

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARIN KANSERLİ DOKU VE SERUMLARINDA ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM SEVİYELERİ

Dr. Mecit SÜERDEM (x)
Dr. Orhan ÇILDAĞ (x)
Dr. Ebubekir BAKAN (xx)
Dr. Hikmet KOÇAK (xxx)

ÖZET

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) aktiviteleri 15 primer akciğer kanserli hastanın kanserli akciğer dokularında ve serumlarında ölçüldü. Hastaların akciğer dokularında ortalama ACE aktivitesi kontrol grubuna oranla önemli derecede yüksek ($p < 0.01$), hastaların serum ACE aktivite ortalamaları ise kontrolden daha düşük bulundu ($p < 0.01$). Hastaların doku ve serum ACE aktiviteleri arasında önemli korelasyon bulunmadı ($r = 0.33$, $p > 0.05$). Böylece, akciğer kanserli hastalarda düşük serum ACE aktivite nedeninin enzim sentezindeki bir inhibisyon olamayacağı sonucuna varıldı.

GİRİŞ

Anjiyotensin konverting enzim (ACE; Kininase II; EC 3.4.15.1) anjiyotensin I'in, bir vazoaktif peptid olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ve bradikinini inhibe edebilen bir dipeptidil karboksipeptidazdır. ACE membrana bağlı bir enzimdir ve memelilerin birçok dokusunun endotelial hücrelerinde lokalizedir (1,2). Özellikle akciğerlerde üretildiği için pulmoner vasküler endotelial hücrelerin luminal aralığı bu enzimin deposu gibidir (1,3).

Serum ACE konsantrasyonunun ölçümü ile pulmoner hastalıkların tanısına yaklaşım fikri ilk defa 1975 yılında Lieberman tarafından ileri sürülmüştür (4). Yapılan çalışmalarla akciğer kanserli hastaların serumlarında düşük enzim seviyeleri bildirilmiştir (5,6).

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. Bilim Dalı Yardımcı Doçenti

(xx) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp. GKDC Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

MATERYAL VE METOD

Onbeş akciğer kanserli hastanın torakotomisi esnasında rezeksiyonu yapılan kanserli dokudan örnekler alındı. Bu dokuların histopatolojik tetkikleri sonucunda kesin tanıları: 10-epidermoid karsinom, 2 küçük hücreli karsinom, 2 adenokarsinom ve 1 bronkioloalveoler karsinom şeklinde idi. Kontrol grubu olarak, başka nedenlerle torakotomi yapılan on hastadan elde edilen sağlam akciğer dokusu kullanıldı. Bu dokular buz dolu bir termos içinde laboratuvara götürüldü ve test gününe kadar -70°C de; olgulardan alınan serumlar ise -20°C de bekletildi.

Doku Ekstraksiyonu: Dokular hacimlerinin beş katı oranında soğuk tamponla bir homojenizatör kullanılarak homojenize edildi ve ince kesitlere ayrıldı. Triton X-100'le, homojenat 1 saat süreyle 4°C de çözünür hale getirildi. Daha sonra, 10 000-x g de 2 saat süreyle santrifüj edildi. Üstte kalan berrak sıvı 4°C de 24 saat süreyle dializ edildi.

ACE Aktivite Tayini: Serum ve doku enzim aktivitesi Neels ve arkadaşlarının metoduna göre tayin edildi (7). Serumda enzim aktivitesi 1 litre serum başına dakikada 1 μ mol hippurik asit açığa çıkaran enzim miktarı (U/L) olarak; doku homojenatında ise spesifik aktivite (U/gr portein) olarak tarif edildi.

SONUÇLAR

Akciğer kanserli hastaların doku örneklerinden elde edilen ACE aktivitesi kontrol grubuna oranla yüksek bulundu ve fark istatistik olarak anlamlıydı ($p<0.01$). Hasta grubun serum ACE aktivitesi ise kontrole oranla önemli derecede düşüktü ($p<0.01$). Bu sonuçlar tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Sonuçların istatistik değerlendirmesi

	ACE AKTİVİTESİ		
	Hasta(n=15)	Kontrol (n=10)	P
Doku (U/gr protein)	69.5 \pm 19.9	26.1 \pm 13.6	$p<0.01$
Serum (U/L)	240.7 \pm 39	308.4 \pm 50.5	$p<0.01$

Hastaların doku ve serum ACE aktiviteleri arasındaki korelasyon ise önemsiz bulundu ($r= 0.33$, $p>0.05$).

TARTIŞMA

Bulgularımız, daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde akciğer kanserli hastaların serumlarında ACE aktivitesinin kontrole oranla önemli derecede düşük olduğunu gösterdi. Bunun aksine, kanserli dokularda kontrolden daha yük-

sek enzim aktivitesi bulundu. Kontroller için bulunan ortalama ACE aktivitesi, sağlıklıların akciğer dokularında en zimin özelliklerini araştıran Lenzillo ve arkadaşlarının buldukları değerlere oldukça yakındı (8). Ancak, yapılan literatür taramasında akciğer kanserli dokuda ACE aktivitesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı.

Akciğer kanserli hastaların prognozlarının şiddeti ile serum ACE aktivitesindeki azalma arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (5). Serum enzim aktivitesinin düşüşünden, pulmoner damarlara malign diffüzyonun ve bu yayılım tarafından enzimin sentezinin ve salınımının inhibe edilmesi sorumlu tutulmuştur.

Kanserli dokularda enzim aktivitesini yüksek bulmamız, malignitenin enzim sentezinde inhibisyona yol açmadığını göstermektedir. Yüksek aktivite sebebi, büyük oranda pulmoner vasküler endotelyumda depolanan ve buradan dolaşıma verilen enzimin hücre fonksiyon bozukluğu dolayısıyla kana geçememesi olabilir. Ayrıca, doku ve serum enzim aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaması, enzimin serum ve doku aktivitesinin zıt yönde değişimi arasında bir ilgi kurulamayacağını düşündürmektedir.

SUMMARY

THE LEVELS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN TISSUE WITH LUNG CANCER AND PLASMA OF PATIENTS WITH LUNG CANCER

Angiotensin-converting enzyme (ACE) activities were determined in lung tissue and plasma of 15 patients with primary lung cancer. The mean ACE activity in tissue of patients was significantly higher than that of control group ($p < 0.01$), the mean plasma enzyme activity of patients was also measured lower than controls ($p < 0.01$). There was not a significant correlation between tissue and plasma ACE activity of patients ($r = 0.33$, $p > 0.05$). Therefore, the cause of low plasma ACE activity could not be the inhibition of enzyme synthesis.

KAYNAKLAR

- 1) Manjusri D, Soffer RL: Pulmonary angiotensin-converting enzyme. Structural and catalytic properties. J. Biol Chem 1975; 250/17: 6762-6768.
- 2) Sakharov IY, Dukkhanina EA, Danilov SM: Isolation and properties of angiotensin-converting enzyme from human lungs. Biochemistry 1986; 51: 810-815.
- 3) Arthur HK, Barry LF: The effect of oxygen tension on the invitro production and release of angiotensin-converting enzyme by bovine pulmonary artery endothelial cells. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 866-869.

- 4) Lieberman J, Nosal A, Leopold AS, Adriana S: Serum angiotensin-converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 329-335.
- 5) Roulston JE, Calloway PJ, Douglas G: Plasma angiotensin-converting enzyme activity in patients with bronchial carcinoma. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 229-234.
- 6) Ashutosh K, Keighley JFH: Diagnostic value of serum angiotensin-converting enzyme activity in lung diseases. *Thorax* 1976; 31: 552-557.
- 7) Neels HM, Sande ME, Scharpe SL: Sensitive colorimetric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 1399-1403.
- 8) Lenzillo JJ, Stevens J, Dasarath Y, Yotsumoto H, Fanburg BL: Angiotensin converting enzyme from human tissues: Physicochemical, catalytic, and immunological properties. *J. Biol Chem* 1985; 260: 14938-14944.