



SERUM FOSFOHEKZOİZOMERAZ (PHI) ENZİM DÜZEYLERİNİN TAYİNİ İLE RADYOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alper ÖZKAN¹, Altay MARTI¹, Orhan KIZILKAYA¹, Alpaslan MAYADAĞLI¹

Bu çalışmanın amacı radyasyonun tümör hücresi üzerindeki etkisini tedavinin hemen başlangıcında ortaya koyabilecek bir yöntem geliştirebilmektedir. Radyoterapi kullanımından sonraki 24 saat içinde oluşan serum PHI değişiklikleri saptanmıştır. Çalışmada küratif radyoterapiye aday 20 hasta ile postoperatif radyoterapiye aday 4 hasta ve 40 sağlıklı insan değerlendirilmiştir. Serum PHI düzeyleri radyoterapiden önce ve radyoterapiyi takiben 2-6. saatler ile 15-20. saatler arasında ölçülmüştür. Sonuçta radyoterapi alan hastalardan 2-6. ve 15-20. Saatler arasında en az bir kez enzim piki saptananların hiç enzim piki yapmayanlara göre daha radyosensibl oldukları kararlaştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Serum fosfohekzoizomeraz , radyoterapi, etkinlik

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY BY THE MEASUREMENT OF THE LEVEL OF SERUM PHOSPHOHEXOISOMERASE (PHI)

The purpose of this study is to develop a method that reveals the effect of radiation damage on tumor cells at the beginning of the therapy. The changes of serum PHI is determined during 24 hours after using radiotherapy. Twenty and 4 patients who are candidates for curative radiotherapy and postoperative radiotherapy respectively and 40 healthy people are assessed. The level of serum PHI is measured before radiotherapy and after radiotherapy between 2-6 and 15-20 hours. It is concluded that the patients receiving radiotherapy whom are determined serum PHI enzyme peak at least once between 2-6 and 15-20 hours are more radiosensitive than the patients whom are not.

Keywords: Serum phosphohexoisomerase, radiotherapy, efficiency

Kanser hücreleri normal hücrelere oranla enerji sağlamak için daha fazla glukoz harcar. Hekzokinaz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucu oluşan glukoz 6-fosfat glikoliz, glukoneojenez, pentoz fosfat yolu, glikojeniz ve glikojenoliz gibi birçok metabolik yolun birleştiği noktada bulunur. Kanser hücrelerinde hekzokinaz enziminin glukozu karşı afinitesi normalden çok fazladır ve bu reaksiyon sonucu oluşan glukoz 6-fosfat malign tümörlerde sadece glikolizde kullanılmaktadır^{1,2}. Glikolizde glukoz 6-fosfatın fruktoz 6-fosfata dönüşmesini katalizleyen enzim fosfohekzoizomerazdır. Diğer glikolitik enzimler gibi PHI enzimi de neoplastik dokulardan kan dolaşımına sızmaktadır^{2,3,4}.

Yapılan çalışmalarda serum PHI enzim düzeyinin özellikle metastatik vakalarda daha çok arttığı bildirilmiştir. Serviks, karaciğer, meme kanserlerinde, mide-bağırsak sistemi ve baş-boyun tümörlerinde, myeloid lösemide serum PHI enzimi artar^{5,6}. Malign hücrelerin çeşitli nedenlerle (radyasyon, apoptosis, nekroz, sitotoksik ajanlar) hasarlanmaları sonucu PHI enzimi dolaşıma geçmekte ve serum düzeyi yükselmektedir⁷.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma malign tümörü bulunan 20'si küratif ve 4'ü postoperatif radyoterapi adayı toplam 24 hasta ile hiçbir hastalığı bulunmayan 40 sağlıklı insan üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan malign tümürlü 20 hastanın yaş dağılımı 23-75 yaş arasında olup, yaş ortalaması 51.35'dir. Kadın-erkek oranı 5/15'dir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara radyoterapi öncesi rutin biyokimyasal testler yapılmıştır. Hastaların evrelemlenmesinde primer tümörün yaygınlığı, bölgesel lenf nodlarının varlığı veya yokluğu ve uzak metastazların varlığı ve yokluğuna dayanan UICC'nin (Uluslararası Kanser Birliği) TNM evreleme sistemi kullanılmıştır. Hastaların evrelerine göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların evrelerine göre dağılımı

Hasta no	Primer tümör	Evre (TNM)
1	Dudak	T4N3M0
2	Hypofarenks	T4N0M0
3	Nazofarenks	T3N2M0
4	Serviks	T4N1M0
5	Akciğer	T4N1M0
6	Akciğer	T3N2M0
7	Serviks	T2N0M0
8	Serviks	T2N0M0
9	Akciğer	T2N2M0
10	Larenks	T4N0M0
11	Akciğer	T4N2M0
12	Akciğer	T4N0M0
13	Akciğer	T3N2M0
14	Nazofarenks	T2N3M0
15	Akciğer	T4N2M0
16	Akciğer	T3N2M1
17	Tükrük bezi	T4N0M0
18	Mesane	T3N1M0
19	Larenks	T4N2M0
20	Larenks	T3N1M0

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği



Primer tümör bölgelerinin seçimi açısından herhangi bir sınırlamaya gidilmemiş olup hastaların primer bölgelerine göre dağılımı şöyledir:

1. Baş-boyun tümörleri %40,
2. Akciğer tümörü %40,
3. Genitoüriner tümörler %20.

Hastaların histopatolojik tanıları kesin olup dağılımı şöyledir:

1. Yassı epitel hücreli tümörler %85,
2. Adenokarsinom %10,
3. Transisyonel hücreli tümörler %5.

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan postoperatif radyoterapi adayı 4 malign tümörlü hastanın 3'ü larinks epidermoid kanseri (T₂N₁M₀, T₃N₁M₀ ve T₃N₁M₀) 1'i ise rektum adeno kanseridir (T₃N₀M₀). Çalışmaya alınan hastaların daha önce herhangi bir antineoplastik tedavi almamış olmalarına dikkat edilmiştir.

Hastalar radyoterapiye alınmadan 24 saat önce hospitalize edilmişler ve bu zaman dilimi içerisinde herhangi bir ilaç almamaları sağlanmıştır. Bu süre içinde herhangi bir diyet uygulanmamış olup, intravenöz ve intramüsküler uygulamalardan kaçınılmıştır. Radyasyon uygulanmadan önce ve radyasyon uygulamasını takip eden 2-6. saatler ve 15-20. saatler arasında her saat başı olmak üzere, her hastadan toplam 12 kez kan örneği alınmıştır. Alınan kanlar 2 saat süreyle oda ısısında bekletildikten sonra 5000 devir/dakikada 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Ayrılan hasta serumları ortalama 48 saat süreyle +4°C de saklanmıştır. Serum PHI enzim değerleri otoanalizatörde fotometrik yöntemle belirlenmiştir. Enzim pik değeri olarak en az iki değer arasında yer alan ve pik değer yapan zamanlar dışındaki PHI enzim düzeyi ortalamasından en az %40 daha yüksek değer taşıyan değerler kabul edilmiştir.

Hastaların radyoterapisinde Co⁶⁰ teleterapi cihazı kullanılmış olup her hastaya ortalama 200 cGy/gün doz uygulanmıştır. Hastaların radyoterapiye olan cevapları radyoterapinin tamamlanmasından ortalama bir ay sonra incelenmiştir. Radyolojik olarak tümör volümünde %50'nin üzerinde azalma, ayrıca klinik olarak mevcut lenfadenopatilerin regrasyonu pozitif cevap olarak değerlendirilmiştir. Bulunan nitel değerlerin çözümlenmesinde "Fisher kesin olasılık testi" uygulanmıştır. Bu testte bulunan (p) değeri 0.05'den küçük ise iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur.

BULGULAR

Fosfohekzoizomeraz enzim düzeyinin ölçümünde kullanılan PHI substratı için üretici firmanın vermiş olduğu normal değerler 30°C sabit ısı değerinde 12-60 U/L'dir. Toplam 40 sağlıklı insanda ölçülen PHI enzim değerleri 21.46-42.41 U/L arasında tespit edilmiştir (Tablo II).

Bu ölçümlerin hiçbirinde patolojik değerlere rastlanılmamıştır. Bulunan ortalama değer 28.47 U/L'dir.

Tablo II. Sağlıklı insan serumunda PHI enzim düzeyleri

Hasta no	PHI düzeyi(U/L)	Hasta no	PHI düzeyi(U/L)
1	21.26	21	33.42
2	27.50	22	42.41
3	22.06	23	26.03
4	22.36	24	21.00
5	23.72	25	38.42
6	29.92	26	24.25
7	22.36	27	32.30
8	36.72	28	28.00
9	31.13	29	19.75
10	37.32	30	20.28
11	28.94	31	31.84
12	19.25	32	30.04
13	24.84	33	29.12
14	32.36	34	34.25
15	39.03	35	28.68
16	29.02	36	26.25
17	30.00	37	28.71
18	21.74	38	31.67
19	24.24	39	38.00
20	28.36	40	22.07

Çalışmaya alınan 20 malign tümörlü hastada tespit edilen serum PHI enzim düzeyleri Tablo III'de gösterilmiştir. Ortalama değer 50.61 U/L bulunmuştur.

Tablo III. Malign tümörlü hastalarda serum PHI düzeyleri

Hasta no	Primer tümör	Serum PHI düzeyi(U/L)	TNM
1	Dudak	54.10	T4N3M0
2	Hypofarenks	51.53	T4N0M0
3	Nazofarenks	52.74	T3N2M0
4	Serviks	30.97	T4N1M0
5	Akciğer	32.30	T4N1M0
6	Akciğer	28.41	T3N2M0
7	Serviks	40.50	T2N0M0
8	Serviks	51.07	T2N0M0
9	Akciğer	55.84	T2N2M0
10	Larenks	28.10	T4N0M0
11	Akciğer	42.01	T4N2M0
12	Akciğer	74.34	T4N0M0
13	Akciğer	69.23	T3N2M0
14	Nazofarenks	56.81	T2N3M0
15	Akciğer	75.80	T4N2M0
16	Akciğer	113.8	T3N2M1
17	Tükrükbezi	44.73	T4N0M0
18	Mesane	48.81	T3N1M0
19	Larenks	24.33	T4N2M0
20	Larenks	36.72	T3N1M0



Serum PHI enzim düzeyi 20 hastanın yalnızca 4'ünde (%20) yüksek bulunmuştur. Dört hasta da akciğer kanseri olup, çalışmaya alınan toplam akciğer kanseri vakası göz önüne alındığında, yüksek enzim düzeyi oranı %50 olarak tespit edilmiştir. Yüksek PHI enzim düzeyi belirlenen 4 hastada, rutin biokimyasal testler ve radyolojik incelemeler tekrar edilmiş ve enzim düzeyi 113.8 U/L ile tüm çalışmadaki en yüksek başlangıç enzim değerine sahip hastada plevral effüzyon tespit edilmiştir. Plevral sıvısının histopatolojik incelemesinde, malign tümör hücrelerine rastlanmıştır ve bu hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Enzim düzeyi 69.23 U/L bulunan diğer bir hastada ise tekrarlanan GGT, ALP, SGOT, SGPT değerleri yüksek bulunmuş, ancak karaciğer ultrasonografisi ve sintigrafide metastaz belirlenmemiştir. Vakaların, histopatolojileri ve TNM evreleri ile serum PHI enzim düzeyleri arasında herhangi anlamlı bir bağlantı tespit edilememiştir.

Post-operatif radyoterapi uygulanan dört hastada da serum PHI enzim düzeyleri normal bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV. Postoperatif ışınlanan hastalarda serum PHI düzeyleri

Hasta no	Serum PHI düzeyleri(U/L)											
	0.sa	2.sa	3.sa	4.sa	5.sa	6.sa	15.sa	16.sa	17.sa	18.sa	19.sa	20.sa
1	28.15	32.04	30.16	26.01	28.40	33.64	31.16	29.74	31.16	34.48	30.42	31.16
2	34.36	32.65	29.74	31.17	38.65	39.24	39.20	30.65	31.00	34.84	34.65	33.42
3	32.31	39.61	28.00	31.84	34.84	36.65	33.23	30.81	30.70	30.60	28.24	28.04
4	42.65	40.84	39.56	38.04	44.74	48.81	44.64	44.07	40.81	40.65	40.00	47.60

Tablo V. TNM stage ve PHI enzim pikleri arasındaki bağlantı

Hasta no	S 0	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 15	S 16	S 17	S 18	S 19	S 20	TNM
1	54.10	73.28	50.17	53.49	39.89	71.76	48.09	40.19	77.97	53.18	67.24	86.16	T4N3M0
2	51.53	45.94	118.00	42.16	42.46	69.20	49.41	42.80	43.22	52.13	50.92	84.00	T4N0M0
3	52.74	51.22	53.18	51.87	50.01	49.27	44.58	47.74	54.10	46.80	47.14	47.70	T3N2M0
4	30.97	29.46	41.10	25.84	26.60	28.86	30.52	27.95	26.29	42.76	34.30	29.62	T4N1M0
5	32.30	24.32	27.80	42.40	29.46	27.80	57.11	35.44	30.29	44.73	31.33	39.75	T4N1M0
6	28.41	26.29	42.16	28.71	34.48	45.18	23.87	22.36	31.96	25.84	18.58	22.51	T3N2M0
7	40.50	43.22	38.98	37.02	33.70	33.08	44.42	36.86	36.72	38.53	34.45	35.51	T2N0M0
8	51.07	48.00	43.37	42.76	49.26	38.22	36.11	37.62	31.14	45.63	43.66	42.91	T2N1M0
9	55.84	50.03	51.22	58.36	48.20	105.90	51.07	49.56	53.79	47.59	45.70	56.66	T2N2M0
10	28.10	30.82	51.07	25.08	25.08	25.08	41.55	29.01	22.36	44.12	30.37	31.28	T4N0M0
11	42.01	42.64	61.67	43.22	52.73	70.41	48.24	45.18	99.44	43.82	60.59	38.38	T4N2M0
12	74.34	71.92	68.31	59.08	60.29	71.62	38.38	62.25	69.20	113.00	44.72	121.00	T4N0M0
13	69.23	54.85	59.65	69.96	70.84	114.60	127.00	106.80	60.59	92.32	80.24	110.16	T3N2M0
14	56.81	44.73	108.80	125.30	72.68	76.15	58.54	64.52	55.04	60.44	79.41	72.83	T2N3M0
15	75.80	76.00	63.00	163.50	62.40	57.57	60.60	62.86	64.82	63.91	70.11	81.60	T4N2M0
16	113.80	107.40	108.60	109.70	104.80	112.70	130.40	104.60	122.70	116.80	121.20	114.10	T3N2M1
17	44.73	34.00	45.48	45.48	41.40	40.80	53.03	45.94	34.30	40.50	35.51	38.53	T4N0M0
18	46.81	41.40	60.24	62.84	88.88	81.76	53.49	73.28	64.22	50.40	50.31	60.74	T3N1M0
19	24.33	20.25	35.04	33.39	26.84	28.04	23.59	35.20	41.25	32.49	56.24	22.85	T4N2M0
20	36.72	33.09	35.21	39.72	49.26	124.80	39.58	34.75	98.48	41.10	41.40	48.20	T3N1M0

Serum PHI enzim düzeylerinin radyasyon uygulamasını takiben 24 saat içinde her saat başı göstermiş olduğu değişiklikler değerlendirmeye alındığında 19 hastanın 14'ü ilk 6 saat içinde en az bir kez pik değer göstermişlerdir. 15-20. saatler arasında ise 13 hasta serumunda PHI enzimi pik değerlere ulaşmıştır. 2-6. saatler ve 15-20. saatler arasında en az bir kez enzim pik değeri gösteren hasta sayısı 15'dir. Sadece 4 hastada enzim pik düzeyi herhangi bir saatte tespit edilememiştir. Elde edilen bu serum fosfohekzoizomeraz enzim pik düzeylerinin tümörün T ve N evreleri ile olan bağlantıları Tablo V'de gösterilmiştir.

Serum PHI enzim değerlerinin vakaların T-evrelerine göre değerlendirilmesinde, hastalar T1-T2 ve T3-T4 olmak üzere iki gruba ayrılarak, enzim düzeylerinin bu iki grup arasındaki bağlantısı araştırılmıştır. Hastaların 4'ü T2, 4'ü T3 ve 11'i T4 evresinde vakalar olup, her iki grup arasında:



- 2-6. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.23$).
- 15-20. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.1$).
- 2-6. saatler veya 15-20. saatler açısından karşılaştırıldıklarında, fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.027$).

İkinci olarak serum PHI enzim düzeyleri, hastaların bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığına göre değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. Hastaların 5'inde lenf nodu metastazı bulunmazken (N-), 14'ünde lenf nodu metastazı (N+) bulunmuştur. Bu iki grubun serum PHI enzim düzeyleri açısından irdelenmesinde:

- 2-6. saatler arasında gösterdikleri serum pik değerleri açısından fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.006$).
- 15-20. saatler arasında gösterdikleri serum pik değerleri açısından ise fark anlamsız bulunmuştur ($p=0.13$).
- 2-6. saatler ve 15-20. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.036$).

Üçüncü olarak, serum PHI enzim düzeylerinin, çalışmaya alınan tümörlerin radyasyona karşı gösterdikleri duyarlılık açısından, radyoterapi ile olan bağıntısı araştırılmıştır. Radyoterapiye cevap değerlendirilirken, tedavi bitiminden ortalama bir ay sonraki klinik bulgular ve radyolojik incelemeler başlangıç verileriyle karşılaştırılmış ve %50'nin üzerindeki iyileşme pozitif cevap olarak değerlendirilmiştir. Bu iki grubun serum PHI enzim düzeyleri açısından karşılaştırılmasında:

- 2-6. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- 15-20. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$).
- 2-6. saatler veya 15-20. saatler arasında gösterdikleri serum enzim pik değerleri açısından da fark anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0.03$).

TARTIŞMA

Glikolitik yolda glukoz 6-fosfatın fruktoz 6-fosfata dönüşümü sırasında otuzuncu dakikada meydana gelen fosfohekzoizomeraz (PHI) enzimi intrasellüler bir enzim olup¹ normal insan serumunda ölçülebilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız yöntem ve substrat için serum PHI enzim düzeyi 12-60 U/L olarak bildirilmiştir. Toplam 40 sağlıklı insan üzerinde ölçtüğümüz değerler de buna uygunluk göstermektedir.

Malın tümörlü 20 hastanın 15'inde (%75) radyasyon uygulamasını takip eden 24 saat içerisinde saat başı ölçülen serum PHI değerleri, başlangıç değerlerine oranla en az bir kez %40'ın üzerinde artış göstermişlerdir. Radyasyon uygulamasını takiben serum PHI düzeyinde gözlenen bu değişikliklerin olası iki nedeni olabileceği düşünülmüştür.

1. Radyasyonun neden olduğu hücre hasarı sonucu intrasellüler enzimler serbest kalmakta ve buradan kan dolaşımına geçerek serum PHI enzim düzeyinin artışına neden olmaktadır^{8,9}.

2. PHI'nin özellikle eritrositlerde ve kas hücrelerinde yüksek oranda olduğu bilinmektedir. Radyasyon eritroblastlarda uygulamayı takip eden ilk 24 saat içinde hasara neden olmaktadır. Olgun eritrositlerde ise radyasyonun akut bir hasarı söz konusu değildir¹⁰. Serum PHI enziminin kaynağı parçalanmış eritroblastlar veya kas hücrelerindeki olası bir hasar olabilir.

Ancak çalışmada kontrol grubu olarak postoperatif ışınlanan 4 hastanın serum PHI enzim düzeylerinde 24 saat içinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kanserli hücrelerin normal dokulara oranla radyasyona karşı daha duyarlı olduğu bilindiğinden^{8,9,10,11}, radyasyon uygulanan hastalarda serum PHI enzim kaynağının öncelikle radyasyon tarafından hasara uğratılan tümör hücreleri olduğu düşünülmektedir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre serum enzimlerinin kaynağının doku hasarı sonucu intrasellüler enzimlerin serbest kalarak dolaşıma karışmasının bir sonucu olduğu öne sürülebilir.

Çalışmamızda PHI enzim düzeyi ölçülen toplam 20 malın tümörlü hastanın yalnızca 4'ünde (%25) PHI enzim düzeyi yüksek bulunmuştur. Dört hasta da akciğer kanserli olup, çalışmadaki akciğer kanserli hasta sayısına ($n=8$) oranlandığında, akciğer kanserli hastalarda PHI düzeyi yüksek (%50) olarak tespit edilmiştir. Daha sonra bu dört vakanın birinde uzak metastaz saptanmıştır. Papila ve arkadaşlarının 25 metastatik akciğer kanserli hasta üzerinde yaptıkları incelemede 23 vakada (%92) PHI düzeyi normalin üzerinde yüksek bulunmuştur⁹.

Serum PHI düzeyinin yüksekliği tanısal amaçla kullanılsa da prognostik açıdan önem taşımaktadır. Santabarbara ve ark. 300 akciğer kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, serum PHI düzeylerini metastatik hastalarda daha yüksek bulmuşlar ve normal PHI düzeyine sahip hastaların daha uzun süre hayatta kaldıklarını saptamışlardır¹². Çalışmamızda yer alan 8 akciğer kanserli hastanın 4'ü ilk altı ay içinde kaybedilmiş olup, bunlardan 3'ünün PHI enzim düzeyi normalden yüksekti.

Çalışmada metastaz tespit edilen bir hasta dışında değerlendirmeye alınan 19 hastanın 14'ünde (%73) ilk ışınlamayı takiben 2-6. saatler arasında PHI'nin pik yaptığı gözlenmiştir. 200 cGy'lik radyasyon dozu ile radyasyona aşırı duyarlı tümör hücrelerinde muhtemelen hücre membranının parçalanmasının veya hücre membran geçirgenliğinin bozulmasının ve sınırlanmış DNA tamir mekanizmalarının sonucunda hücre içi bir enzim olan PHI seruma sızmaktadır¹¹. Hücre membranındaki değişiklikler sıklıkla geçicidirler, zarara uğramış membran fonksiyonları genellikle 6-8 saat içinde normale dönerler. Onarım kapasitesi zarara uğramış hücrelerde ışınlamayı takiben



2-6. saatlerde belirginleşen membran hasarları kalıcı olabilirler, ancak bu sızma genellikle sürekli olmayıp azınlıktadır^{9,10,13}.

Aşağı yukarı ilk enzim pikini takiben 10-12 saat sonra yeni enzim pikleri ortaya çıkabilir. Bu çalışmada da 15-20. saatler arasında 13 vakada (%68) yeni enzim pikleri gözlenmiştir. Vakaların bir çoğunda ışınlamayı takiben 2-6. saatler veya 15-20. saatler içinde birden fazla enzim piki tespit edilmiştir. Bu, hücre membranındaki veya hücre DNA'sındaki onarılamayan bir hasar sonucu hücre ölümünün kanıtı olduğu gibi, aynı zamanda aynı tümör dokusu içinde radyasyona karşı değişik oranda duyarlılık gösteren hücreler olduğunu da gösterir.

Tümörün lokal yayılımı ile enzim pikleri arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Ancak PHI enziminin T₃ ve T₄ tümörlerde, T₁ ve T₂ tümörlerden farklı olarak ışınlamayı takiben en az bir kez pik yaptığı gözlenmiştir. Below ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tümör volümünün enzim piki ile olan bağlantısı kesin olarak gösterilmiştir¹⁴.

Bölgesel lenf nodu metastazı bulunan hastalarda da, lenf nodu bulunmayan hastalara kıyasla en az bir kez enzim piki tespit edilmiştir. Lokal ya da bölgesel olarak ilerlemiş tümörlerin, sınırlı tümörlere oranla daha çok enzim piki yaptıkları gözlenmiştir.

Enzim piklerinin tümörlerin radyoterapiye gösterdikleri duyarlılıkla bağlantısı incelendiğinde ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İlk 6 saat içinde tespit edilen enzim piklerinin radyoterapiye duyarlılık ile herhangi bir bağlantısı belirlenememiştir. Bu da, membran ve DNA onarım mekanizmalarının radyasyon hasarını takip eden 6-8. saatlerde devreye girdiği düşünüldüğünde anlamlılık kazanmaktadır. 15-20. saatler arasında gözlemlenen enzim pikleri ile olan bağlantı araştırıldığında sonuç ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Bu da tamir mekanizmaları ileri derecede hasara uğramış veya daha aktif, hızlı büyüyen tümörlerin daha çok zarar gördüklerini ve radyoterapiye daha duyarlı olduklarını göstermektedir.

Hiç enzim pik değeri tespit edilmeyen 4 hastanın 3'ü radyoterapiye hiç cevap vermemişler ve tümör volümlerinde radyoterapi bitiminden 2 ay sonra dahi herhangi bir azalma tespit edilmemiştir. Buradan hareketle, 15-20. saatler arasında PHI enzim piki gösteren tümörlerin daha radyoduyarlı oldukları ve radyoterapiye daha iyi cevap

verecekleri, hiç PHI enzim pikine sahip olmayan tümörlerin ise daha radyorezistans oldukları ve radyoterapiye daha kötü cevap verebilecekleri sonucuna varılabilir.

Kanserli hücrelerin radyasyona karşı gösterdikleri duyarlılığı tedavinin hemen başlangıcında ortaya koymak için yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçların gösterdiği üzere, radyoterapiyi takiben fosfohekzoizomeraz enzim düzeyinin gün içinde gösterdiği dalgalanmalar tümör hücrelerinin radyoduyarlılıklarıyla bağlantılıdır.

Bu bağlantının tedavinin başlangıcında ortaya konması kanserli hastanın tedavisinde izlenecek yolun seçilmesinde büyük öneme sahiptir. Radyoterapiye duyarlı tümörlerde tedaviye devam edilirken, radyoterapiye dirençli tümörlerde tedaviye birtakım yeni yöntemlerin eklenmesi ve tedavisinin daha etkin olması sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Robert KM, Peter AM. Harper'in Biokimyası. Barış Kitabevi, 1993: 205-214.
2. Shapot VS. Biochemical Aspects of Tumor Growth. Mir. Publ. Moskova, 1980.
3. Baumann M, Jezussek D. Variants of PHI, Cancer Res 1988; 48: 2998-3001.
4. Calesresi, Schein. Medical Oncology (2. Ed). Mac Graw Hill, 1993.
5. Baumann M. The diagnostic validity of the serum tumor marker PHI in patients with gastrointestinal kidney and breast cancer. Cancer Invest 1990; 8: 351-356.
6. Hennipman A. Glycolitic enzyme activities in breast cancer metastases. Tumor Biol 1988; 9: 241-248.
7. Bodansky O. Serum phosphohexoisomerase in cancer II. As an index of tumor growth. Cancer 1954; 7: 1201.
8. Gordon SG. The Radiobiology of tumors. In: Basic clinical radiobiology. Edward Arnold Publ, London, 1993: 108-120.
9. Papila Ç. PHI enziminin akciğer tümörlerinde prognostik değeri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1990; 2: 63-66.
10. Rode I, Horwarth M. Changes of blood component in vitro and in vivo irradiation in cancer therapy. Strahlentherapie 1978; 154: 559-563.
11. Steel G.G. Basic Clinical Radiobiology. Edward Arnold Publ 1993: 1-3.
12. Santabarbara P. PHI and CEA in the sera of patients with primary lung cancer. Int J Biol Markers 1988; 3: 131-142.
13. Witters RH. Biologic Basic of Radiation Therapy. In: Principles and Practice Of Rad. Onc. JB Lipp Comp, 1992: 64-67.
14. Below M. Nachweis fruher Tumorreaktionen durch Aktivitätsbestimmung der PHI in Serum der bestrahlter patienten. Tumor Diagnostic und Therapie 1991; 3: 117-123.