

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PLAZMA MALONDİALDEHİT DÜZEYİ VE TOTAL SÜLFİDRİL İÇERİĞİ

Sibel ÖZKURT*
Süleyman DEMİR**
Mehmet H. KÖSEOĞLU**
Yaşar ENLİ**
Diler ASLAN**
Can SEVİNÇ***

ÖZET

Son yıllarda, serbest radikallerin neoplastik transformasyonların başlama ve gelişme mekanizmalarında etkili olduğunu öne sürülmektedir. Serbest radikal düzeyindeki artış ya da antioksidan sistemdeki zayıflamanın tümör oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle biz de lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) ile antioksidan savunma sisteminin göstergesi olarak plazma sülfhidril grubu içeriğini akciğer kanserli hastalarda ölçmeyi amaçladık. Yaş ortalaması 56.2±7.4 yıl olan 35 akciğer kanserli erkek hasta ve yaş ortalaması 44.4±8.8 yıl olan 26 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların plazma MDA düzeyleri ve total sülfhidril içeriği ölçüldü. Akciğer kanserli hastaların MDA düzeyi (2.48±0.74 nmol/ml) histolojik tip ve evrelerinden bağımsız olarak kontrol grubuna (1.04±0.48 nmol/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken (p=0.001), total sülfhidril içeriği için aynı sonuç elde edilmedi (sırasıyla, 18.6±2.8

* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. Anabilim Dalı

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

Sibel Özkurt, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 20100, Doktorlar cad. DENİZLİ

Tel: 0258-2118334

Fax: 0258-2410040

e-mail: pekcansibel @ usa.net.

Mmol/L, 18.4±3.2 mmol/L). Sonuç olarak akciğer kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunda belirgin bir yükselme olduğu, fakat antioksidan durumun değişmediği gözlemlendi. Oksidan antioksidan dengesi daha iyi anlamak amacıyla geniş kapsamlı ileri çalışmalara gerek olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, malondialdehit, sülfhidril içeriği

SUMMARY

PLASMA MALONDIALDEHYDE LEVEL AND TOTAL SULPHYDRYL CONTENT IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

In recent years, it is suggested that free radicals are blamed for the beginning and development of neoplastic transformations. It is thought that increase of free radical level or decline in antioxidant levels may cause to development of tumor. In this study, we aimed to measure the malondialdehyde (MDA), the end product of lipid peroxidation, and the compounds containing sulphhydryl group, an indicator of antioxidant status, in patients with lung cancer and their controls. Thirtyfive male patients with lung cancer, mean age 56.2±7.4 years, and 26 healthy persons, mean age 44.4±8.8 years, as a control group were included in the study. Plasma MDA levels and total sulphhydryl contents were measured. MDA levels in the group of patients (2.48±0.74 nmol/ml), independent from histological type and stage, were found significantly higher than those of the controls (1.04±0.48nmol/ml). There was no difference in the total sulphhydryl contents in both groups (18.6±2.8mmol/L and 18.4±3.2mmol/L, respectively). As a result, it was observed that there was a significant increase of lipid peroxydation but the antioxidant status did not change in patients with lung cancer. It was thought that the more further studies are required to better understand the oxidant - antioxidant balance.

Key words: Lung cancer, malondialdehyde, sulphhydryl content

GİRİŞ

Vücutta fizyolojik olarak oluşabilen ve eşleşmemiş bir elektron taşıyan serbest radikallerin, ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi değişik

hastalıkların etyopatogenezindeki rolü son yıllarda tıbbın giderek artan ilgi alanı olmuştur (1,2). İnvivo ve invitro olarak yapılan araştırmalarda serbest radikallerin neoplastik transformasyonun başlama ve gelişme mekanizmalarında etkili olduğu öne sürülmektedir (3-5). Serbest radikallere bağlı doku hasarında en önemli mekanizma, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonuncusu olan malondialdehit (MDA) düzeyindeki artış ile gösterilebilir (6).

Aerob hücrelerin tümü serbest radikallerin oluşumunu en az düzeye indirecek ya da oluştukları anda hızla parçalayacak korunma mekanizmalarına sahiptirler. Bu antioksidan korunma mekanizmaları içinde sülfhidril grubu içeren bileşikler de bulunmaktadır (1,7).

Serbest radikal düzeyindeki aşırı artış veya antioksidan sistemdeki zayıflama tümör oluşumuna neden olabildiğinden (8) akciğer kanserli hastalarda plazma MDA ve total sülfhidril düzeylerini ölçerek oksidan-antioksidan dengede bir bozukluk oluşup oluşmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde sitolojik ya da histolojik olarak akciğer kanseri tanısı alan ve yaş ortalaması 56.2±7.4 olan 35 erkek hasta ile yaş ortalaması 44.4±8.8 olan 26 sağlıklı erkek alındı. Hastaların ve kontrol gruplarının sabah 08.00-09.00 da açlık kanları alınarak serumları ayrıldı, -20°C'da saklandı ve tek grup halinde çalışıldı. MDA düzeyleri MDA'nın Tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucu kırmızı renkli bileşik oluşturması esasına dayanarak ve oluşan rengin 512 nm'de verdiği absorbanın ölçüm esasına dayanarak Ohkawa ve ark.'nın yöntemiyle saptandı (9). Total sülfhidril düzeyi sülfhidril gruplarının DTNB'nin (Dithionitrobenzen) reaksiyonuna dayanan bir yöntemle ölçüldü (10). Sonuçlar bilgisayar ortamında SPSS istatistik programı kullanılarak student-t testiyle değerlendirildi.

BULGULAR

Akciğer kanserli hastaların ve kontrol grubunun plazma MDA ve total sülfhidril düzeyleri tablo I. de gösterilmiştir.

Tablo I: Her iki grubun MDA ve total sülfhidril düzeyleri (ort.±SD)

Gurplar	MDA mmol/mL	Total sülfhidril mmol/L
Akc. Ca'lı hastalar (n:35)	2.48±0.74	18.6±2.8
Kontrol grubu (n:26)	1.04±0.48	18.4±3.2

Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında plazma MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunurken ($p=0.001$), total sülfhidril düzeyleri açısından fark tespit edilmedi.

Akciğer kanserli hastaların histolojik tiplerine göre MDA ve total sülfhidril düzeyleri tablo II. de gösterilmiştir.

Tablo II: Histolojik tipler ve MDA, total sülfhidril düzeyleri (ort.±SD)

Histolojik tip	MDA mmol/mL	Total sülfhidril mmol/L
Epidermoid Ca (n:10)	2.58±1.11	18.03±3.45
Küçük Hücreli Ca (n:16)	2.86±0.95	18.21±2.49
Diğer (n:9)	2.61±0.88	21.80±5.10

Histolojik tiplere göre MDA, total sülfhidril düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo III: Akciğer Ca'lı hastaların evrelerine göre MDA, total sülfhidril düzeyleri (ort.SD)

Histolojik tip	Evreler	MDA mmol/mL	Total sülfhidril mmol/L
Epidermoid Ca	III (n:6)	2.98±1.17	17.96±4.11
	IV (n:4)	1.96±0.75	18.13±2.74
Küçük Hücreli	III (n:10)	2.85±1.10	18.37±2.85
	IV (n:6)	3.11±0.47	18.03±2.26
Diğer	II (n:2)	3.07±1.71	18.60±2.97
	III (n:3)	2.53±0.55	25.40±6.51
	IV (n:4)	2.38±0.82	20.33±3.35

Akciğer kanserli hastalarda evrelere göre MDA, total sülfhidril düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Serbest radikallerin DNA'ya bağlandığı ve mutasyona sebep olarak kanseri başlatabildiği gösterilmiştir (11). Serbest radikal düzeyinin hücrenin antioksidan kapasitesini aştığı durumlarda membran lipidlerinde peroksidasyon meydana gelmektedir (3,6,12,13). Serbest radikallerin mutajenik kapasitesinin en reaktif radikal olan hidroksil radikaline bağlı olduğu düşünülmektedir. Hidroksil radikali DNA hasarı ya da lipid peroksidasyonu yoluyla membran hasarı yaparak, tümör oluşumuna neden olur (6,14).

Hücreyi serbest radikallerin toksik etkilerinden koruyan antioksidan enzim sistemi superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) başta olmak üzere glutatyon peroksidaz (GSH-PX), glutatyon redüktaz (GR) ve sülfhidril grubu içeren bileşiklerdir (7,15).

Alataş ve ark. bronş kanserli ve malign plevral mezotelyomalı hastalarda plazma lipid peroksid düzeylerini kontrol olgularına göre anlamlı düzeyde yüksek olarak bulmuşlardır (16). Diğer çalışmalar da akciğer kanserli hastaların MDA düzeylerini kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (17,18). Petruzzelli ve ark. 37 akciğer kanserli, 13 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, son bir aya kadar sigara içen hastalarda akciğer dokusunda MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (4).

Yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda MDA düzeylerini (2.48 ± 0.74 mmol/mL) kontrol grubuna (1.04 ± 0.48 mmol/L) göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0.001$).

Güner ve ark. 15 akciğer kanserli hastanın kanserli ve sağlam akciğer dokusunda antioksidan durumu belirlemek için SOD ve CAT düzeylerine bakmışlar, kanserli dokuda her iki parametreyi düşük olarak tespit etmişlerdir (19). İşlekel ve ark. da benzer sonucu elde etmişlerdir (20). Gupta ve ark. sigara dumanının ratlarda antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırmışlar, lipid peroksidasyonunda anlamlı artış gözlerlerken, antioksidan enzimlerde anlamlı değişiklik saptamamışlardır (21). Şahin ve ark. da akciğer kanserli hastalarda antioksidan SOD için anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir (18).

Çalışmamızda total sülfhidril düzeyini akciğer kanserli hastalar ve kontrol grubu için istatistiksel olarak farklı bulmadık. Bu sonuç yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumludur. Antioksidan sistemde belirgin bir azalma olmadan serbest radikal düzeyindeki artış kanser oluşumunda etken olabilir.

Çalışmamız; akciğer kanserli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda belirgin bir

yükselme olduğunu, oysa plazma total sülfhidril düzeyi olarak ölçülen antioksidan durumun önemli derecede değişmediğini göstermektedir. Değişmiş lipid peroksidasyonunun kanser sürecinde primer bir bozukluk mu yoksa neoplastik sürecin bir sonucu mu olduğunun ayrımının yapılması güçtür. Malignitelerde oksidan-antioksidan dengeyi açıklamak için geniş kapsamlı ileri çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Ames BN. Dietary carcinogenesis. Oxygen radicals and degenerative diseases. Science 1983; 221: 1256-1264.
2. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. Solunum Hastalıkları 1999;10 :207-211.
3. Dimitrescu C, Belgun M, Olinescu R et al. Effect of Vitamin C administration on the ratio between the pro- and antioxidative factors (abstract). Rom J endocrinol 1993; 31: 81-84.
4. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H. Pulmonary lipid in cigarette smokers and lung cancer pateinets. Chest 1990; 98: 930-935.
5. Zima T, Spicka I, Stipek S, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with multiple myeloma. Neoplasma 1996; 43: 69-73.
6. Cross CE, Haliwell B, Borish ET, Pryor WA, et al. Oxygen radicals and human disease (Davis Conference). Ann Int Med 1987; 107: 526-545.
7. Feeney L, Berman ER. Oxygen toxicity: Membran damage by free radicals. Invest Ophthal 1976; 15: 789-792.
8. Curitti PA. Oxy-radicals and cancer Lancet 1994; 344:862-864.
9. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipidperoxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction . Anal Biochem 1979; 95:351-358.
10. Joshi PG, Joshi K, Joshi NB. Effect of hematoporphyrin derivates and light on sulfhydryl groups in brain tumour cells. Indian J Exp Biol 1995; 33: 721-724.
11. Leanderson P. Cigarette smoke-induced DNA damage in cultured human lung cells. Annals New York Academy of Sciences.
12. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevantion of cancer. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5258-5265.
13. Guyton KZ, Kensler TW. Oxidative mechanisms in carcinogenesis. BR Med Bulletin 1993; 49:523 -544.
14. Church Df, Pryor Wa. Free-radical chemistry of

- cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-126.
15. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 583-599.
16. Alataş Ö, Metintaş M, Çolak Ö, ve ark. Bronş kanseri ve malign plevral mezotelyomada plazma lipid peroksid düzeyleri. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD), XXIII. Ulusal Kongresi, 11-14 Haziran 1995, İstanbul, TP-20.
17. Özkan Y, Torun M, Şimşek B. Serum malondialdehyde (MDA) levels in lung cancer. *International Congress on Free Radicals in Health and Disease Med Org (Abstracts)*. İstanbul 1995: P-182.
18. Şahin Ü, Tahan V, Akkaya A ve ark. Primer akciğer kanserlerinde lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999 ; 47: 31-35.
19. Güner G, İşlekel H, Oto Ö, Hazan E ve ark. Evaluation of some antioxidant enzymes in lung carcinoma tissue. *Cancer Letters* 1996; 103: 23239.
20. İşlekel H, Güner G, Oto Ö, Aydın C, ve ark. İnsan karsinoma dokularında süperoksid dismutaz ve katalaz düzeyleri. XIII. Ulusal Biokimya Kongresi, Şafak Matbaası, Antalya. 1996: 361.
21. Gupta MP, Khanduja KL, Sharma RR. Effect of cigarette smoke inhalation on anti-oxidant enzymes and lipid peroxidation in the rat. *Toxicology Letters* 1998; 41: 107-114.