

Solid Tümörlü Hastalarda Sistemik Kemoterapiye E Vitamini Eklenmesinin Doğal Öldürücü (NK) Hücre Aktivitesi Üzerine Etkisi

Dr. Çiğdem PAPİLLA, Dr. İrfan PAPİLA, Dr. Muammer BİLİR, Dr. Tülin ÇAĞATAY, Dr. Selçuk KÖKSAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Kulak-Burun-Boğaz ve Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı Bilim Dalları İSTANBUL

ÖZET

Çalışmamızda 40 kişilik solid tümörlü hasta grubu 20'şer kişilik iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba üç ay süreyle (4 haftada bir) olmak üzere sistemik kemoterapi, diğer gruba ise sistemik kemoterapiye ek olarak ağızdan 200 mg/gün E vitamini verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası doğal öldürücü hücre aktivite yüzde değerleri incelenmiştir. İkinci grupta doğal öldürücü hücre değerleri birinci gruba göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: E vitamini, sistemik kemoterapi, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi.

SUMMARY

THE EFFECT OF SYSTEMIC CHEMOTHERAPY PLUS VITAMIN E ON THE NATURAL KILLER (NK) CELL ACTIVITY IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS

In this study we investigated the effect of systemic chemotherapy combined with vitamin E on the natural killer cell activity in patients with solid tumors. Forty patients were divided into two groups. One group (n=20) received systemic chemotherapy and the other (n=20) systemic chemotherapy combined with vitamin E given orally 200 mg/day for three months. Prior to therapy and following therapy percentage values of natural killer cells were measured. We found significantly increased values of natural killer cells in the treatment group in which combination of systemic chemotherapy and vitamin E was used.

Key words: Vitamin E, systemic chemotherapy, natural killer (NK) cell activity.

GİRİŞ

E vitamini T hücrelerinin diferansiyasyonunda önemli rol oynar. Antioksidan bir vitamin olduğu için, ana fonksiyonu hücre membranındaki fosfolipidlerin doymamış bağlarını serbest radikallerin hasarına karşı korumaktır; buna ek olarak immun cevabı düzenler (1).

E vitamininin timositlerde prostoglandin E2 oluşumunu inhibe ederek, T hücrelerine bağlı sitotoksiteyi arttırdığı tespit edilmiştir (2). Solid tümörlü hastalarda sistemik kemoterapi, tedavi öncesi normal olan NK aktivitesini deprese etmektedir (3). Bu durum, hastaların tümöre karşı olan doğal savunma mekanizmalarını ve doğal dirençlerini azaltmaktadır. Bu amaçla kemoterapiye eklenen E vitamininin has-

tarların immun fonksiyonu üzerine etkisini araştırmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırk kişilik solid tümörlü hasta grubu 20'şer kişilik iki gruba ayrılmıştır (Tablo I ve II). Hastaların sekizinde baş-boyun tümörü, 12'sinde akciğer, 10'unda kolon, 5 mide, 5'inde meme tümörü vardı. Yaş ortalaması birinci grupta 57±6; ikinci grupta 55±5'dir. Hastaların 20'si kadın 20'si erkekti. Hastaların hepsinde metastatik hastalık bulunmaktaydı. Baş-boyun tümörlü hastaların hepsi, akciğer tümörlülerin beşi, meme tümörlü hastaların üçü önceden radyoterapi görmüştür. Birinci grup hastalara üç ay (4 haftada bir 3 gün süreyle) sadece sistemik kemoterapi uygulan-

TABLO 1. SADECE KEMOTERAPİ VERİLEN GRUPTA KEMOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI NK DEĞERLERİ

	Yaş	NK1	NK2
1	54	4	4
2	52	8	6
3	61	6	6
4	68	12	10
5	58	15	10
6	49	10	8
7	55	20	15
8	60	5	3
9	60	9	6
10	44	11	8
11	53	18	12
12	55	16	10
13	57	19	14
14	65	21	17
15	62	20	20
16	60	4	4
17	58	5	3
18	55	12	7
19	58	22	20
20	47	13	6

TABLO 2. KEMOTERAPİ+E VİTAMİNİ VERİLEN GRUPTA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NK DEĞERLERİ

	Yaş	NK1	NK2
1	353	6	8
2	56	9	15
3	49	11	11
4	62	15	19
5	63	10	10
6	57	8	16
7	48	12	15
8	50	16	16
9	50	4	10
10	52	5	7
11	62	3	6
12	58	10	10
13	56	12	17
14	61	7	10
15	59	9	9
16	57	12	19
17	49	5	12
18	55	7	7
19	52	16	20
20	50	5	13

muş; beraberinde hiçbir vitamin preparatı verilmiştir. İkinci gruba ise, aynı sistemik kemoterapiye ek olarak E vitamini 200 mg/gün ağızdan üç ay süre ile her gün verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grupta da NK aktiviteleri araştırılmıştır. Serum NK yüzdelerinin hesaplanması için aşağıdaki işlemler yapıldı: Venöz kan örnekleri EDTA'lı vacutainer tüplere toplandı ve 100 µl alınıp üzerine 20 µl ilgli monoklonal eklendikten sonra, karanlıkta 30 dakı-

ka oda ısısında inkübe edildi ve sonra eritildi (Lysing solution, Smiltest kit, Becton Dickenson). Beş dakika sonra phosphate buffered saline (PBS) ile iki kez yıkandı. Hücre sayımları dakikada 1000 hücre gelecek şekilde ayarlandıktan sonra hücreler Fascon (Becton Dickenson) flow sitometresi kullanılarak sayıldı. Veriler 30 software programında değerlendirildi.

Olgun NK hücreleri Pcy reseptör CD16 (FCR III) ve neural hücre adhesyon molekülü CD56 yüzey işaretlerini eksprese ederler. CD16 ve CD56 NK hücrelerini saptamada kullanılmıştır. NK hücrelerinin normal yüzde değeri %6-29'dur.

İstatistiksel analizde Student t-test ve eşli T testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Grupların yaş ortalaması birinci grupta 57±6; ikinci grupta 55±5'dir (Student t-test; t=0.94; p>0.05).

Birinci grupta tedavi öncesi NK değeri %12.5±6.1; tedavi sonrası, %9.5±5.3'dür (eşli T test; t=6.2; p<0.001). NK yüzdesindeki düşüş anlamlıdır.

İkinci grupta NK değerlerinde anlamlı artışlar görülmüştür: Tedavi önceki NK değeri %9.1±3.9; tedavi sonrası %12.5±4.4 (eşli T test; t=5.3 p<0.001).

Sonuç olarak, sistemik kemoterapi süresince tedaviye oral E vitamini eklenmesi NK değerlerinde anlamlı artışa sebep olmaktadır.

TARTIŞMA

Takasugi ve ark. değişik solid tümörlü hastalarda NK fonksiyonunun değiştiğini göstermiştir. Bu olayın periferik kandaki monositlerin kontrolü altında olabileceğini bildirmişlerdir (4,5). Kanser hastalarında monositlerden, immun sistemde aşırı miktarda baskılayıcı unsurları görülen prostoglandinler salgılanmaktadır (6). Diğer bir olasılık da, bu hastalarda "glass adherent hücrelerin" büyük granüler lenfosit veya T lenfositlerde interferon sentezini bloke etmesi, bunun da NK aktivitesini baskılamasıdır (7).

Forbes ve ark. sistemik kemoterapi ile tedavi edilen akciğer tümörlü hastalarda NK aktivitesinin düştüğünü ve bunun tedaviye klinik cevap ile ilişkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir (8,9). Bhoopalam ve ark. özellikle tedavi öncesi NK fonksiyonu normal olan kanserli hastalarda, bu fonksiyonun kemoterapi sonrası düştüğünü tespit etmişlerdir (10).

Bazı araştırmacılar, diyetlerine E vitamini eklenen farelerde yardımcı T lenfosit fonksiyonunun arttığını göstermişlerdir (11,12). Öte yandan, E vitamininin immun cevabı düzenlemede rolü olduğu ve fagositozla meydana gelen lipid peroksit, prostoglandin, superoksit anyonlarının zararlı etkisine karşı hücreleri koruduğu tespit edilmiştir (13,14). Bu bilgiler ışık-

ğında, kemoterapi süresince bu zararlı artıklar bolca meydana geldiği için, sistemik kemoterapi süresince hastalara E vitamini verilmesinin immun fonksiyonu düzeltereği, hastaların doğal direncini arttıracığı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tappel AL. Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann NY Acad Sci* 203:12-28,1972.
2. Moriguchi S, Miwa H, Okamura M, Maekawa K, Kishino Y, Maeda K. Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 39:451-63;1993.
3. Braun DP, Harris JE. Effect of chemotherapy on NK function in the peripheral blood of cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 21: 240-45; 1986.
4. Takasugi M, Ramseyer A, Takasugi J. Decline of natural nonselective cell mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. *Cancer Res* 37:413-1977.
5. Targan SR. The dual interaction of prostoglandin E2 and interferon on NK cytic interaction and blockage of pre-NK cell recruitment. *J Immunol* 127: 1424;1981.
6. De Boer KP, Braun DP, Harris JE. Natural cytotoxicity and antibody-dependent cytotoxicity in in solid tumor cancer patients. Regulation by adherent cells. *Clin Immunol Immunopathol* 23:133, 1982.
7. Welsh RM. Natural killer cells and interferon. *CRC Crit Rev Immunol* 5: 55;1984.
8. Saijo N, Shimizu E, Shibya M, Irimajiri N, Takizawa T, Equchi K, et al. Effect of chemotherapy on natural-killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 46:180;1982.
9. Forbes JT, Grew FA, Oldham RK. Natural cell mediated cytotoxicity in human tumor patients. In: Herberman RB. ed., *Natural cell-mediated immunity against tumors*. New York: Academic Press, 1980:1031.
10. Bhoopalam N, Creekmore SP, Micetich KC, Nand S, Choudhury A. Natural killer cell activity in CBDC treated patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3:57; 1984.
11. Carwin LM, Shloss J. Influence of vitamin E on the mitogenic response of murine lymphoid cells. *J Nutr* 110:916-23;1980.
12. Tanaka J, Fujiwara Torisu M. Vitamin E and immune response enhancement of helper-T cell activity by dietary supplementation of Vitamin E in mice. *Immunol* 38:727-34;1979.
13. Tengerdy RP, Mathias MM, Nockels CF. Effect of vitamin E on immunity and disease resistance. In: Prasad KN, ed. *Vitamins, Nutrition and Cancer*, Basel: Karger 1984:118-22.
14. Baumgartner WA. *Antioxidants Cancer and the Immune Response. Trace Metals in Health and Disease* New York: Raver Press, 1979:295.