

# Serviks Uteri Karsinomlarında G6PDH (20 Olguda Sitoenzimolojik Araştırma)

G6PDH IN CERVICAL MALIGNANCY: CYTOENZIMOLOGIC STUDY

Dr.Figen DORAN\*, Dr.Seyhan VARİNLİ\*, Dr.Mehrnet Ali VARDAR\*\*  
Dr.Nihat ARIDOĞAN\*\*, Dr.Aytekin ALTINTAŞ\*\*

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji, \*\*Kadm Hastalıkları ve Doğum ABD, ADANA

## ÖZET

Bu çalışmada, 20 senikal malignansi olgusundan hazırlanan sennkal smear'lerde artmış G6PDH aktivitesini gösterilmesi amaçlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında servikal smear preparatlarma Nachlas'm modifiye tekniği uygulandı ve özellikle diskaryotik veya malign epitel hücrelerinde yüksek enzimatik aktivitenin varlığı izlendi. Böylece, sitoenzimolojik tekniğin diskaryotik, malign veya normal epitel hücrelerinin ayırımında yararlı bir teknik olduğu gözlemlendi.

Bu sitoenzimolojik teknik yaygın taramalar için uygun değildir. Ancak displastik lezyonların evolüsyonunun tayininde ve karsinoma tanısında oldukça yararlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sitoenzimoloji, Servikal smear, Glukoz altı fosfat dehidrogenaz

TKlinJinekolojist 1992, 2:39-42

Pentoz şantını düzenleyen glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH)'ın ve 6 fosfoglukonat dehidrogenaz (6PGDH)'ın tümör hücrelerinde ve mitoz ya da mayoz bölünme gösteren hücrelerde yüksek aktivasyonu saptanmıştır. Bu bulgudan esinlenerek serviks skuamöz hücreli karsinomlarında da Glukoz 6

Geliş Tarihi: 13.3.1991

Kabul Tarihi: 23.9.1991

**Yazışma Adresi:** Dr Figen DORAN  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji ABD ADANA

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

## SUMMARY

In this study, increasing G6PDH activity were demonstrated in malign cell of twenty servikal smears which were taken from servikal malignancy cases. It has been used Nachlas's technique in Çukurova University Medical Faculty Department of Pathology. The result of this study, It has been shown high enzymatic activity in dyskaryotic and malignant cells. It is suggested the cytoenzymologic techniques may offer help for identification of normal, dyskaryotic and malignant cells.

However this technique can not be used as a general screening test for malignancy, this technique is recommended for the evolution of dysplastic lesions and diagnosis of carcinoma.

**Key Words:** Cytocenzimology, Servikal smear, Glucose-6-phosphate dehydrogenase

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:39-42

fosfat dehidrogenazın aktivasyonunda belirgin artışın gösterilmesi mümkün olmuştur.

Bu çalışmada servikal karsinoma olgularında atipi gösteren epitel hücre gruplarında G6PDH'in sitoenzimolojik aktivite artışının gözlemlenmesi amaçlandı.

Vajinal yaymalarda, diskaryotik ve malign hücrelerin tanımında sitoenzimolojik tekniklerin önemi vurgulayan çeşitli araştırmalar literatürde sıklıkla yer almaktadır (1,2,3). Pek çok çalışmada malign hücrelerde laktik dehidrogenaz (LDH) glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH), 6 fosfoglukonat dehi-

drogerta/. (GPOHD)'in enzimlik aktivite yüksekliği gösterilmiştir (1,2,3). Böylece vaginal yaymalarda diskaryotik ve tnalign hücrelerin ayırımında sioenzimolojik tekniklerin önemi üzerinde durulmuş, displastik lezyonların evölüsyonunun tayini ve erken kanser tanısı yönüyle de yöntem değer kazanmıştır.

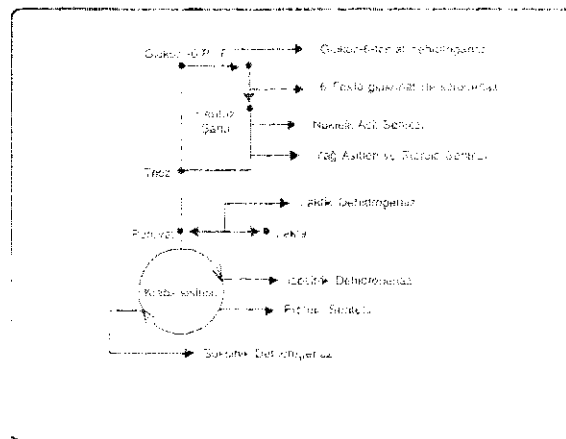
G6PDH ve 6PGDH pentoz şantint tegüle ederler, tümör hücrelerinde ve proliferasyon gösteren hücrelerde bu enzimlerin aktivasyonları artmıştır (4) (Tablo i).

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde servikal malignansi ön tanısı ile vaginal yayına ve punch biyopsi uygulanan, biyopsileri histopatolojik olarak kanser tanısı almış 20 olguda sioenzimolojik yöntemlerle G6PDH araştırıldı.

#### MATEMYEL - METOD

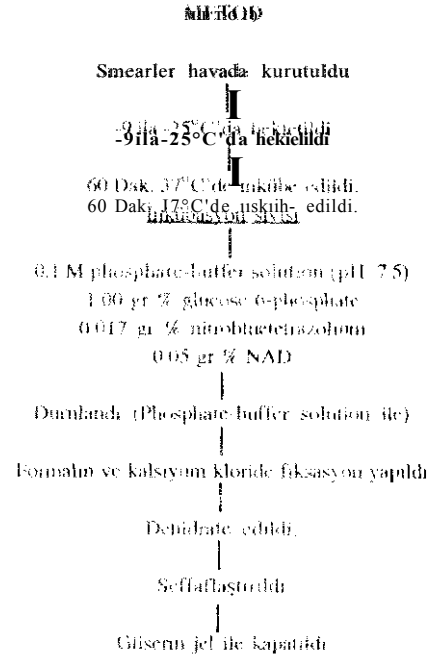
Kasık ağrısı, koitns sonrası ağrı, posfinenopozal katlama, diil./-nsiz vaginal kanama veya akıntı nedeniyle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran yaşları 39 ile 71 arasında değişen 20 kadın hastada jinekolojik muayene sonucu servikal malignansiyi şüphlendiren servikal erozyonlar farkedildi. Bu hastalardan servikal smear örnekleri ve eşzamanlı punch biyopsiler alındı. Her hastaya ait smear örneklerinden bir tanesi bir-iki dakika havada kurutulup deep-freeze'de -25 C derecede saklandı. Diğer iki smear örneği rutin Papanicalou yöntemi ile boyanarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Afiabilim Dalında değerlendirildi. Aynı hastalara ait punch biyopsi örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında "İnvaziv Epidermoid Karsinoma, Serviks, Punch biyopsi" şeklinde rapor edildi ve hastalarda servikalkarsino-

**Tablo 1.** Şematik olarak karbohidrat metabolizması



ma tanısı biyopsiler ile doğrulandı. Klinik olarak servilisi normal sınırlarda gözlenen 10 hastadan alınan smear materyalleri ise kontrol grubunu oluşturdu.

**Tablo 2.** Nachals'ın modifiye tekniği



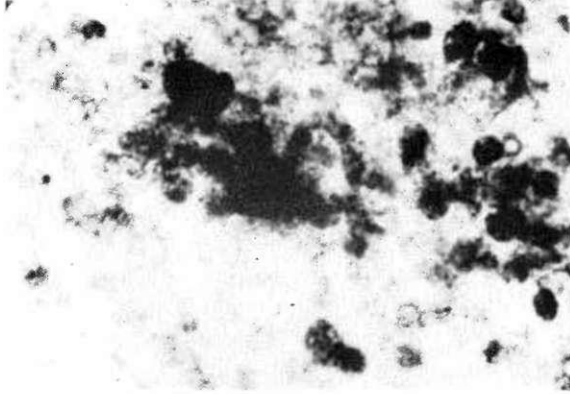
Deep-Freze'de saklanan, servikal karsinoma olduğu smear ve biyopsilerle doğrulanmış 20 smear örneğinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Nachals'ın modifiye tekniği ile G6PDH araştırıldı (Tablo 2).

#### BULGULAR

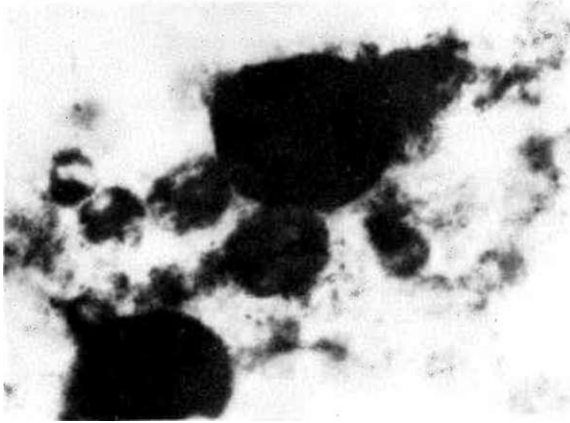
Deney grubu, servikal karsinoma ön tanısı almış 20 hastayı kapsayan seride, hastaların iki smear örneğine uygulanan rutin Papanicalaou boyası ile vakalarda malignansi ve displazi tanısı kuvvetlendi. Aynı hasta grubuna ait punch biyopsiler ile invaziv servikal karsinoma tanısı teyid edildi.

Nachals'ın modifiye metodu ile kontrol grubu smear örneklerinde süperfisiyel ve intermediate skuamöz hücreler negatif G6PDH aktivitesi gösterdi. Aynı kontrol grubu smear örneklerinde parabazal ve endoservikal hücrelerin bazılarında zayıf ya da orta derece şiddetli etizimatik aktivite saptandı (Şekil 1).

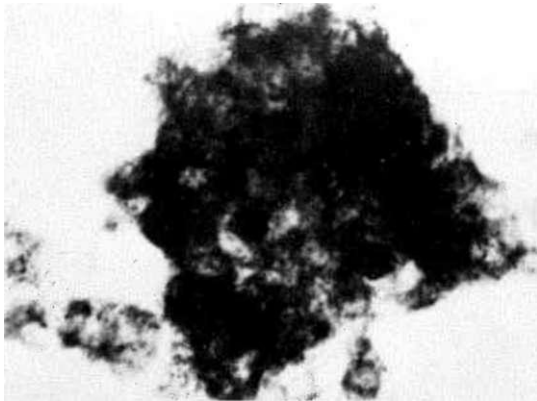
Servikal karsinoma olgularına ait servikal smear örneklerinde ise, 2 olguda atipi gösteren epi-



Şekil 1. Normal bazal ve parabazal hücrelerde düşük G6PDH aktivasyonu ve atipik epitel hücrelerinde belirgin pozitif boyanma (Nachals modifiye metod x 300).



Şikil 2. Dileransiy eplennoid karsionna olgusunda aulign nonkeralinize hücrelerde yüksek G6PDH aklivilesi (Nachals modiRye metod x 1000).



aktivasyonu (Nachals metod x 800).

tel hücrelerinde negatif sitoenzimatik boyanma izlenirken, 8 olguda orta şiddette pozitif, 10 olguda ise kuvvetli pozitif G6PDH boyanması elde edildi (Şekil 2,3).

Enzimatik aktivasyon varlığı diskaryotik hücrelerde intrasitoplazmik koyu mavi granüller halinde izlendi. Tüm olgularda smear prearatlarında intermediate ve süperfisiel epitel hücreleri, lökositler ve dörderlein basilleri negatif boyanma gösterdi.

## TARTIŞMA

İlk kez Ayre ve Goldberg 1966 yılında malign servikal epitelin sitoplazmik fraksiyonlarında sitoenzimolojik çalışmalarla LDH, isositrik dehidrogenaz, 6PGDH aktivitelerini ölçmüşler, araştırmacılar bu çalışma sonucunda özellikle LDH'nin benign ve tümöral dokulardaki belirgin aktivasyonu gözlemişler, buna karşılık isositrik dehidrogenaz ve özellikle de 6PGDH aktivitelerinin ancak tümöral dokuda yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir (4).

Bottham ve Gibbs tarafından araştırılan vaginal sekresyonlarda spektrofotometrik yöntemle dehidrogenaz tayini ve serviks ya da endometrium karsinomlarında yüksek aktivasyonun saptanması, Cameron ve Muir'in aynı çalışmayı geliştirilmesi Ku Chin Yen ve arkadaşlarına yeni sitoenzimolojik yöntemlerin bulunmasında ışık tutmuştur (2,4,5).

Bu çalışmada Ku Chin Yen'in uyguladığı metodun daha gelişmiş bir varyasyonu olan Nachals'm modifiye metodu uygulandı (6). Ortama hidrojen akseptörü AD eklendi ve böylece lipofajlar ile serbest lipid damlacıklarının boyanması minime indirildi.

Ku Chin Yen kendi yöntemi 124 servikal karsinoma olgusunda sitoenzimolojik araştırma yaptı. Sonuçta %0.8 yalancı negatif, %1.6 yalancı pozitif sonuç buldu (4). Montanari ise 161 olguyu kapsayan serviks karsinomu serisinde (155 İnvaziv, 6 insitu) enzim çalışmalarının %97 oranında smear preparatlarında doğru tanıya götürdüğünü gösterdi (7). Ancak Montanari'nin çalışmasına konu olan matatyelerde sitoenzimolojik araştırma, kullanılan yöntemdeki hidrojen akseptörü eksikliği nedeniyle yaygın olarak lipid damlacıkları ve lipofajların da boyanması ile sonuçlandı (7).

Çalışmamızda metoda hidrojen akseptörü eklenmiş olduğu için lipid ve lipofaj boyanması gözlenmedi. Olguların %90'nında diskaryotik epitel hücrelerinde yüksek G6PDH aktivasyonu izlenmesine

karşın 2 olguda alınan negatif sonucun smear preparatının deep-freeze'e taşınmasındaki gecikme ya da uygun ısıda muhafaza edilememesi gibi teknik hatalara bağlı olabileceği düşünüldü.

Thiery ve Wilighagen, Windy ve Dawson normal serviksli ve karsinomlu vakalarda doku kesitlerinde yaptıkları çalışmalarda normal stratifiye epitelin bazal tabakasında orta ve yüksek LDH ve G6PDH aktivitesini bulmuşlar, bu aktivasyonun yüzey tabakalarına doğru tedricen azaltmakta ve süperfisyel tabakada tamamen kaybolduğu göstermişler bu sonucun bazal tabakayı örnekleyen hücre kümelerinde pentoz şantının hızlı olmasına bağlı olduğu konusunda fikir birliğine vannaşlardır (1,7). Çalışmamızda da kontrol grubu smear örneklerinde intennediate ve süperficyel skuamöz hücrelere negatif G6PDH aktivasyonuna karşın parabazal ve endoservikal hücrelerin bazılarında zayıf ya da orta şiddette enzimatik aktivite varlığı görüldü. Bu sitoenzimolojik reaksiyonun bazal tabaka hücrelerindeki hızlanmış pentoz şantına bağlı olabileceği düşünüldü.

## SONUÇ

Serviks insitu ve invaziv karsinomlarında servikal, vaginal smear mataryellerinde G6PDH araştırılması ışık mikroskopuna yardımcı bir yöntemdir. Geniş olgu serilerinde özenli çalışmalar ile anlamlı sonuçlar alınabilir. Bu enzim çalışmaları dokuların frozen kesitlerine uygulanabilir. Böylece serviks kar-

sinomlarında histopatolojik ve sitoenzimolojik çalışmalar koordine yürütülebilir.

Malign ya da diskaryotik hücreler ile normal hücrelerin servikal smearlerde ayırtedilmesinde yardımcı bir yöntem olarak değer kazanan bu sitoenzimolojik metod şüphesiz yaygın taramalar için uygun değildir. Ancak displastik lezyonların tanımında ve karsinoma tanısında yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Monk Dİ. Cytochemical examination of lactic dehydrogenase and Glucose-6-phosphate dehydrogenase in smears from the uterine cervix. *Acta Cytologica* 1969; 13: 5: 265-9.
2. Cameron CD, and Ilusain OAN. 6 phosphogluconate dehydrogenase activity in vaginal fluid; Limitations as a Screening test for genital cancer. *Brit Med J* 1965; 1: 1529-30.
3. Dutu R. Cytoenzymologic investigations on carcinomas of the cervix uteri. *Acta Cytologica* 1980; 24: 160-6.
4. Ayre HA and Goldlierg DM. Enzymes of the human cervix uteri; Comparison of dehydrogenase of lactate, izocitrate, and phosphogluconate in malignant tissue samples. *Brit J Cancer* 1966;20:743-50.
5. Bonliam DG and Gibbs DF. A new enzyme test for gynaecological cancer; 6 phoshoghiconate dehydrogenase activity in vaginal fluid. *Brit Med J* 2: 823-4, 962.
6. Palaoro L. Cytochemical assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase in koilocytes. *Acta Cytologica* 1988; 32: 3: 303-6.
7. Manlanari GD. M'FTS method (Letter to the Editors). *Acta Cytol* 1967; 11: 167.