

# Metastazı ve lenfadenopatisi olan ve olmayan kanserli hastalarda fosfoheksoz izomeraz ve aldolaz serum düzeylerinin önemi

## *The importance of serum levels of phosphoheksose izomerase and aldolase in cancer patients with and without lymphadenopathies*

Nezaket EREN, Şebnem CİĞERLİ, Nihal YÜCEL, Fatma TURGAY

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı*

### ÖZET

Biz bu çalışmada, glikolitik yolda yer alan fosfoheksoz izomeraz (PHI) ve aldolaz'ın (ALD) serum düzeylerini histopatolojik olarak malign tümör varlığı saptanan hastalarda araştırıp, uzak metastazı ve/veya lenfadenopatisi olan ve olmayan hastaların serumlarında söz konusu enzimlerin düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmanın amacı her iki enzimin tümör metastaz ilişkisini ortaya koymak ve böylece kanser hastalarının tedavisinde ve takibinde tümör markırları olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmaktır.

Çalışmaya İstanbul, Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde takip ve tedavileri sürdürülmekte olan histopatolojik olarak tanıları konulmuş kanserli 100 hasta ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir.

Kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin serumlarında elde edilen PHI düzeyleri 10-59 U/L (ortalama 31.9 U/L), ALD düzeyleri 1.2-6.8 U/L (ortalama 3.81 U/L) olarak bulundular. Malign kanserli hastalarda elde edilen değerler ise PHI için 18-492 U/L (ortalama 82.14 U/L), ALD için 1.4-61.3 U/L (ortalama 6.87 U/L) idi. Tümör türüne göre bir ayırım yapılmadığında, PHI hastaların %59'unda ALD %23'ünde üst sınır değerlerin üzerinde bulundu. Tümör türüne göre bir ayırım yapıldığında PHI için yüksek bulunma oranları şöyleydi: Akciğer %85.1, sarkoma %83.3, meme %60, gastrointestinal sistem %40, genitouriner sistem %33.3 ve lenfoma %33.3. Aynı tümör türlerinde ALD'nin yükseklik oranları ise sırasıyla: %40, %33.3, %16, %13.3, %11.1 ve %33 olarak bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında PHI (P: 0.000) ve ALD (P: 0.002) düzeyleri bakımından oldukça anlamlı bir fark bulundu. Metastazı olan ve olmayan hastalar kendi aralarında kıyaslandıklarında, ALD değerlerinin (P:0.042) PHI değerlerine (P:0.128>0.05) göre daha anlamlı oldukları sonucuna varıldı. Lenfadenopatisi olan ve olmayan hastalar arasında, ne PHI (P:0.154>0.05) ne de ALD (P:0.176>0.05) bakımından anlamlı bir bağlantı elde edilebildi. Sonuç olarak, her iki parametrenin kanserli hastalarda yükselmiş olduğunu, Aldolaz değerlerinin metastazı tespit etmede daha anlamlı olduğunu izledik. Her iki parametrenin de otomasyona kolay uygulanması ve ucuz oluşunuda avantaj olarak değerlendirdik.

Anahtar Kelimeler: Fosfoheksoz izomeraz, Aldolaz, Kanser

### SUMMARY

In this study, we studied serum levels of two glycolithic enzymes, phosphoheksose izomerase and aldolase in histopathologically confirmed malign tumor patients, and we compared these levels between patients with and/or without metastasis and lymphadenopathy. The aim of the study is to determine the relationship between these enzymes and tumor metastasis and to assess whether they can be used as a tumor marker in the therapy and follow-up. Histopathologically confirmed 100 cancer patients under therapy and followed-up by the Department of Radiation Oncology of Şişli Etfal Education and Research Hospital and a control group of 50 healthy individual are included in the study. In healthy control group, serum PHI enzyme levels were determined as 10-59 U/L (average 31.9 U/L), ALD levels as 1.2-6.8 U/L (average 3.81 U/L). Values obtained in patients with malign cancer were 18-492 U/L (average 82.14 U/L) for PHI and 1.4-61.3 U/L (average 6.87 U/L) for ALD.

If any classification according to tumor type was not done, PHI in 59 % of patients and ALD in 23 % of patients were above the upper limits. When such a classification was done according to tumor type, the rates of increased levels were: Lung 85.1 %, sarcoma 83.3 %, breast 60 %, gastrointestinal tract 40 %, genitourinary system 33.3 % and lymphoma 33.3 %. The rates of increased ALD levels in same tumor types were found as 40 %, 33.3 %, 16 %, 13.3 %, 11.1 % and 33 % respectively.

A significant difference was obtained between patient group and control group for PHI (P:0.000) and ALD (P:0.002) levels. Levels of PHI (P:0.000) and ALD (P:0.001) were markedly higher in patients with metastasis than in control group. When patients with metastasis and without metastasis were compared it was observed that ALD levels (P: 0.042) showed a marked difference compared to PHI levels (P:0.128>0.05).

Any significant difference was not obtained between patients with and without lymphadenopathy, either for PHI (P:0.154>0.05) or for ALD (P:0.176>0.05).

In conclusion, we observed that both parameters were elevated in cancer patients, aldolase levels being more significant in determining metastasis. We suggest that these parameters have the advantage of being unexpensive and easily automated.

### GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör dokusunu normal dokulardan ayırt etmek veya bir tümörün varlığını saptamak amacıyla kullanılan "tümör belirteçleri", en fazla hastalık durumunun gelişimini değerlendir-

### Yazışma Adresi:

Nezaket Eren  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı

dirmede ve daha sonraki tedavi modellerinin uygulanmasını izlemeye yararlıdır (1). Uygulama tekniklerinin kolay olması, ekonomik olmaları, sensitivite ve spesifitelerinin oldukça yüksek olması nedeniyle, bazı serum enzimlerinin de bu amaçlarla kullanılmaları yararlı olmaktadır. Çeşitli bulgular ve bu bulgulara dayanılarak yapılan değerlendirmeler, kanserli hastalarda serumda glikolitik yol enzimlerinin üç olası kaynağını işaret etmektedir:

1- Tümör dokusunun glikolitik aktivitesi

2- Yayılan veya metastaz yapan kanser tarafından yakındaki temas halinde bulunan normal dokunun yıkımı ya da hasarlanması. Bu şekilde yüksek konsantrasyonlarda glikolitik enzim (özellikle PHI) içeren dokuların yıkımı veya tahribata uğraması büyük miktarlarda enzim salınması ile sonuçlanır.

3- Gelişmekte olan tümörün normal dokunun bütünlüğü üzerine olan olası sistemik etkisi. Bu etki, normal eritrositlerin kanserli hastalarda çok daha kolay etkilenip tahrip olabilmelerinde görülen etki şekline benzemektedir (2).

Bunlara ilave olarak, radyoterapi veya kemoterapi sonrasında kanserli hücrelerin tahrip edilmesine bağlı olarak bu hücre içi enzimlerinin büyük miktarlarda açığa çıkmaları sonucunda serum değerlerinde geçici pikler halinde yükselmeler olduğu da belirtilmelidir. Bu özellikten tedaviye cevabın başarısının değerlendirilmesinde ve prognoz tahmin edilmesinde yararlanılmaktadır.

Biz bu çalışmada, glikolitik yolda yer alan FOSFOHEKSOZ İZOMERAZ (PHI) ve ALDOLAZ'ın (ALD) serum düzeylerini histopatolojik olarak malign tümör varlığı saptanan hastalarda araştırıp, uzak metastazı ve/veya lenfadenopatisi olan ve olmayan hastaların serumlarında sözkonusu enzimlerin saptanan düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmanın temel amacı; her iki enzimin tümör metastaz ilişkisini ortaya koymak ve böylece kanser hastalığının tedavisinde ve takibinde tümör markırları olarak kullanılıp kullanılmayacaklarını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran ve histopatolojik olarak tanı konulmuş olan 100 kanser hastası üzerinde gerçekleştirilmiştir. Klinik olarak herhangi bir hastalığı ya da yakınması olmayan sağlıklı 50 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki deneklerin yaş dağılımları 16 ile 71 yıl arasında olup, ortalaması 42,6 yıldır. Erkek oranı % 46, kadın oranı ise % 54'tür.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın yaş dağılımları 12 ila 79 yıla arasında olup, ortalaması 50 yıldır. Erkek oranı % 51, kadın oranı ise % 49'dur. Kanserlerin türlerine göre dağılım oranları şöyledir: Akciğer % 27, meme % 25, gastrointestinal sistem %15, genitoüriner sistem % 9, nazofarenks-larenks % 6, sarkoma % 6, lenfoma % 3, diğerleri (anorektal, beyin, periton, melanom, paratis, maksiler sinüs, koriokarsinoma) % 9. Hastaların hepsinde kanser tanısı histopatolojik olarak kesinleştirilmiştir. Metastaz ve lenfadenopati varlığı, rutin radyolojik incelemelerin yanı sıra yine rutin olarak uygulanmış olan bilgisayarlı tomografik incelemelere dayandırılmıştır. Gerekli görülen durumlarda MRI ve total vücut kemik sintigrafisine de başvurulmuştur. Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde hastaların tamamına cerrahi operasyon, kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinden biri, ikisi ya da üçü birlikte uygulanarak başlatılmış olan tedaviler çalışma sırasında da sürdürülmektedir.

Fosfoheksoz izomeraz (PHI) kinetik-enzimatik (Sigma Diagnostik) yöntemle bakıldı. Çalışmamızda uyguladığımız 30 °C'deki çalışma ortamı için normal değerler 12-60 U/L'dir

Aldolaz (ALD) tainleri ise, enzimatik-kinetik (Roche Diagnostik) yöntemine uygun olarak yapıldı. Bu yöntemle normal kişilerde ALD için beklenen değerler 1.2 ila 7.6 U/L arasındadır.

İstatistik değerlendirmede "Levene testi" (Levene's Test for Equality of Variances) uygulandı. Bu test sonuçlarına göre elde edilen "P" değerinin 0.05'den küçük olduğu durumlarda

**Tablo 1:** Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait PHI ve ALD Düzeylerinin Ortalama, SD (Standart Sapma) ve Minimum-Maksimum Değerler

	Kontrol Grubu			Hasta Grubu			Normal Değerler
	Ortalama	SD	Min-Mak	Ortalama	SD	Min-Mak	
PHI (U/L)	31.9	9.73	10-59	82.14	62.13	18-492	12-60
ALD (U/L)	3.81	1.21	1.2-6.8	6.878	7.821	1.4-61.3	1.2-7.6

**Tablo 2:** Yüksek PHI ve ALD Düzeylerine Sahip Hastaların Tümör Türüne Göre Dağılım Oranları

TÜMÖR		PH $\geq$ 60 U /L		ALD $\geq$ 7,6 U /L	
TÜRÜ	Sayı	Sayı	%	Sayı	%
Akciğer	27	23	85,1	11	40,7
Meme	25	15	60	4	16
Gastrointestinal	15	6	40	2	13,3
Genitoüriner	9	3	33,3	1	11,1
Sarkoma	6	5	83,3	2	33,3
Nazofarenks	6	-	-	-	-
Lenfoma	3	1	33,3	1	33,3
Diğerleri: Anorektal, beyin, Periton, melanom, parotis, kariokarsinoma	9	6	66,6	2	22,2
GENEL	100	59	59	23	23

karşılaştırılan grup ve parametreler açısından anlamlı bir farklılık bulunduğu kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan 50 sağlıklı insanda elde edilen PHI değerleri ortalama 31.9 U/L, ALD değerleri ise ortalama 3.81 U/L olarak elde edildi (Tablo 1). Kontrol grubundaki ölçümlerin hiçbirinde patolojik değerlere rastlanılmadı.

100 kişilik hasta grubunda elde edilen PHI ortalama değerleri 82.14 U/L, ALD için 6.878 U/L olarak bulundu (Tablo 1).

Tümör türüne göre bir ayırım yapılmadığında, PHI hastaların % 59'unda, ALD ise hastaların % 23'ünde üst sınır değerlerin üstünde bulundu (PHI için normal aralık 12-60 U/L, ALD için 1.2-7.6 U/L). PHI için üst sınır değerlerin üzerinde ( $\geq$  60 U/L) bulunma oranları şöyledi:

Akciğer % 85, sarkoma % 83.3, meme % 60, gastrointestinal sistem % 40, genitoüriner sistem % 33.3, lenfoma % 33.3. ALD için ise, yine aynı tümör türlerindeki yükseklik oranları sırasıyla; % 40, % 33.3, % 16, % 13.3, % 11.1 ve % 33.3 olarak bulundu (Tablo 2).

Genel olarak PHI için % 66,6'lık ve ALD için % 22,22'lik bir yükseklik oranı verdikleri halde, tek tek sayıya çok az oldukları için "Diğerleri" başlığı altında toplanan beyin, periton ve diğer kanser türleri ayrı ayrı ele alınmadılar. Metastazlarının (MET) ve lenfadenopatilerinin (LAP) olup olmasına göre hastalar değerlendirildiğinde, hastaların % 57'sinde metastaz ve % 86'sında ise lenfadenopati bulunduğu görüldü. Metastaz ve lenfadenopatinin bulunduğu durumlardaki patolojik olarak yüksek enzim düzeyleri gözönüne alındığında; PHI'in  $\geq$  60 U/L olarak bulunduğu 59 hastanın 47'sinde (% 78)

**Tablo 3:** MET(+) ve LAP(+) Olup Yüksek Serum PHI ve ALD Düzeylerine Sahip Kanserli Hastaların Sayı ve Yüzde Oranları

	MET(+)		LAP(+)	
	Sayı	%	Sayı	%
PHI $\geq$ 60 U/L	47	79,6	55	93
ALD $\geq$ 7.6 U/L	21	91,3	18	78,2

79,6) metastazın, 55'inde (% 93) ise lenfadenopatinin olduğu saptandı. ALD'nin  $\geq$ 7,6 U/L olduğu 23 hastanın 21'inde (%91,3) metastaz, 18'inde (%78.2) ise lenfadenopati vardı. PHI'nın  $\geq$ 60 U/L ve ALD'nin  $\geq$ 7,6 U/L olduğu ve hem metastaz hem de lenfadenopatinin bulunduğu hasta sayısı ise 20 idi (%20) (Tablo 3).

Metastazları olduğu halde serum PHI ve ALD düzeyleri normal sınırlar içinde olan 9 hastanın, cerrahi, radyasyon, kemoterapi tedavi kombinasyonlarının uygulanmasına alınan olumlu cevapla, remisyonda oldukları kabul edilmişti.

Levene Testi'ne göre, çalışma içinde yer alan gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında, hasta grubu ile kontrol grubu arasında PHI ve ALD düzeyleri bakımından oldukça anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu karşılaştırmada, PHI için P:0.000, ALD için P:0.002 bulundu (Tablo 4). Metastazı olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında P değeri PHI için 0.000 ve ALD için 0.001 olarak, yani yine anlamlı bir ilişki ifade ediyordu. Metastazı olan ve olmayan hastalar kendi aralarında kıyaslandıklarında ise, ALD değerlerinin (P:0.042) PHI değerlerine (P:0.128>0.05) göre daha anlamlı oldukları sonucuna varıldı. Lenfadenopatisi olanlar ve olmayanlar arasındaki ilişki araştırıldığında, ne PHI (P:0.154>0.05) ne de ALD (P:0.176>0.05) bakımından anlamlı bir bağlantı elde edilebildi (Tablo 4).

Çalışmada yer alan hasta grubunun % 67'sini oluşturan üç büyük tümör grubu (akciğer, meme ve gastrointestinal sistem tümörleri) da kendi aralarında karşılaştırıldı. Metastaz bulunan tümör türleri gruplarının karşılaştırılmasında, PHI ve ALD açısından anlamlı bir fark iliş-

kisi elde edilemedi (P>0.05). Bu tümör gruplarının lenfadenopatisi olanlarının karşılaştırılmasında, PHI (P:0.0224) ve ALD (P:0.0427) açısından akciğer kanserli hastalarla diğer iki grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi. Aynı anlamlı fark, metastazı olmayan gruplarda yine akciğer kanserliler grubu lehine olmak üzere, PHI (P:0.0120) için de saptandı. Ancak ALD için (P:0.0555) böyle bir durum sözkonusu değildi.

Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunup bulunmadığı da araştırıldı. Kanserli hastalarda her iki enzimde erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (PHI; p:0,047-Aldolaz; P:0,008). Lenfadenopatisi olan erkek ve kadın hastaların serum ALD düzeyleri kıyaslandığında, aralarında anlamlı bir fark (P:0.011) bulunduğu görüldü. PHI açısından fark anlamlı değildi (P:0.686). Metastazın var olduğu ve lenfadenopatinin bulunmadığı durumlarda ise, erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

## TARTIŞMA

Çeşitli araştırmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre, glikolitik enzimler başta karaciğer olmak üzere çeşitli yerlere metastazla birlikte olan kanserli hastaların büyük bir yüzdesinde serumda artmış olarak bulunmuşlardır (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Özellikle serum PHI aktivitesi kanserli hastalarda diğer herhangi bir serum enziminden daha sık olarak yükselmektedir (5, 11, 13, 18). Akciğer kanseri başta olmak üzere (14, 16), meme kanserinde (5, 19, 20, 10, 21, 17), karaciğer tümörleri (22), metastatik karaciğer kanseri (15), baş, boyun ve özofagus kanserleri (13, 23),

**Tablo 4:** Karşılaştırılan Değişken Gruplara Ait Mean, SD ve P Değerleri

KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR		VAKA SAYISI	MEAN (U/L)		SD		P DEĞERİ	
			PHI	ALD	PHI	ALD	PHI	ALD
1	Hasta	100	82.14	6.87	62.44	7.86	0.000	0.002
	Kontrol	50	31.88	3.81	9.82	1.22		
2	Met(+)	57	97.05	8.47	70.10	9.71	0.000	0.001
	Kontrol	50	31.88	3.81	9.82	1.22		
3	Met(+)	57	97.05	8.47	70.10	9.71	0.128	0.042
	Met(-)	43	62.37	4.76	44.0	3.42		
4	LAP(+)	86	87.20	7.29	64.48	8.36	0.154	0.176
	LAP(-)	14	51.07	4.34	35.98	2.33		
5	Erkek	51	93.82	8.79	76.20	10.28	0.047	0.008
	Kadın	49	69.98	4.88	41.19	3.03		
6	Met(+)	18	81.94	8.17	50.94	8.36	0.686	0.123
	Erkek							
	Met(+) Kadın	14	74.14	4.71	47.84	2.85		
7	Lap(+)	18	109.83	13.16	108.55	15.91	0.340	0.011
	Erkek							
	Lap(+) Kadın	14	105.85	7.51	56.56	4.36		

gastrointestinal kanal kanserleri (24), servikal karsinoma (25, 26, 27) gibi çoğu malign kanser türlerinde serum PHI düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir.

Michael West ve arkadaşları tarafından toplam olarak 126 bronkojenik kanserli hastadan oluşan bir hasta grubunda (6'sı kadın, 120'si erkek) gerçekleştirilen bir araştırmada (16), kanserli hastalarda çeşitli enzimlerin yükselme oranlarını PHI %72, Aldolaz % 62, Laktik dehidrogenaz % 63, İzositrat dehidrogenaz % 24, Alkalen fosfataz % 55 olarak bulmuşlardır.

Santabarbara ve arkadaşları (12), metastatik karsinomlarda daha yüksek olmak üzere, 300 akciğer kanserini içeren bir çalışmada hastaların % 75.7'sinde PHI düzeylerini yüksek bulmuşlardır.

Schwartz tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada (51) elde edilen değerler ise nispeten daha yüksek oranlar vermektedir: PHI (%84), ALD (%75), LDH (% 69), MD (%62), İzositrat dehidrogenaz (%57), SGOT (%50), SGPT (%33). Yine bu çalışmada, glikolitik ve oksidatif enzimlerin düzeyleri ile metastazların spesifik yerleri arasında bir ilişki görülmemiştir. Hepatik ve diğer metastazlar nitelik olarak aynı paternleri göstermekle birlikte, hepatic metastazı olanlarda en yüksek değerler saptanmaktadır.

Malign kanserli 100 kişilik hasta grubu ile yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz yüksek enzim değerleri, nispeten farklı oranlar sunmakla birlikte, yine yüksek enzim oranları vermekte olan literatürdeki çalışma sonuçlarını (6, 13, 5,



6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,14, 15, 16, 17) destekler nitelikte bulunmuştur.

Spesifik tümör türüne göre bir ayırım yapılmaksızın hasta grubu genelinde elde edilen PHI için % 59 ve ALD için % 23'lük normal değerlerin üzerinde bulunma oranları, belirli tümör türleri göz önüne alındığında çok daha yüksek rakamlara ulaşmıştır. Özellikle akciğer, meme, gastrointestinal tümörler ile sarkomlarda diğer tümör türlerine göre çok daha belirgin şekilde yüksek sonuçlar elde edilmiştir

Sarkomalar dışında, bu tümör türleri ile elde edilen bulgular literatür ile paralellik göstermektedir. Sayıca nispeten az olan 6 sarkomalı hastanın 5'inde (%83.3) elde edilen yüksek oran dikkati çekmektedir. Ulaşabildiğimiz literatürlerde PHI ve ALD açısından sarkomalarla ilgili karşılaştırılmalı çalışmalara rastlayamadık. Bu yüksek PHI oranı, sarkomaların diğer türlere göre daha büyük bir kitlesel büyüklüğe sahip olmalarına, yüksek metastaz yapma yeteneklerine ve destrüktif olma niteliklerine bağlı görünmektedir.

Çalışmamızda yer alan gruplar karşılaştırıldıklarında, hasta ve kontrol grupları arasında PHI (P: 0.000) ve ALD (P: 0.002) düzeyleri açısından oldukça anlamlı bir fark vardı (5, 11, 816). Literatürde geçen çalışmalarla (Bodansky, 1951, 1954; Rose ve ark, 1961; Schwartz ve ark, 1962; West ve ark, 1962; Filella ve ark; Bauman ve ark. ve diğerleri) uyumlu olan bu sonuçlar, PHI ve ALD enzimlerinin serum aktivitelerinin malign kanserlerdeki yüksek duyarlılık oranlarını vurgulamaktadırlar.

Literatürde, Schwartz, West ve arkadaşları ile diğer bazı araştırmacılar tarafından serum PHI ve ALD düzeylerinin metastazı olan malign kanserlerde çok daha fazla yüksek oranlarda ve çok daha fazla artmış olarak buldukları bildirilmiştir. Ayrıca, genel olarak glikolitik ve oksidatif enzimlerin anormal olarak yükselmiş düzeylerinin metastatik tümörlerin yanı sıra neoplastik dokunun total kitlesini de yansıttıkları kabul edilmektedir (11, 12, 16, 28, 30). Çalışmamızda yer alan metastazı olan malign kanserli hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıl-

dığında, PHI (P:0.000) ve ALD (P:0.001) oldukça anlamlı sonuçlar elde edildi (Tablo 4).

Yine, metastazı olan ve olmayan hastalar kendi aralarında mukayese edildikleri zaman, ALD (P:0.042) açısından aralarında anlamlı bir fark bulunurken, PHI (P:0.128>0.05) açısından fark bulunmadı. Ancak, ortalama PHI değerleri metastazı olanlarda (97.05 U/L) metastazı olmayanlara (62.37 U/L) kıyasla belirgin şekilde yüksekti. Metastazlı hastalarda serum enzim düzeylerinin çok daha yüksek olduğunu bildiren araştırmacıların bulguları ile uygunluk içinde olan bu sonuçlar, metastaz bulunan kanser vakalarında her iki enzimin daha da duyarlı olduklarını göstermektedir.

M. West ve arkadaşları akciğer kanseri olan hastalarla yaptıkları çalışmada (16, 29) enzimlerin yükselme oranlarını PHI için % 72 ve ALD için % 62 bulmuşlardır. Schwartz ise (30) PHI için %84 ve ALD için %75 gibi biraz daha yüksek enzim yükselme oranları vermiştir. Metastazı olan malign kanserli hastalarda bizim elde ettiğimiz PHI için %79.6 ve ALD için %91.3 değerleri bu sonuçlarla karşılaştırıldığında ALD'a ait oranların nispeten daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumunun metastaz varlığından kaynaklandığı açıktır. Çünkü, ALD için hasta grubu genelinde elde edilen yüksek bulunma oranı % 23 gibi çok daha düşük bir değerdir.

Biz 27 Akciğer kanserli hastanın %85.1'inde PHI, % 40.7'de de Aldolazı yüksek bulduk.Bu oranlar literatüre uygundu. PHI'a göre Aldolazdaki düşük oranda literatür ile uyumluydu (13, 16)

Literatürde kanserli hastalarda serum PHI ve ALD düzeylerini lenfadenopati (LAP) varlığı açısından karşılaştırmayı konu edinen herhangi bir çalışmaya rastlanmadık. Bizim çalışmamızda metastaz varlığındakine benzer sonuçlar elde edildi. Ancak, oranlar tersti: Lenfadenopatisi olan hastalarda yüksek PHI oranı %93 iken, yüksek ALD oranı %78.2 idi (Tablo 3). LAP'ların varlığının metastaza kıyasla daha erken ve daha sık (bizim çalışmamızda %57'ye karşılık % 86) ortaya çıkması her iki enzimin

kanserli hastalar için prognostatik değerini artırmaktadır.

Schwartz'ın elde ettiği sonuçlara göre (30), glikolitik ve oksidatif enzimlerin düzeyleri ve metastazların spesifik yerleri arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda yer alan hasta grubunun %67'sini oluşturan üç büyük tümör grubu (akciğer, meme ve gastrointestinal sistem) kendi aralarında metastaz varlığı açısından karşılaştırıldıklarında, PHI ve ALD düzeyleri bakımından aralarında anlamlı bir fark elde edilemedi.

Kanserli kadın ve erkek hastalar arasında serum PHI ve ALD düzeyleri açısından karşılaştırma yapan literatüre rastlamadık. Biz her iki enzim düzeyini kanserli hastalarda erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti. İki cins arasındaki fark anlamlıydı. (PHI p:0,0047; ALD p: 0,008). Lenfadenopatisi olan hastalarda da cinsiyet açısından sadece ALD için kadın ve erkek hastalar arasında (erkek hastalar lehine) anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 4). Kadın ve erkekler arasında özellikle ALD açısından daha belirgin olan bu farklılığın, iskelet kası kökenli ALD-A izoenzim varyantının her iki cinste farklı oran-

larda bulunuşundan kaynaklanıyor olması olasıdır.

## SONUÇ

Birçok araştırmacının ortaya koyduğu bilgiler ışığında bu çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde; serum glikolitik yol enzimlerinden özellikle serum PHI ve ALD'ın da akciğer ve meme kanseri gibi bazı spesifik kanser türlerinde oldukça yüksek sensitivite ve spesifite oranları göstermelerine karşın, genel olarak malign tümörlerin tanısında henüz birer tümör markırı olarak kullanılabilirlikte yeterlilikte olmadıkları, ancak malign kanserlerin klinik evrelendirilmesinde, uygulanan tedavinin başarısını değerlendirmede ve tedaviye cevabı izlemede, kanser rekürrensini saptamada ve hastalığın prognostik gelişimini tahmin etmede oldukça yararlı birer gösterge olabilecekleri sonucuna varılmıştır. Bu testlerin çok kolay ve çabuk yapılabilmesi, karmaşık teknik ve aygıtlar gerektirmemeleri, diğer yöntemlere kıyasla oldukça ucuz olmaları ve tekrarlanabilir olmaları gibi avantajları da göze çarpan diğer cazip özellikleridir.

## KAYNAKLAR

- DANIEL WC, STEWARTS S: Tumor Markers. Tietz Textbox of Clinical Chemistry (Second Edition), U.S.A., 1994, s.897-927.
- HYMAN G: Mechanisms of anemia in human cancer. Proc. Am. A Cancer Research 1(2):22, 1954.
- BAUMAN MA, BRAND K, GIELD J, HERMANEK P, RUF S, SCHEELE J, HOFERICHTER S: Significance of serum phosphohexose isomerase (PHI) in patients with gastrointestinal, kidney and breast cancer. Cancer. Invest. 8 (3-4): 351-6, 1990.
- BAUMANN M, KAPPL A, LANG T, BRAND K, SIGFRIED W, PATEROK E: The diagnostic validity of the serum tumor marker phosphohexose isomerase (PHI) in patients with gastrointestinal, kidney and breast cancer. Cancer Invest. 8(3-4):351-6, 1990.
- BODANSKY O: Serum phosphohexose isomerase in cancer. Cancer 7:1191-1199, 1954.
- BODANSKY O: Enzymes and cancer. In Proceedings of the First Conference on Cancer Diagnostic Tests (1950). Pub Health Service Publ. No. 96. Washington DC, 1951, s.43-53.
- BOSSMAN HB, HALL TC: Enzyme activity in invasive tumors of human breast and colon. Proc Natl Acad Sci USA. 71:1833-1837, 1974.
- FILELLA X, MOLINA R, ESTAPE J, BALLESTA AM: Phosphohexose isomerase and carcinoembryonic antigen in the sera of patients with primary lung cancer. Int J Biol markers. Vol 3(2):113-122, 1988.
- HENNIPMAN A, VAN OIRSCHOT BA, SMITS J, RIJKSEN G, STAAL GE: Glicolytic enzyme activities in breast cancer. Metastases. Tumor Biol 9(5):241-8, 1988.
- JOPLIN GF, JEGATHEESON K: Serum glycolytic enzymes and acid phosphatases in mammary carcinomatosis. Br Med J 1:827, 1962.
- ROSE A, WEST M, ZIMMERMAN HJ: Serum enzymes in disease. V. Isocitric dehydrogenase, malic dehydrogenase, and glycolytic enzymes in patients with carcinoma of the breast. Cancer 14:726, 1961.
- SANTABARBARA P, MOLINA P, ESTAPE J, BALLESTA AM: Phosphohexose isomerase and carcinoembryonic antigen in the sera of patients with primary lung cancer. In J Biol Markers Vol 3(2):113-112, 1988.
- SCHWARTZ MA, WEST M, WALSH W, ZIMMERMAN HJ: Serum enzymes in disease. X. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with carcinoma of head, neck and esophagus. Cancer 15:927, 1962.

14. SHAPOT VS: Biochemical Aspects of Tumour Growth, Moscow: Mir Publ, 1980.
15. TRAN CO, COHEN J, WEST M, ZIMMERMAN HJ: Serum enzymes in diseases. XIV. Abnormality of levels of transaminases and glycolytic and oxidative enzymes and of liver function as related to the extent of metastatic carcinoma of the liver. *Cancer* 16:1373, 1963.
16. WEST M, SCHWARTZ MA, WALSH WS, ZIMMERMAN HJ: Serum enzymes in disease. XI. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with cancer of the lung. *Cancer* 15:931-935, 1962.
17. WHITE LP: Serum enzymes. II. Glycolytic enzymes in patients with cancer and other disease. *J Natl Cancer Inst* 21:671, 1958.
18. WEINHOUSE S: Glycolysis, respiration and anomalous gene expression in experimental hepatomas. *Cancer Res* 32:2007-2016, 1972.
19. HORROCKS JE, WARO J, KING J: A routine method for the determination of phosphoglucose isomerase activity in body fluid. *J Clin Pathol* 16:248, 1963.
20. ISRAELS LG, DELORY GE: Serum isomerase in leukemia. *Br J Cancer* 10:318, 1956.
21. MUIR GG, FAWCETT AN: Levels of phosphohexose isomerase in carcinomatous breast tissue in relation to histological grading. *Br J Cancer* 19:274, 1965.
22. WEBER G, CANTERO A: Glucose-6-phosphate utilization in hepatoma, regenerating and newborn rat liver and in the liver of the feed and fasted normal rats. *Cancer Res* 17:995, 1957.
23. MEYER P, ZECHEL T: Quantitative studies of lysozyme and phosphohexose isomerase enzymes in mixed saliva in oral squamous epithelial carcinoma HNO. 2001 Aug;49(8):626-9.
24. SCHWARTZ MA, WEST M, WALSH W, ZIMMERMAN HJ: Serum enzymes in disease. VII. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 15:345, 1962.
25. GREGOIRE AT, MORAN MJ, MARJANOVIC M: The glucosephosphate isomerase content of human cervical mucus of women using either steroid contraceptives, an intrauterine device, or no contraception. *Fertil Steril* 23:626, 1972.
26. MUIR GG: Possible use of phosphohexose isomerase as a preliminary to exfoliate cytology in screening for cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 19:378, 1966.
27. REES KR, SLATER TF, GIBBS DF, STAGE BH: A modified assay for 6-phosphogluconate dehydrogenase in samples of vaginal fluid from women with and without gynecologic cancer. *Am J Obstet Gynecol* 106:378, 1966.
28. YASASEVER V, DINCER M, CAMLICA H, DURAN-YILDIZ D, DALAY N: Evaluation of phosphohexose isomerase as a metastasis mark breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18(5):397-9.
29. PATEL PS, RAVAL GN, RAWAL RM, PATEL GH, BALAR DB, SHAH PM, PATE: Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma*. 1995;42(5):271-4.
30. SCHWARTZ MK: Laboratory aids to diagnosis. *Enzymes*. *Cancer* 37:542-548, 1976.