MB aktivitesinde metastaz saptanan olgularla saptanmayan olgular arasında anlamlı farklılık yoktu. (sırasıyla $p=0,20$ $p=0,22$) Carney ve ark. 1 organ metastazı bulunan küçük hücreli akciğer kanserli 31 olgunun 6'sında (% 19) CK-BB değerlerini artmış olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise grup-1'de organ metastazı saptanan 17 olgunun 4'ünde (% 23,5) serum total CK değerleri, grup-2'de 10 organ metastazlı olgunun 5'inde (%50) serum CK-MB değerleri yüksek olarak bulunmuştur. Carney ve arkadaşları; yüksek CK-BB değerlerinin, küçük hücreli akciğer kanserlerinde tedaviye yanıtın, prognozun ve hastalığın yaygınlık derecesinin değerlendirilmesinde anlamlı olduğunu vurgulamışlardır (21). Çalışmamızda hastalığın yaygınlık derecesi ile yüksek CK-MB değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu metastaz saptamadığımız olgularda da yüksek CK-MB değerlerinin bulunması ile açıklanabilir. Malign hücreler tarafından CK izoenzimleri üretilmesinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. İzoenzim paterninin aktivite ve konsantrasyonu dokunun gelişme ve farklılaşma derecesi ile değişim göstermektedir. Neoplazinin gen ekspresyonundaki bir değişimi içerdiği düşünülecek olursa tümör dokusundaki CK-MB ve BB varlığı, neoplastik hücrelerde izoenzim üretiminin daha ilkel bir forma dönüşümünün bir göstergesi olabilir. Fare hepatoma modellerinde daha ilkel bir forma dönüşüm alfa-fetoprotein varlığıyla gösterilmiştir. Normalde sadece CK-BB üreten akciğer ve beyin dokularının deneysel tümörlerinde hem CK-MM hemde CK-BB'nin üretildiği Shatton ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (22). Ancak CK-MM ve CK-BB'nin yeniden dimerik hale geçerek CK-MB hibriti oluşturup oluşturmadıkları cevaplandırılması gereken bir sorudur. Ayrıca tümör dokusunda, gen ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olarak aşırı CK-BB ve CK-MB hibriti oluştuğu ileri sürülmüştür (23).

Bugüne kadar CK-BB ile ilgili yapılan çalışmalarda, CK-BB yüksekliği ileri evre hastalıkla ve muhtemelen de kısa sürevi ile ilişkili gibi görünmektedir. Çalışmamızda metastaz saptanan olgularla saptanmayan olgular arasında total CK ve CK-MB değerlerinde farklılık bulamadık. Ancak yaygın metastazların daha çok CK üretip üretmediği belli değildir. Benzer biçimde tümörün CK üretme eğiliminin kötü prognozu gösterip göstermediği de kesin değildir. Bununla beraber agresif tümör histolojisi ile CK değerleri arasında bir ilişki olduğundan şüphe edilmektedir (8).

Çalışmamızda hem total CK aktivitesi hem de CK-MB değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak akciğer tüberkülozlu hastalardan oluşan kontrol grubumuzda sınırlı sayıda da olsa yüksek değerlerin saptanması nedeniyle, total CK ve CK-MB'nin de akciğer kanseri şüpheli olgularda spesifik tümör belirleyicisi olamayacağını tespit ettik.

Malignitelerde total CK, CK-MB ve diğer CK izoenzimlerinin rolünü aydınlatmak için daha çok hasta üzerinde ileriye dönük araştırma gerekmektedir. Bu çalışmalarda; akciğer kanserli olgularda duyarlı yöntemlerle CK-BB, CK-MB, CK-MM, makro-CK, CK-mit gibi CK alt tiplerinin daha doğru olarak değerlendirilmesi ve bunların farklı histolojideki akciğer kanserleriyle, tümörün evresiyle, hastalığın prognozuyla ilişkisinin belirlenmesi gerekmektedir. Tümörden köken alan CK ile benign dokudan köken alan CK'nın DNA ve RNA düzeyinde aynı olup olmadığını ya da tümörden kaynaklanan CK'nın bir onkojen ürünü mü olduğunu anlamak için moleküler düzeyde biyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu veriler sayesinde çeşitli malignitelerin erken evrede belirlenebilmesi ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akpınar O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve etiyolojisi In: Haydaroğlu A, Esassolak M (eds). Akciğer kanserleri. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1996:3-27.
2. Dinçtürk C. Metastazlar ve tümör markerleri. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi;1988:110-142
3. Schwartz MK. Cancer markers. In: V.T.Devita, S Helmann (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JP Lippincott; 1993:531-542.
4. Carr DT, Holoye PY, Ki Hong W. Bronchogenic Carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: Saunders; 1994:1504-1572.
5. Burtis CA, Ashwood ER. Creatin kinase. In: N.W. Tietz (ed) Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: Saunders; 1994:797-809.
6. Anderson SC, Cockayne S. Clinical chemistry concepts and applications.1993:256-260
7. Tsung SH. CK isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. Clinical Chemistry 1976;22: 173-175.
8. Eng C, Skolnick AE, Come SE. Elevated creatine kinase and malignancy. Hospital Practice 1990;123-130.
9. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-1717.
10. Kargı A, Veral A. Patolojik tanı ve sorunları. In: Akkoçlu A, Öztürk C, -(eds). Akciğer Kanseri. Multidisipliner Yaklaşım. 1st edition. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 1999;(1):23-28.
11. Alexander LA. Changes in creatin kinase isoenzymes after myocardial infarction in a patient with prostatic carcinoma. Acta Med Scand.1983;213:289-290.
12. Stein BS, Dalal FR. Creatine kinase izoenzymes and prostatic carcinoma: metastatic disease or acute myocardial infarction? J Urol 1984;132:142-43.
13. Gibson GR, Schunur GA. Creatine kinase-MB elevation in a patient with adenocarcinoma of the lung. JAMA 1986;256:1035-1036.
14. Mcging PG, Kyne F, Johnston P.Elevation of true creatine kinase-MB in a patient with small cell lung cancer. JAMA 1988;259:844.
15. Annesley TM, Mckenna BJ. Ectopic creatine kinase production in metastatic cancer. Am J Clin Pathol 1983;78:255-259.
16. Goffman T, Cantrell J. Unexplained increase in serum creatine kinase isoenzyme MB activity in a lung cancer patient. Clin Chem 1981; 76: 2068-2069.
17. Joseph J, Cardesa A, Carreras J. Creatine kinase activity and isoenzymes in lung, colon and liver carcinomas. Briti Cancer 1997;76:600-605.
- 18- Gazdar AF, Zweig HM, Carney ND, Baylin SB, Minna JD. Levels of creatine kinase and it's BB isoenzyme in lung cancer specimens and cultures. Cancer Research 1981;41:2773-2777.
19. Usui A, Fujita K, Abe T, Matumoto S. Determination of creatine kinase isoenzymes in sera and tissues of patients with various lung carcinomas. Clin Chim Acta. 1987;164:47-53.
20. Coolen RB, Pragay DA, Nosanchuk JS, Belding R. Elevation of brain type creatine kinase in serum from patients with carcinoma. Cancer 1979;44: 1414-1418.
21. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar FA. Elevated serum creatine kinase-BB levels in patients with small cell lung cancer. Cancer Res. 1984;44:5399-5403.
22. Shatton JB, Morris HP, Weinhouse S. Creatine kinase activity and isoenzyme composition in normal tissues and neoplasms of rats and mice. Cancer Res 1979;39:492-95.
23. Lee BI, Bach PM, Horton JD, Hickey TM, Davis WA. Elevated CK-MB and CK-BB in serum and tumor homogenate of a patient with lung cancer. Clin Cardiol 1985;8:233-236.