

# Poliaminler: Fizyolojik Önemi ve Hastalıklar ile İlişkisi

A.Muzaffer DEMİR<sup>1</sup>, Özden VURAL<sup>2</sup>

## ÖZET

*Biyolojik oluşumlarda yaygın olan ve molekul yapıları 50 yıl önce saptanmış olan Putresin, Spermin ve Spermidin üç alifatik aminidir. Hücre büyümeye ve farklılaşmasını teşvik eden pek çok sayıda etmen, poliamin biosentezinde rol oynayan enzimleri regüle ederler.*

*Bu çalışmada esas olarak poliaminlerin büyümeye olaylarındaki etkileri derlendi. Özellikle hızlı büyüyen neoplastik dokulardaki poliamin düzeyleri ve biyosentezleri ile ilgili enzimlerin değişimleri gözden geçirildi. Ayrıca, deneyel ve klinik çalışmaların sonuçları bildirildi ve kanser tanısı ve nükslerdeki önemi vurgulandı..*

**Anahtar Kelimeler:** Poliaminler, Putresin, Spermin, Spermidin, Kanser

## SUMMARY

### POLYAMINES: PHYSIOLOGICAL IMPORTANCE AND RELATION WITH DISEASES

*Putrescine, Spermin and Spermidin are three aliphatic amines of widespread biological occurrence whose molecular structures were established over 50 years ago. Various biosynthetic enzymes of polyamines are regulated by innumerable agents that stimulated cell growth and differentiation.*

*In this study, we reviewed mainly the effect of polyamines on growing process. Specially, alterations of polyamine contents and the activities of polyamine biosynthetic enzymes in rapidly growing tissues and in neoplastic tissues were surveyed. Besides these, the results of the experimental and clinical studies were reported and these studies shown that polyamines are important the diagnosis, efficiency of the therapy, the determination of the reapease of the cancer.*

**Key Words:** Polyamines, Putrescine, Spermine, Spermidine, Cancer.

Poliaminler (PA), prokaryotik ve ökaryotik yapıya sahip tüm hücrelerde bulunan doğal alifatik aminler olup, 1971 yılında Russel'in tümörlü hastaların idrarında bu aminlerin arttığını göstermesi çarpıcı olmuştur (1). Günümüzde ölüm sebepleri arasında ikinci sırayı alan malign hastalıkların erken tanısında kullanılabilme olasılığı, bu yöndeki çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır.

Son yirmi yıl içinde PA'lerin hücre fizyolojisindeki yeri ve tümör markeri olabilirliği açısından klinik ve deneyel çok sayıda çalışmalar yapılmasına karşın, PA'lerin hücre içindeki fizyolojik rolü ve fonksiyonu tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır.

Konunun güncel olması nedeniyle, bu makalede PA'lerin tanımı, biyosentezi, fizyolojik önemi ve hastalıklarla ilişkisi literatür bilgilerine dayanarak derlenmiştir.

## POLİAMİNLERİN YAPISI

PA'ler amonyaktaki hidrojen atomları yerine alkil gruplarının gelmesi ile oluşmuş, katyonik yapıdaki alifatik aminlerdir. Putresin (Put), Spermidin (Spd) ve Spermin (Spm) olarak bilinen üç adet PA mevcuttur. PA'lerin molekül ağırlıkları ve yapıları Tablo I'de gösterilmiştir (1,2).

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Trakya Univ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, EDİRNE

<sup>2</sup> Prof.Dr., Trakya Univ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, EDİRNE

TABLO I. Poliaminler

Poliamin	Molekül Ağırlığı	Kapalı Formülü
Putresin	88.0	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$
Spermidin	145.2	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$
Spermin	202.0	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

PA'lerin tarihi nükleik asitlerin tarihinden 200 yıl daha eski olup, ilk kez 1678 yılında Van Leeuwenhoek, Spm fosfat kristallerini insan seminal sıvısında göstermiştir. PA'ler bazik maddeler olduğundan, polianyonlara kuvvetle bağlanırlar ve sulu ortamda kolayca erime özelliğine sahiptirler. PA'ler vücut sıvalarında serbest olarak bulunabildiği gibi, proteinlerle konjugat halinde de bulunurlar. Normal ortalama serum seviyeleri kullanılan yöntemle bağlı olarak değişmekte olup, nmol/ml düzeylerindedir. İdrarla günlük, ortalama PA atılımı yaklaşık 4-10 mg'dır. Eritrosit içi PA düzeyleri serumdan bir kaç kat daha fazladır. PA'ler açısından vücutun depo yeri olarak eritrositler düşünülmekte ve eritrosit içi PA düzeyinin hücre çoğalması için bir indeks olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (3). Doku PA düzeyleri ise, değişken olup metabolik aktivitenin derecesini yansıtmaktadır (2,4).

Hamilelikte, yanıklarda, tubuler transport bozukluğu olan genetik hastalıklarda, üremide, Diabetes Mellitus'ta, sirozda ve neoplastik hastalıklarda; gerek dokularda, gerekse vücut sıvalarında PA düzeylerinde artış gözlenmektedir (1,5).

## POLİAMİNLERİN BİYOSENTEZİ ve YIKILIMI

PA'lerin primer öncü maddeleri L-Ornitin ve L-Metionin'dir. Put, Ornitin'in dekarboksilasyonu sonucu meydana gelir. L-Metionin'den ayrılan bir aminopropil kökünün enzimatik olarak Put'ne eklenmesi ile Spd; iki aminopropil kökünün eklenmesi ile Spm oluşur. PA'lerin biyosentezinde rol oynadığı kesinlik kazanmış ve klinik önemi olan 4 adet enzim bilinmektedir (Şekil I) (6,7,8).

i) **Ornitin Dekarboksilaz (ODC; EC 4.1.1.17):** Ornitin'in dekarboksilasyonundan sorumlu olup, memeli hücrende yarılanma ömrü en kısa olan enzimler arasındadır. Yarılanma ömrü sadece bir kaç dakika olup, B<sub>6</sub> vitaminine bağlı olarak çalışan bir enzimdir. ODC aktivitesi, istirahat halindeki G<sub>0</sub> hücrelerinde çok düşük düzeylerdedir. Hücre içi ODC aktivitesi, bazı aminoasitler, hormonlar, ilaçlar, virusler, çeşitli mitojen ajansları, ortam osmolaritesindeki değişimler ve hücre membranının zedelenmesi gibi bir çok faktörlerin etkisi ile artmaktadır. Buna karşın ODC

aktivitesi, hücre içinde bulunan Antizim adı verilen bir protein tarafından inhibe edilir. Ayrıca α-Difluoromethylornitin (DFMO) adlı sentetik ornitin analogu ile de irreversibl olarak inhibe edilir. DFMO'nun antiprotozoal, antiviral ve antitümör ajan olarak tedavi edici potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür (8,9,10).

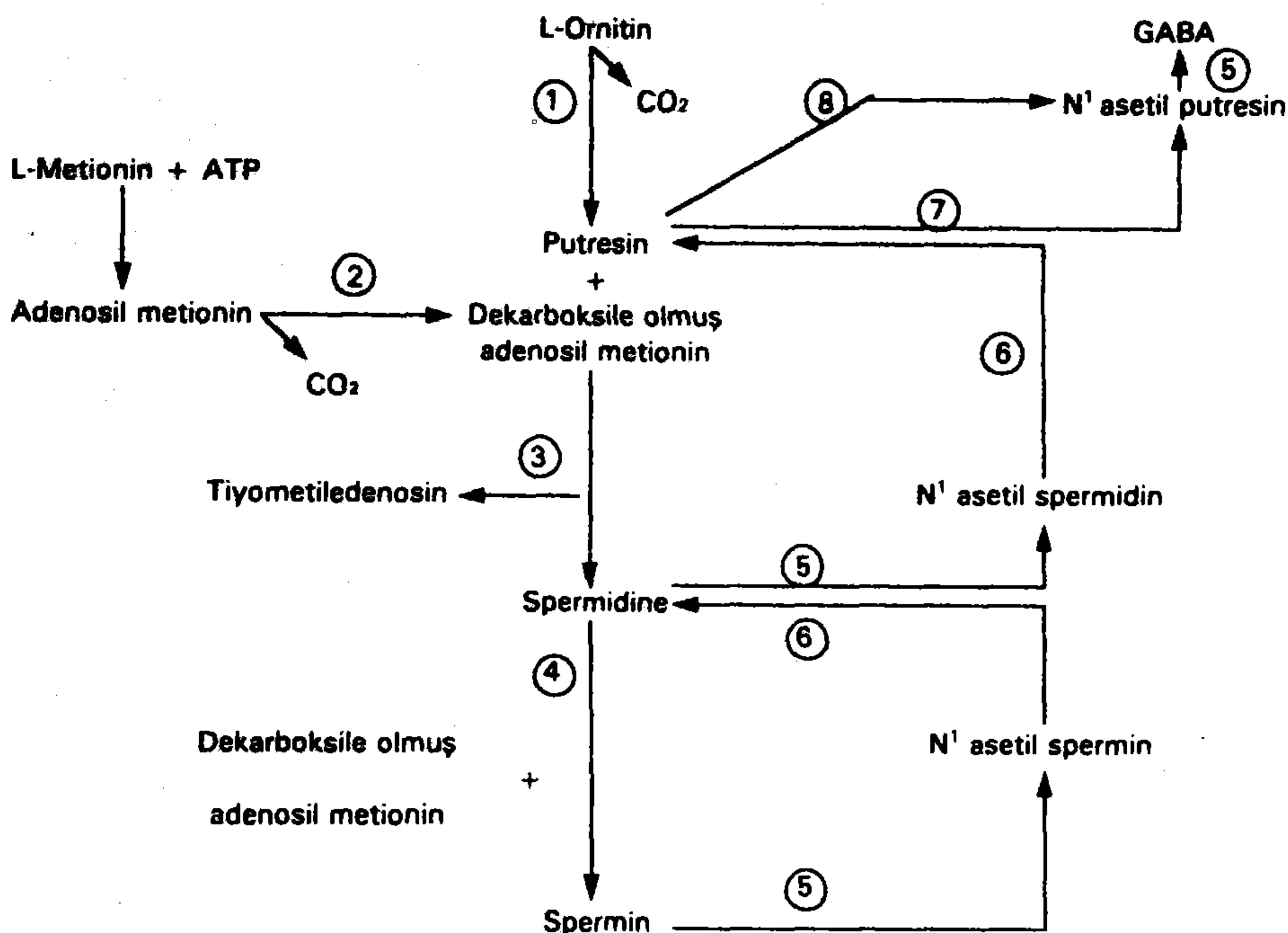
ii) **S-Adenosilmetionin Dekarboksilaz (SAMDC; EC 4.1.1.50):** S-Adenosilmetionin'in dekarboksilasyonu sonucu, S-Adenosilmetionin'in oluşmasını sağlayan enzim olup kofaktörü piruvattır. Sentetik olarak elde edilen Metilglioksalbisguanil Hidrazon ile inhibe edilir. Deneysel çalışmalarla bu maddenin hücre içi, Spd ve Spm konsantrasyonunu azalttığı, Put düzeyini ve ODC aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Daha önceki mitokondrial toksisite için kullanılan bu maddenin tedavi edici potansiyeli az olup, günümüzde pek kullanılmamaktadır (11,12).

iii) **Spd Sintaz (EC 2.5.1.16) / Spm Sintaz (EC 2.5.1.22):** Aynı özellikte iki enzim olup, birer propil amino transferazlardır. Spd Sintaz Put'e bir aminopropil kökünün eklenmesini sağlayarak Spd; Spm Sintaz ise iki aminopropil kökünün eklenmesini sağlayarak Spm oluşumunu gerçekleştirir. Spd Sintaz inhibitörü S-Adenosil-3-tio-1,8-diamino oktan; Spm Sintaz inhibitörü ise 5-metil-tio-adenosin olup, hücre içinde endojen olarak bulunurlar. Her iki inhibitör maddenin de klinikte kullanım alanı yoktur (12).

PA'lerin yıkımı ise birbirlerine dönüşerek meydana gelir. Spm'den Spd, Spd'den ise Put oluşur. Spm ve Spd'in yıkılması için N<sup>1</sup> asetil ile asetillenmesi gereklidir ki bu evrede rol oynayan enzimler her ikisi için de aynı olup, Spm/Spd-N<sup>1</sup> asetil transferaz adını alırlar. Asetillenen Spm ve Spd flavine depandan bir enzim olan poliamino oksidaz ile parçalanıp Put'e dönüşür. Daha sonra Put asetillenerek veya diamino oksidaz ve aldehit dehidrogenaz etkisi ile gama amino bütirik asite (GABA) dönüşür. Bu yolun amacı, hücre içinde Spm ve Spd'in toksik düzeylere erişmesini engellemektir (Şekil I)(13).

## POLİAMİNLERİN FİZYOLOJİK ÖNEMİ

Tüm prokaryotik ve ökaryotik nükleus yapısına sahip hücreler, Put ve Spd'i sentezlerler. Buna karşın Spm sadece nükleus içeren ökaryotlarda



**ŞEKİL 1. Poliamin biyosentezi ve metabolizması:**

1- Ornitin Dekarboksilaz; 2- S-Adenosilmethionin Dekarboksilaz; 3- Spermidin Sintaz; 4- Spermin Sintaz; 5- Spd/Spm N1 Asetil Transferaz 6- Poliamin Oksidaz; 7- Asetil Transferaz; 8- Diamino Transferaz; 9- Aldehit Dehidrogenaz

bulunur. Nükleus içeren kan hücrelerinde Spm konsantrasyonu, nükleus içermeyen diğer kan hücrelerine kıyasla daha fazla olmakla beraber, Spm'in hücredeki nükleus varlığı ile ilgili olup olmadığı tam anlaşılamamıştır (1).

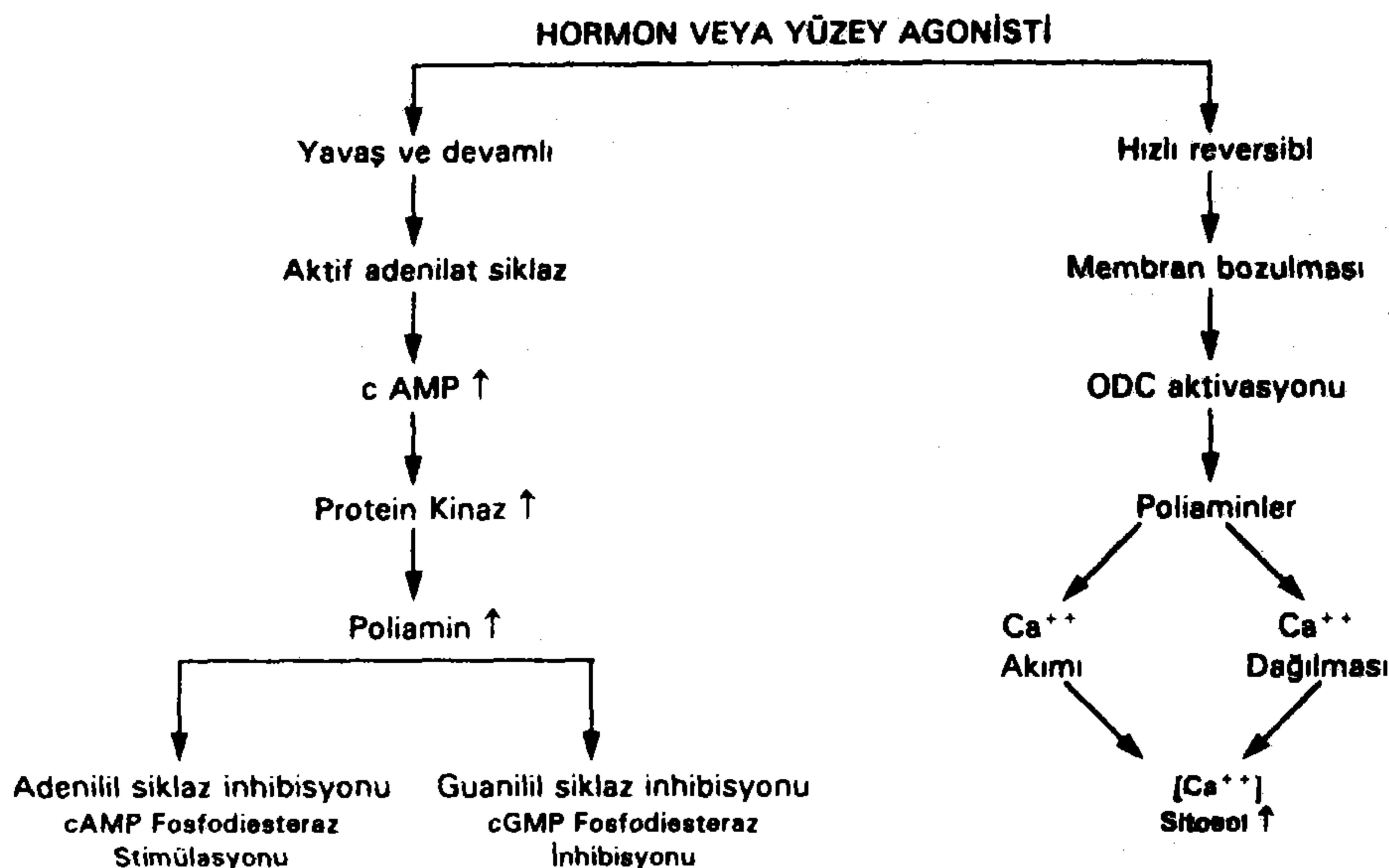
PA'ler çeşitli değişik etki mekanizmaları ile büyümeye, gelişme ve farklılaşmayı düzenlemektedirler. DNA - RNA sentezini uyarır ve transkripsiyon - translokasyon olaylarını kolaylaştırırlar. DNA ve RNA'ya kuvvetle bağlanarak, DNA'nın çift sarmal yapısını stabilize ederler ve Spd - Spm RNA polimerazı uyararak RNA'nın RNA-DNA-enzim kompleksinden ayrılmasını kolaylaştırırlar (14,15).

a) Büyüme, Gelişme, Farklılaşma: PA'lerin prokaryotlardan, çok iyi farklılaşmış memeli hücresına kadar tüm yaşayan canlılarda olması organizmadaki büyümeye, gelişmeye ve farklılaşma

olaylarında oynadığı rolün önemini düşündürmektedir.

Haemophilus Parainfluenza ve Aspergillus Nidulans büyümek için kesinlikle Put'e ihtiyaç duyarlar (1). Elde edilen verilere göre, bakterilerin bölünmeden önce PA'lerin belli bir eşik değere ulaşması gerekmektedir. Ayrıca Amfibian oositlerin mitotik matürasyonu sırasında Put düzeyinde ve ODC aktivitesinde artma saptanmış ve PA sentezi DFMO ile inhibe edildiğinde matürasyonun durakladığı bildirilmiştir.(14). Aynı bulgular memeli embriyosunda da gösterilmiştir. Bitkilerde de büyümeye ve PA seviyeleri arasında pozitif korelasyon veren bulgular elde edilmiştir (1).

Sığanlarda parsiyel heptektomi sonrası ODC aktivitesinde artış meydana gelmekte ve PA sentezi inhibitörleri ile karaciğerin rejenerasyonu



ŞEKİL II. Hücrenin uyarılması ve poliaminler ile ilişkisi.

geciktirilebilmektedir (16). Yine sıçan ince barsak hücrelerinde morfolojik-biyokimyasal matürasyonun ve hiperplazinin PA biosentezine bağlı olduğu gösterilmiştir. Döllenmiş tavuk embrioları, hızlı büyümeye için iyi bir örnek olduğundan, PA'ların büyümeye ve gelişme üzerine etkisi bu model üzerinde araştırılmıştır. Gelişim sırasında Spd ve Spm inkübasyonun 4. ve 14. gününde olmak üzere iki kez, Put ise sadece 4. günde olmak üzere bir kez maksimum düzeye erişir. Put'in ikinci bir kez yükselmeyiği, PA sentezinin öncü maddesi olması şeklinde açıklanmaktadır (14).

**b) PA'ler ve Hücre Siklusu:** PA'ların hücre siklusunda önemli rol oynadığı ve DNA replikasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. PA seviyeleri hücre siklusunun fazlarına göre değişkenlik gösterir ve geç G<sub>1</sub> fazında pik düzeye ulaşır. Aktive olmuş lenfositler DFMO ile inkübe edildiğinde, DNA replikasyonu durur ve hücrelerin çoğunluğu S fazında kahr. Chinese Hamster Oosit hücreleri  $\alpha$  metil ornitin (tupki DFMO gibi bir ODC inhibitörüdür) ile karşılaşduğunda, hücrelerin çoğalma zamanının (doubling time), G<sub>1</sub> ve S azının uzadığı gözlenmektedir. S ve G<sub>2</sub> fazındaki uzamalar

Ehrlich ascites tümör hücrelerinde de gösterilmiştir (6).

**c) PA'ler ve Hücrede Anabolizan Etkileri:** Çok sayıda deneyel ve klinik çalışma, PA'ların hücre çoğalmasında düzenleyici olarak görev aldığı göstermiştir (7,17). Tek taraflı nefrektomi geçiren kişilerde, diğer taraftaki böbrekte ODC aktivitesinde ve PA düzeyinde artış meydana gelmekte, bu olaylar Aktinomisin D verilerek engellenebilmektedir (17). Aynı olaylar çeşitli nedenlerle oluşturulan sol ventrikül hipertrofilerinde de gösterilmiştir (17). Bu olaylar hormonlar ve bazı membran yüzey agonistleri ile de oluşturulabilmektedir. Anabolik etki yapan tüm hormonlar, ODC aktivitesinde artış meydana getirmektedir. Steroid yapıdaki hormonların PA sentezini ve RNA'yı uyardığı gösterilmiş, bu uyarıda ara metabolizmada siklik nükleotidlerin rol oynadığı saptanmıştır. Uyarılan hücrede cAMP düzeyindeki artış, protein kinaz üzerinden ODC aktivitesinde artışı neden olmaktadır. Diğer taraftan hücre içi PA artışı, hücre içi kalsiyum iyonunun artışını ve dağılımını düzenleyip kalsiyum ile ilgili reaksiyonları hızlandırmaktadır (5,18)(Şekil II).

d) Transformasyon ve PA İlişkisi: Neoplastik hücrelerdeki biyotransformasyonun PA düzeyindeki artış ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (19,20). Transforme hücrenin DNA sentezi için PA gerektiği, DFMO ile PA biosentezi inhibe edildiğinde; transforme hücrelerin sentez fazında beklediği saptanmıştır (16). Piliç fibroblast kültürlerine onkojenik virusler konulduğunda, biyotransformasyon gözlenmekte; başlangıçta ODC aktivitesinde ardından Put konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir. Bu etkilerin hepsi fibroblast kültürlerine non-onkojenik virusler konulduğunda gözlenmemektedir (14,21).

### POLİAMİNLERİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Hücre çoğalması için gerekli olan PA'lerin, tüm dokularda ve vücut sıvalarında aşırı derecedeki artışı fizyolojik durumlarla beraber, bazı hastalıklarda da gözlenmektedir. Gebelik, yara iyileşmesi gibi fizyolojik durumların yanında; yanıkta, Diabetes Mellitus'ta, karaciğer fibrozunda, üremide ve neoplastik hastalıklarda, özellikle etkilenmiş dokularda ve vücut sıvalarında hiperpoliaminemeye rastlanmaktadır (5). Toksik düzeylere varan PA artışının klinikte; glukoz tolerans bozukluğu, insülin rezistansı, kronik hastalıklar anemisinin etyopatogenezi, nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarının bozukluğu, üremideki metabolik bozukluklar, kan-beyin bariyerinin anatomi yapısındaki düzensizlik ve mental durum değişiklikleri ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (5). Neoplastik hastalıklardaki anormal hücre çoğalmasının PA ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bütün dikkatler bu yöne çekilmiştir. Özellikle hücre siklus kinetiği hızlı olan malign hastalıklarda, PA düzeylerinde belirgin artış gözlenmektedir (19,20,21). Bu gözlem kanserin erken tanısı, tedavi etkinliğinin ve nükslerin değerlendirilmesi açısından, PA'lerin faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca PA biosentez inhibitörleri, bazı infeksiyon ve neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliği açısından değer kazanmıştır.

### DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ HİPERPOLİAMİNEMİNİN ETKİLERİ

Deney hayvanlarında yapılan çalışmaların pek çoğu akut hiperpoliaminemii oluşturularak yapılmıştır. Deneysel hiperpoliaminemide, en fazla etkilenen sistem merkezi sinir sistemi olup; oluşturduğu klinik tablo ise üremik tabloya benzemektedir. *In vitro* olarak Spm beynin oksijen

usageunu azaltır. Deney hayvanlarına intramüsküller Spm injeksiyonu yapıldığında; adipsia, ataksi, epileptik ataklar, arka ayakların paralizisi, hipotermi, koma ve ölüm gözlenir. Aynı doz insanlara yapıldığında devamlı olarak kusmaya neden olur. Parenteral PA verilmesi histamin ve katekolamin deşarjına yol açar ve olasılıkla mevcut olaylar, bu maddelerin aşırı salınımı sonucu oluşmaktadır (5). Akut Spm artışının, Spd artışından 20 kez daha fazla nefrotoksik etkisi vardır. Fakat hayvanlara düşük dozda uzun bir süre Spm verildiğinde, nefrotoksisite olmaksızın mezangial proliferasyon meydana gelmekte, diüretik etkisi ortaya çıkmaktadır. Yüksek dozda ise nonspesifik akut renal yetersizliğinin tipik bulguları oluşmaktadır (6,22).

Spm ve Spd'in kalb kasına toksik etkileri olup, kalb kası fonksiyonlarının depresyonunu ve miyositolizizi meydana getirirler. Akciğerlerde hızlı bir şekilde pulmoner ödemeye yol açarlar.

Yüksek serum konsantrasyonlarındaki Spm, kemik iliğinde eritroid öncü hücrelerin koloni oluşturmmasını ve gelişmesini inhibe ederek anemi oluşmasına neden olmaktadır ve bu etkileri antipoliamin serumlar kullanılarak yok edilebilmektedir. PA'ler bunlardan ayrı olarak nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını reversibl olarak inhibe edebilmektedir (5,19,23).

Hiperpoliamineminin biyokimyasal yönü ise; *in vitro* ortamda  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPazın, fosfolipaz A<sub>2</sub> ve C enzim aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (18).

### HİPERPOLİAMİNEMİNİN KLINİKTE GÖRÜLEN ETKİLERİ

Gerek dokuda ve gerekse vücut sıvalarında PA'lerin fazla miktarda olması pek çok sistemi olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle yanık, üremi ve kanserde serum PA düzeyleri çok artar ve bu 3 olayda metabolik olaylar benzerlik göstermektedir.

i) Endokrin Sisteme ve Metabolizmaya Etkileri: Gebeligin son dönemlerinde Spm ve Spd düzeyleri hızlı bir artış göstermeye, buna paralel olarak glukoz intoleransı ve insülin rezistansı gözlenmektedir (5,24). Üremik hastalarda, sirozlular, kanserlilerde, obesitesi olanlarda ve mikroprolaktinomallarda da glukoz intoleransı ve insülin rezistansı gösterilmiştir. Akromegalik hastalarda ve insüline bağlı olan ve olmayan erişkin tipi diabette, yukarıda anlatılan metabolik olaylara ek olarak üriner PA atılmışında artış saptanmıştır.

Bu etkiler göz önüne alındığında PA'lerin glukoz metabolizmasında rol oynadığı düşünül-

mektedir. Fakat bu etkisi glukoliziz veya glukoneogenez üzerinden olmamaktadır. Bu hasta serumlarının fosfofruktokinaz enzim aktivitesini inhibe etikleri in vitro olarak ortaya çıkarılmıştır (5,25).

**ii) Hematopoez ve İmmunité:** Yanıklarda, üremik hastalarda ve kanserli olgularda eritrosit yaşam süresinin kısalığı ile beraber normokrom-normositer bir anemi mevcuttur. Bu hastalıklarda eritrosit şekil değişikliği olmakta ve sıkılıkla burr cell oluşumu gözlenmektedir. Eritrosit içi Na konsantrasyonu artmış ve  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPazı aktivitesinde azalma olmuştur. Yukarıda da sözü edildiği gibi Spm'in hem in vitro hem de in vivo olarak eritroid öncü hücrelerin koloni oluşturmasını ve gelişimini inhibe ederek anemi oluşturduğu ve bu etkinin spesifik antiserumlarla yok edildiği gösterilmiştir (5,19,23).

Üremik ve yanıklı hastaların serumları nötrofil fonksiyonlarını, nötrofil kemotaksisini ve migrasyonunu bozar. Bu nötrofiller yıkandığında veya normal serum ile resüspans edildiğinde, normal kemotaksi ve migrasyon fonksiyonunu tekrar kazanır. (5,19).

Gebelik süresince, PA düzeyi ve diamin oksidaz aktivitesi artması ile birlikte lenfositlerin mitojenik stimulasyona yanıtı azalmıştır. Aynı bulgular üremik hastalarda da mevcut olup, ayrıca üremik serumun normal bireylerin lenfositlerinde de mitojenik yanıtını inhibe ettiği bilinmektedir. Üremik lenfositler yıkandırsa veya normal serum ile resüspans edilirse, mitojenik ajan ile tekrar uyarılma özelliğini kazanmaktadır. Üremik serumda bulunan ve lenfosit transformasyonunu inhibe ettiği öne sürülen metilguanidin, timosin ve cAMP'nin serum düzeyleri çok düşük olmakla birlikte, PA düzeyleri ve diamin oksidaz aktiviteleri çok artmıştır (5,22).

**iii) Yanıklı Olgularda:** PA seviyeleri normal kişilere oranla 4-6 kez daha fazla artar. Yanık anemisinde, burr cell oluşumu, eritrosit yaşam süresinin kısalığı ve eritropoezde inhibisyon görülür. Yanıklı hastaların eritrositleri sağlıklı kişilere verildiğinde, normal özelliklerini tekrar kazanırlar. Yanıklı hastanın serumu, nötrofil fonksiyonlarını ve lenfosit transformasyonunu reversibl olarak inhibe eder (5).

**iv) Merkezi Sinir Sistemi.** Hiperpoliamine-mide kan-beyin bariyerinde (K-BB), mental durumda ve beyin alüminyum düzeyinde değişiklikler görülür. K-BB'nin permeabilitesindeki artışın, DFMO ile tedavi edilen hastalarda normale döndüğü gösterilmiştir (5). Beyin alüminyum seviyelerinde artışla beraber, mental dengede sapmalar olmaktadır. Aynı bulgular, terminal dönem karaciğer parankim hastalıklarında da görülür.

**v) Böbrek Üzerine Etkileri:** Spm düşük dozlarda diüretik etki yapmakta, yüksek dozlarda non-spesifik akut renal yetersizlige bağlı lezyonlar oluşturmaktadır. Spm böbrek üzerine Spd'den 20 kez daha fazla toksik olduğundan, ve uzun süreli düşük dozda Spm'in mezangial proliferasyon oluşturduğundan yukarıda söz edilmiştir.

Kronik Renal Yetersizlikte (KRY) serum kreatinin düzeyi 6% mg'a varınca, serum PA düzeyinde belirgin artışlar gözlenmektedir. KRY'li ve düzenli hemodialize giren hastaların gerek serum ve gerekse eritrosit içi PA düzeyleri kontrol grubuna göre 2-5 kez daha yüksektir. Spm'e göre, Spd düzeyi 4-10 kez daha fazla artmaktadır. Rutin hemodializ serum PA düzeyini normalin üst sınırına bile indiremez. Üremik serumda Spd, Spd'ini bağlayan Spd-peptid adında (ana Spd peptidi) bir peptid ile konjugat halinde bulunur. Bu peptidin aynı zamanda insülini bağlama özelliği vardır. Peritoneal dializin gerek serum, gerekse doku PA düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Üremide görülen tüm metabolik, endokrin, hematopoietik ve immunite değişiklikleri önceki bölümlerde özetlenmiştir. Üremide görülen artmış doku kalsiyumu, olasılıkla PA'lerin kalsiyumun hücre içinde dağılımasına ve birikimine bağlı olarak oluşmaktadır (5,22).

KRY'te sağlam kalan böbrek dokusunda, hipertrofi ve hiperfiltrasyon görülen bir bulgudur. KRY'te tanımlanan bazı maddeler, intravasküler değişikliklere ve mezangial hücre proliferasyonuna yol açarlar. Hemodializli hastaların serumları, in vitro olarak düz kas hücresinin proliferasyonuna neden olmaktadır. Mezangial hücreler ve arter düz kas hücreleri ortak embriojenik orjinal oldukları için benzer kontraktıl yapıya sahiptirler ve Anjiotensin II ve Vasopressin gibi farmakolojik ajanlara benzer cevaplar verirler (26).

İçeriği aminoasitten zengin diyet alan KRY'li hastaların glomerüler kayıplarının fazla olduğu ve bu diyetin hastalarda, PA'lerin serum düzeylerini ve idrarla atılması artırıldığı gösterilmiştir. PA'lerin glomerüler morfoloji üzerine etkilerini araştırmak için preliminer yapılmış bir çalışmada : farelere 21 gün boyunca düşük dozda (15 mg/kg/gün) Spm intraperitoneal olarak verilmiş ve glomerüllerle-tubulularla hiç bir sitotoksik etki görülmemiştir. Bununla beraber kortikal ve jukstameduller glomerüllerin morfometrik analizi yapıldığında; glomerüler nükleus sayısı / glomerüler alan oranında hiç bir değişiklik görülmemesine karşın, mezangial alan / glomerüler alan oranı % 47 artmıştır. Spm'in kortikal glomerüllerden çok, jukstaglomerüllerde hipertrofi ve hiperplaziye yol açtığı gözlenmiştir.

KRY'ının etyopatogenezinde PA artışının önemli rol oynaması olası görülmektedir (5,22).

## DENEYSEL TÜMÖRLERDE POLİAMİNLER

Ehrlich ascites karsinoma hücreleri farenin periton boşluğuna inokül edildiğinde, 5. ve 12. saatte ODC aktivitesinde maksimal düzeyde bir artış gözlenmektedir. İlk pik DNA sentezinden önce meydana gelmekte ve Put artışı ile ilişkili olmaktadır. 2. pik ise hücrelerin G<sub>1</sub>'den S fazına geçiş döneminde meydana gelmektedir. Başlangıçtaki yüksek Put konsantrasyonu ilk haftanın sonunda hızla azalır. Spm konsantrasyonu ise 2 hafta içinde çok yüksek düzeylere erişir. Deneysel olarak oluşturulmuş karaciğer tümörlerinde, karaciğer dokusu içinde Put ve Spd konsantrasyonları, normal karaciğer dokusuna göre daha fazla bulunmuştur. ODC aktivitesi tüm karaciğer tümörlerinde 4-8 kat daha fazla artmıştır (1,4,27).

Deneysel olarak oluşturulmuş beyin ve deri tümörlerinde de benzer bulgular elde edilmiştir (1,21).

Kanserli kişilerde tümör rezeksiyonu, sitostatik ajanların kullanımı ve radyoterapi tedavisi ODC enzim aktivitesinde ve PA düzeylerinde azalmaya yol açar. Karaciğer tümörü olan farelere 5-Flourouracil verildiğinde, Spd konsantrasyonunda % 30 azalma olur (1,4,21).

Lewis pulmoner karsinomásında, U251 insan glioblastomásında veya MAT-LyKu prostatik adenokarsinomásında, poliaminsiz diyet-  $\alpha$  DFMO-PA oksidaz inhibitörü (N1,N4-bis-(2-3-butedienyl)-1,4-butanediamine, MDL 72527) ve neomisin-metranidazol kombine tedavisi ile PA alınımı ve oluşumu inhibe edildiğinde; tümör gelişiminin belirgin derecede gerilediği saptanmıştır (3).

## KANSERLİ HASTALARDA POLİAMİNLER

PA'lerin hücre içinde anabolik etkileri ve hücre çoğalması için gerekli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle otonom hücre çoğalması olan neoplastik hastalıklarda, gerek kanserli dokularda ve gerekse vücut sıvalarında PA'lerin yüksek olması beklenir. 1800'lerde, lösemili hastaların dalağının Spm yönünden zengin olduğu, bundan 100 yıl sonra lösemiiden ölmüş bir hastanın kemik iliği ve

karaciğerinde PA düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (1).

1971 yılında Russel ve arkadaşları (1), kanserli hastaların idrarında PA'lerin artısını saptadıktan sonra çalışmalar, kanserli hastaların diğer vücut sıvalarına ve kanserli dokularına kaydırıldı. PA'lerin kanserli hastaların erken tanısında, seyrinde ve nükslerin değerlendirilmesinde uygun bir parametre olacağı düşünülp bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır.

Indamar ve arkadaşları (28), erken dönem meme kanserinde, serum Put'i %59, Spd'ini %39 ve Spm'i %94 oranında yüksek bulmuşlardır. Löser ve arkadaşları (29), pankreas kanseri olan hastaların idrarında Put'i %93.4 ve Spd'i %81.5 oranında bulmuşlardır. Aynı çalışmada idrardaki Put konsantrasyonu ile tümör boyutları arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Yine Löser ve ark. (30) kolon kanserli hastaların serum, idrar ve kolon mukozalarında, poliamin düzeylerine bakmışlar; poliamin seviyelerini hem kolon kanserli hastalarda, hem de nonmalign gastrointestinal hastalıklarda yüksek bulmuşlardır. Yüksek poliamin düzeylerinin kolon kanseri için bir tanı yöntemi olamayacağını, fakat hastalığın tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve nüks takibinde önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Horn ve ark. (31), meme, mide, prostat, jinekolojik kökenli ve orjini bilinmeyen metastatik kanserli 192 hastadan 503 tayin yapmışlar; mide, prostat ve jinekolojik kanserli hastaların idrarında Put'i anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada hastalığın aktif ve inaktif döneminde Put düzeyleri arasında anlamlı derecede fark bulunduğu gözlenmiştir. Küçük tümörlerde ve malign hastalığın remisyon döneminde, PA düzeyinin normalden farklı olmadığı yazarlarca bildirilmiştir.

Kubota (32) ve Umaki (33) üriner poliamin düzeylerinin malignitelerde tanı ve tedaviyi takip açısından iyi bir marker olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir.

Sonuç olarak; PA'lerin hücre kinetiği hızlı olan tümörlerde, vücut sıvalarında ve kanserli dokularda belirgin derecede artığı; bunun tanı açısından özellikle de tedavi sonucunun ve nükslerin değerlendirilmesinde iyi bir marker olduğu ve klinikte kullanılması gerekiği düşüncesi yaygındır.

## KAYNAKLAR

1. Palavan-Ünsal N. Hızlı Büyüme ve Kanserde Poliaminler. *Doğa- Tr J of Med Sci* 14:1-19, 1990.
2. Bachrach U. Polyamine and Diamine Derivates. In: Function of Naturally Occuring Poliamines. Ed.
- Bachrach U. Newyork, Academic Press Inc. 1973, 21-28.
3. Moulinoux JP, Quemener V, Khan NA. Biological Significance of Circulating Polyamines in Oncology.

- Cellular and Molecular Biology* 37(8): 773-783, 1991.
4. Kuk GD and Casero RA. Polyamines in Normal and Cancer Cell. *Adv Enzyme Regul.* 26:91-105, 1987.
  5. Campbell RA. Polyamines and Uremia. *Adv Exp Med Biol.* 223:47-54, 1987.
  6. Bachrach U. Biosynthesis of Polyamines. In: Function of Naturally Occuring Poliamines. Ed. Bachrach U. Newyork, Academic Press Inc. 1973, 108-120.
  7. Pegg AE and McCann PP. Polyamine Metabolism and Function in Mammalian Cells and Protozoans. ISI Atlas of Science: Biochemistry. 11-16, 1988.
  8. Canellakis ES, Hayashi SI. The role of Antizyme in the Regulation of Ornithine Decarboxylase Activity in Eukaryotic Cells. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 316-330.
  9. Bey P, Danzin C, Jung M. Inhibition of Basic Amino Acid Decarboxylases Involved in Polyamine Biosynthesis. In: Inhibition of Polyamine Metabolism. Ed. McCann PP, Pegg AE, Sjoerdsma A. Newyork. Academic Press Inc. 1987, 1-10.
  10. Bey P, Danzin C, Jung M. Inhibition of Basic Amino Acid Decarboxylases Involved in Polyamine Biosynthesis. In: Inhibition of Polyamine Metabolism. Ed. McCann PP, Pegg AE, Sjoerdsma A. Newyork. Academic Press Inc. 1987, 17-27
  11. White MW, Morris DR. S-Adenosylmethionine Decarboxylase: Genes and Expression. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 332-343.
  12. Pegg AE, Williams-Ashman HG. Pharmacologic Interference with Enzymes of Polyamine Biosynthesis and of S'-Methylthioadenosine Metabolism. In: Inhibition of Polyamine Metabolism. Ed. McCann PP, Pegg AE, Sjoerdsma A. Newyork. Academic Press Inc. 1987, 34-38
  13. Seiler N, Heby O. Regulation of Cellular Polyamines in Mammals. *Acta Biochim. Biophys Hung.* 23(1):1-36, 1988.
  14. Caldera CM, Moruzzi G. Polyamines and Nucleic Acid Metabolism in the Chick Embryo. *Ann N.Y. Acad Sci.* 171:709-722, 1970.
  15. Feuerstein BG, Marton LJ. Specificity and Binding in Polyamine/Nucleic Acid Interactions. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 110-124.
  16. Russel DH, Lombardini JB. Polyamines: (1) Enhanced S-Adenosyl-L-methionine Decarboxylase in Rapid Growth Systems and (2) the relationships between polyamine concentrations and RNA accumulation. *Biochim Biophys Acta.* 240:273-286, 1971.
  17. Caldera CM, Flamigni F, Rossoni C, Guarnieri C, Clo C. Polyamines and Heart Physiology. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 40-55.
  18. Koenig H, Goldstone AD, Lu CY, Iqbal Z, Fan CC, Trout JJ. Polyamines, Hormone receptors, and Calcium Fluxes. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 58-82.
  19. Heby O. Polyamines and Cell Differentiation. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 83-94.
  20. Pegg AE. Polyamine Metabolism and Its Importance in Neoplastic Growth and as a Target for Chemotherapy. *Cancer Research* 48:759-774, 1988.
  21. Janne J, Pöso H, Raina A. Polyamines in Rapid Growth and Cancer. *Acta Biochim Biophys* 473:241-293, 1978.
  22. Campbell RA. Anemia, Uremia and Polyamines. *Nephron* 41: 299-301, 1985.
  23. Segal GM, Stueve T, Adamson JW. Spermine and Spermidine are Non-specific Inhibitors of in vivo Hematopoiesis. *Kidney International* 31: 72-76, 1987.
  24. Mendez JD. Polyamines and Human Reproduction. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 24-38.
  25. Koenig H, Goldstone AD, Lu CY, Iqbal Z, Fan CC, Trout JJ. Polyamines, Hormone receptors, and Calcium Fluxes. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 69-72.
  26. Bardoez S. Polyamines in Tissue Regeneration. In: The Physiology of Polyamines Volume I Ed: Bachrach U, Heimer YM. Florida CRC Press 1989, 99-101.
  27. Russel DH, Looney WB, Kovacs CJ, Hopkins HA, Dattilo JW, Morris HP. Changes in Serum Putrecine and Spermidine Levels following Local Radiation to Hepatoma 3924A of the Rat. *Cancer Research* 36:420-423, 1976.
  28. Indamar NA, Redkar SL, Mittra I, Damle SR. Clinical Significance of Serum Spermine in Breast Cancer. *Tumor* 74:171-176, 1988.
  29. Löser C, Fölsch UR, Papronty C, Creutzfeldt W. Polyamine Concentrations in Pancreatic Tissue, Serum, and Urine of Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreas* 5(2):119-127, 1990.
  30. Löser C, Fölsch UR, Papronty C, Creutzfeldt W. Polyamines in Colorectal Cancer. *Cancer* 65: 958-966, 1990.
  31. Horn Y, Beal SL, Walach N, Lubich WP, Spigel L, Marton LJ. Relationship of Urinary Polyamines to Tumor Activity and tumor Volume in Patients. *Cancer Research* 44:4675-4678, 1984.
  32. Kubota S, Yoshimoto M, Yamasaki Z, imahori K, Takaku F, Okada M, Murata N, Wada T, Ohsawa N. Urinary Polyamines as a tumor Marker. *Cancer Detect Prevent* 8:189-192, 1985.
  33. Umeki S, Umeki Y, Okumoto T, Matsumori T. Urinary Polyamines in Malignancies. *Medical Laboratory Sciences* 45: 250-254, 1988.