

Kanserli Hastalarda Kemoterapinin Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkisi

Haluk Dülger*, Süleyman Alıcı**, M. Ramazan Şekeroğlu*, Tevfik Noyan*,
Ahmet Yalçınkaya*

Özet:

Serbest radikaller ve bu radikallerin etkisiyle oluşan lipid peroksidlerinin pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada kanser tanısı konmuş ve önceden kemoterapi ve radyoterapi almamış 21 hastada tedavi öncesi ve ikinci kemoterapi siklusı sonrası olmak üzere lipid peroksidasyon ürünlerinden serum malonildialdehit (MDA), glukoz, t. protein ve trigliserid düzeyleri araştırılarak kontrol grubu serum MDA, glukoz, t. protein ve trigliserid düzeyleri ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının 10'u erkek, 11'i kadındı. Yaş ortalaması (yıl olarak) hasta grubunda 52.61±15.68, kontrol grubunda ise 47.00±4.37 idi. Hastaların %39'u gastrointestinal sistem tümörü, %34'ü meme tümörü ve %27'si diğer tümörlere sahipti. Hasta grubunda tedavi öncesi ve ikinci siklus kemoterapi sonrası ortalama MDA düzeyleri sırasıyla 9.01±2.52 nmol/ml ve 8.90±2.74 nmol/ml idi. Kontrol grubunun ortalama MDA düzeyi 3.94±1.41 nmol/ml idi. Hasta grubunda tedavi öncesi ve ikinci siklus kemoterapi sonrası MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubu ile hasta grubu MDA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Bu çalışma kanserli hastalarda serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre belirgin olarak yüksek olduğunu, ancak iki kemoterapi seansı sonunda serum MDA düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Kanser, kemoterapi, malonildialdehit

Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu ve peroksidasyon ürünleri ile karsinogenezis arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (1). Birçok karsinogen maddenin hücre etrafındaki oksidan stresi artırarak kansere sebep olduğu anlaşılmıştır (2). Bu maddeler SOD, GSH-Px ve katalaz aktiviteleri dahil hücrenin antioksidan savunmasında ani ve sürekli bir azalmaya sebep olurlar (1). Serbest radikal üreten birçok bileşiğin, in vivo olarak tümörleri ilerlettikleri gösterilmiştir (1,2). Peroksid ve hidroperoksidler de aynı etkiyi gösterirler. Serbest radikaller kanserin başlangıç, gelişme ve ilerleme safhalarında etkili olmakla beraber bu etki ilerleme safhasında daha belirgin, diğer safhalarda ise nisbeten azdır (1). Serbest radikal etkisi sonucu DNA ve kromozomlarda kırılma ve onkogenlerde aktivasyon meydana gelir (1,2).

Eritrositlerin H_2O_2 ile oksidasyonu sonucu hemoliz ve membran hasarının indüklendiği bilinmektedir. Hemoglobinden O_2^- nin normal oluşumu sonucu hücre hafif bir oksidatif strese maruz kalır (2). Oksidatif hasara karşı hücreyi koruyucu sayısız enzimatik ve non-enzimatik mekanizmalar vardır. Oksijen ürünlerine bağlı hasarın düzeltilmesi antioksidan enzimler tarafından katalizlenir ve bu enzimler serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasardan hücrenin korunmasında başlıca rol oynarlar (3).

Serbest radikaller ve bu radikallerin etkisiyle oluşan lipid peroksidlerinin pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalarda radyoterapinin, oksidan ve antioksidan aktivite üzerine olan etkileri incelenmiş ve radyoterapinin lipid peroksidasyonunu arttırdığı, antioksidan enzim aktivitesini ise baskıladığı tespit edilmiştir (4).

Diğer yandan antineoplastik ajanlar serbest radikallerin biyolojik kaynaklarından. Bu ajanlar sitotoksik etkilerine bağlı olarak lipid peroksidasyonunu artırmaktadırlar (1).

Biz bu çalışmada, kanserli hastalarda uygulanan kemoterapinin lipid peroksidasyonu, kaşeksi ve enerji tüketimi üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

* Bu çalışma 24-27 Haziran 2002 tarihinde Ankara'da yapılan 17. Ulusal Biyokimya Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya¹ ve İç Hastalıkları² ABD

Yazışma Adresi: Haluk DÜLGER

YYÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi

Biyokimya AD.

65200 VAN

Tablo 1. Kemoterapi öncesi ve sonrasına ilişkin değerler ve kontrol grubu ile karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SD).

	Kontrol (n=21)	Kemoterapi Öncesi (n=21)	Kemoterapi Sonrası (n=21)
Yaş (Yıl)	47.00 $\pm$ 4.37	52.61 $\pm$ 15.68	52.61 $\pm$ 15.68
VKI	28.47 $\pm$ 7.07	23.22 $\pm$ 4.29 ^a	19.94 $\pm$ 5.32 ^d
MDA (nmol/ml)	3.94 $\pm$ 1.41	9.01 $\pm$ 2.52 ^b	8.90 $\pm$ 2.74
Glukoz (mg/dl)	107.81 $\pm$ 7.62	97.88 $\pm$ 10.81	89.25 $\pm$ 21.99
T. protein (g/dl)	7.20 $\pm$ 0.27	7.04 $\pm$ 0.47	6.00 $\pm$ 1.45
Trigliserid (mg/dl)	124.52 $\pm$ 23.16	98.77 $\pm$ 30.90 ^c	107.50 $\pm$ 24.72

^{a,c,d} p<0.05, ^b p<0.001

“a, b ve c” kontrol grubu ile karşılaştırmanın, “d” kemoterapi öncesi ve sonrasına ait değerlerin birbiri ile karşılaştırılmasının anlamlılık derecesini ifade etmektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Onkoloji polikliniğine başvuran, kanser tanısı konmuş ve önceden kemoterapi ve radyoterapi almamış 21 hasta ve 21 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sağlıklı bireyler anamnez ve fizik muayeneye göre tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarının 10'u erkek, 11'i kadındı. Yaş ortalaması (yıl olarak) hasta grubunda 52.61 $\pm$ 15.68, kontrol grubunda ise 47.00 $\pm$ 4.37 idi. Hastaların %39'u gastrointestinal sistem tümörü, %34'ü meme tümörü ve %27'si diğer tümörlere sahipti. Hasta grubundakilerin tümü evre IV uzak organ metastazı olan hastalardı. Gastrointestinal sistem tümörü bulunan hastalara sisplatin bazlı kombine kemoterapi rejimi (Sisplatin + 5-FU veya Sisplatin + Epirubicin +5-FU), meme tümörü olan hastalara antrasiklin bazlı kombine kemoterapi rejimi (Adriamicin + Endoxan veya Adriamicin + Endoxan + 5-FU), diğer tümörlere sahip hastalara ise tümörün histolojik tipine uygun kemoterapi rejimi ortalama 4 kür uygulandı. Çalışmaya alınan hasta grubunun 12'si (%57.1), kontrol grubunun ise 10'u (%47,6) sigara içen bireylerdi. Hasta grubundakilerin kanser dışında diyabetes mellitus, KOAH ve benzeri hastalıkları yoktu. Çalışmaya alınan gerek hasta gerekse kontrol grubundaki bireylerin kilo ve boy ölçüleri alınarak Vücut Kitle İndeksleri (VKİ) hesaplandı.

Kontrol grubundan bir defa, hasta grubundan ise hem tedavi öncesi ve hem de ikinci kemoterapi siklusu sonrası olmak üzere iki kez 5'er cc kan alındı. Alınan kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra serum malonildialdehit (MDA) düzeyleri hemen çalışıldı, kalan serumlar -70 °C'de saklandı. Daha sonra toplu olarak glukoz, total protein ve trigliserid düzeyleri ölçülerek, kontrol grubu serum MDA düzeyleri ile karşılaştırıldı. Serum MDA düzeyi tiobarbitürik asit reaktivitesine dayanan metoda göre çalışıldı (5,6). Serum glukoz, total protein ve trigliserid düzeyleri ise kolorimetrik yöntemle ROCHE marka modüler analizörde ölçüldü.

İstatistiksel analizler için One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak (p>0.05) grupların normal dağılım gösterdiği anlaşıldı. Bağımlı gruplar Student-t (paired) testi ile test edildi. Bağımsız gruplar ise Student-t (unpaired) testi ile test edildi. Çalışma gruplarına ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistik anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu, Kemoterapi öncesi ve sonrasına ilişkin değerler (Tablo 1); VKİ 28.47 $\pm$ 7.07, 23.22 $\pm$ 4.29, 19.94 $\pm$ 5.32, serum MDA seviyesi 3.94 $\pm$ 1.41, 9.01 $\pm$ 2.52, 8.90 $\pm$ 2.74 nmol/ml, serum glukoz seviyesi 107.81 $\pm$ 7.62, 97.88 $\pm$ 10.81, 89.25 $\pm$ 21.99 mg/dl, serum T. protein seviyesi 7.20 $\pm$ 0.27, 7.04 $\pm$ 0.47, 6.00 $\pm$ 1.45 g/dl, serum

trigliserid seviyesi 124.52 ± 23.16 , 98.77 ± 30.90 , 107.50 ± 24.72 mg/dl olarak bulundu.

Hasta grubunda tedavi öncesi ve ikinci siklus kemoterapi sonrası MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile hasta grubu MDA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). VKİ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem kemoterapi öncesi hem de kemoterapi sonrası anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Triglicerid düzeyi ise kemoterapi öncesi grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$).

Tartışma

Kanser hastalarında anormal olarak çoğalan hücrelerde artan lipid peroksidasyonu serum lipid peroksitlerinde artışa yol açar. Kanserde lipid peroksidasyonundaki artış Szatrowski ve Nathan tarafından gözlemlendiği gibi, zayıf antioksidan sisteme bağlı olabilir (7). Kanser hastalarında MDA artışı biyolojik membranların yapısındaki poliansature yağ asidi ürünlerinin bulunmamasına bağlı olabilir. Benzer gözlemler meme kanserli hastalarda rapor edilmiştir (8). Önceki çalışmalarda radyasyonun hücre membranında hem lipid hemde protein yapısındaki kimyasal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (9). Sabitha ve Shyamaladevi (4) oral kanserli hastalarda, radyoterapinin oksidan ve antioksidan aktivitedeki etkilerini incelemişler ve bu hastalarda hem serum MDA hem de eritrosit MDA seviyelerinin radyoterapi almamış oral kanserli hastalardan daha yüksek olduğunu, buna karşılık antioksidan enzim aktivitesinin radyoterapi alan hastalarda almayanlara oranla daha fazla deprese olduğunu gözlemişlerdir. Wakatsuki ve ark. (10) kemoterapide kullanılan bir ajan olan tamoksifen alan hastalarda plazma MDA seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise, kemoterapinin hücre membranındaki etkisine bağlı olarak benzer şekilde serum MDA seviyelerinde artış ve antioksidan enzim aktivitesinde azalmaya neden olması beklenirdi. Fakat kontrol grubuna göre MDA seviyeleri artarken, ikinci kemoterapi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma görüldü ($p > 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olmaması, uygulanan kemoterapinin süresine ve dozuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklikler bazı sınırlamalar nedeniyle çalışılamamıştır. Bunlar çalışılabilmiş olsaydı lipid peroksidasyonundaki değişiklik için daha çok yol gösterici olacaktı. Bu nedenle çalışmanın, dört

kemoterapi seansı uygulanan hastalarda antioksidan enzim aktivitesinin incelenmesini de içerecek şekilde yapılması, kemoterapinin lipid peroksidasyonunu artırabileceği şeklindeki hipotezimizi doğrulayabilir.

Diğer yandan Sabuncu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, polikistik over sendromlu hastalarda oksidatif stresin arttığı ve bu artışın kardiyovasküler risk için katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada vücut kitle indeksi ile MDA seviyeleri arasında korelasyonun varlığını tespit etmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda ise vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$), ayrıca kemoterapi sonrası VKİ' de öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). VKİ' deki bu azalma kanser hastalığının kendisine bağlı olabileceği gibi, uygulanan kemoterapiye de bağlı olabilir. Uygulanan kemoterapinin sitotoksik etkisi sonucu VKİ' de azalma ve MDA seviyelerinde artış beklenen bir sonuçtur. Kanser hastalarında tümör kitlesinin büyümesine ve barsak obstrüksiyonuna bağlı olarak kötü beslenme ve kaşeksi durumu ortaya çıkabilir. Bu hastalarda "cori" siklusu ve glukoneogenezdeki artışa bağlı olarak enerji tüketimi yüksek olabilir (12,13). Bu amaçla çalışma grubumuzdaki hastaların enerji tüketimini değerlendirmek ve kemoterapiyle ilişkisini araştırmak amacıyla serum glukoz, total protein ve trigliserid seviyelerini inceledik. Serum glukoz ve total protein seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, trigliserid düzeyinin kemoterapi öncesi grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p < 0.05$). Bunun da beslenme bozukluğuna bağlı olabileceği düşünüldü. Daha ileri dönemlerde ise glukoz ve total protein seviyelerinin de etkilenmesi beklenebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kanserli hastalarda serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre belirgin olarak yüksek olduğu, ancak iki kemoterapi seansı sonunda serum MDA düzeyinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı, beslenme bozukluğuna bağlı olarak ise VKİ ve trigliserid seviyelerinde azalmanın olduğu görülmüştür.

Effect On The Lipid Peroxidation Of Chemotherapy In Patients With Cancer

Abstract:

It has been known that free radicals and lipid peroxides play an important role in the pathogenesis of a lot of disease. In this study, it was investigated levels of serum glucose t.protein, trigliserid and MDA which is from products of lipid peroxidation in 21 patients who were diagnosed with cancer and not given chemotherapy and radiotherapy before

treatment and after second chemotherapy cycles and compared to serum glucose t.protein, trigliserid, MDA levels of control group. The study included 21 individuals (10 men and 11 women) as patients and controls. Mean age (year) of patients was 52.61±15.68, and 47.00±4.37 in controls. Of the patients 39% had GIS tumors, 34% breast tumor, and 27% other tumors. In patient group, mean MDA levels were found to be 9.01±2.52 nmol/ml, and 8.90±2.74 nmol/ml in pretreatment and after two cycles chemotherapy, respectively. Mean MDA level of controls was 3.94±1.41 nmol/ml in patients. There was no significant difference between MDA levels of pretreatment and after two cycles chemotherapy ($p>0.05$). There was a significant difference between MDA levels of patient and control groups ($p<0.001$). This study demonstrated that in cancer patients, the levels of serum MDA were apparently higher than those of healthy individuals, however, there was no significant alteration in serum MDA level after two cycles chemotherapy.

Key words: Cancer, chemotherapy, malonildialdehit

Kaynaklar

1. Akkuş İ: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınevi. Konya, 1995, s:106-111.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC: Production of hydroxyl radicals in living systems. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford. Clarendon Press, 1989, p:254-300.
3. Guemouri L, Artur Y, Herberth B: Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. Clin Chem 37: 1932-7, 1991.
4. Sabitha KE, Shyamaladevi CS: Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. Oral Oncol., 35(3): 273-7, 1999.
5. Jain SK, McVie R, Duett J, Herbest JJ: Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated haemoglobin in diabetes. Diabetes, 38: 1539-43, 1989.
6. Sekeroglu MR, Sahin H, Dulger H, Algun E: The effect of dietary treatment on erythrocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and serum lipid peroxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin. Biochem., 33(8): 669-74, 2000.
7. Szatrowski TP, Nathan CF: Production of large amounts of H₂O₂ by human tumor cells. Cancer Research, 51: 794-8, 1991.
8. Subramaniam S, Shyama S, Jagadeesan M, Shyamala Devi CS: Oxidant and antioxidant levels in the erythrocyte of breast cancer patients treated with CMF. Medical Science Research, 21: 79-80, 1993.
9. Prohit SC, Bisby KH, Cundall RB: Chemical damage in gamma irradiated human erythrocyte membranes. International Journal of Radiation Biology, 38: 159-66, 1980.
10. Wakatsuki A, Ogawa Y, Saibara T, Okatani Y, Fukaya T: Size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in breast cancer patients with tamoxifen-induced fatty liver. J Clin Endocrinol Metab., 87(8):3676-81, 2002.
11. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M: Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. Clin. Biochem., 34: 407-413, 2001.
12. Planas M, Porta I, Padro JB: Carbohydrate and lipid metabolism in the cancer patient. Nutr. Hosp., 9(2): 69-77, 1994.
13. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Genazzani AR: Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management. Anticancer Res., 21: 2941-7, 2001.