









TESTİS TÜMÖRÜNDE GAMA GLUTAMİL TRANSPEPTİDAZ ETKİSİ; YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ Mİ DOĞUYOR?

Gamma Glutamyl Transpeptidase Effect in Testicular Tumor; Is a New Biomarker Born?

Batuhan ERGANİ¹ , Mehmet Yiğit YALÇIN² , Mert Hamza ÖZBİLEN³ ,
Çağdaş BİLDİRİCİ³ , Erkin KARACA³ , Erkan ARAVACIK³ ,
Hayal BOYACIOĞLU⁴ , Yusuf Özlem İLBEY³ 

¹ Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE

² Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

³ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

⁴ Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, İZMİR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Bu çalışmanın amacı testis tümörü hastalarında serum gama-glutamyl transpeptidaz düzeyinin özellikle seminomatöz alt tipteki hastalıkta bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin, mevcut kullanımda olan biyobelirteçlere üstünlüğünün araştırılması ile sisplatin temelli kemoterapi alan hastalarda serum gama-glutamyl transpeptidaz seviyelerinin kemoterapi yanıtı, devamı ve nefrotoksisitedeki rollerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma testis tümörü tanısı alıp radikal inguinal orşiektomi uygulanan hastaların verilerinin retrospektif olarak taranması şeklinde gerçekleştirildi. Yaş, tümör histolojisi, alt tipi ve evresi, tümör tarafı ve boyutu, mikrolithiazis ve testiküler intraepitelyal neoplazi varlığı, seminomlu hastalarda tümör boyutu ve rete testis invazyonu, non-seminomatöz hastalarda lenfovasküler invazyon varlığı ve embriyonel kanser yüzdesi, preoperatif ve postoperatif gama-glutamyl transpeptidaz, alfa fetoprotein, laktat dehidrojenaz ve beta human chorionic gonadotropinin seviyeleri, postoperatif verilen tedavi (kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu), sisplatin alma durumu ile sonrasında serum kreatinin seviyeleri ve kemoterapi cevabı gibi değişkenler çalışmada incelendi.

Bulgular: Çalışmamız, hariç tutma kriterleri sonrası toplam 96 hasta ile gerçekleştirildi. Serum gama-glutamyl transpeptidaz değerinin preoperatif ve postoperatif seviyelerinin alfa fetoprotein, laktat dehidrojenaz ve beta human chorionic gonadotropinin ile hem seminom, hem de nonseminomatöz testis kanserlerinde korelasyonunun olmadığı izlenmiştir. Gama-glutamyl transpeptidaz seviyesini predikte edebilecek faktörler olarak yaş, tümör histolojisi, seminom alt tipi, seminomda rete testis invazyonu ve seminomdaki tümör boyutunun anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Serum gama-glutamyl transpeptidaz enzimi seminom hastalarında şu anki biyobelirteçlerden bağımsız olarak yeni bir biyobelirteç gibi görünmektedir. Daha ileri yaşı olan, klasik alt tipli seminom hastalarında kötü risk faktörleri olarak bilinen rete testis invazyonunu ve tümörün 4 cm'den büyük oluşunu destekleyen bir biyobelirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, gama-glutamyl transpeptidaz, testis tümörü

Objective: The aim of this study is to investigate the use of serum gamma-glutamyl transpeptidase level as a biomarker especially in seminomatous subtype disease in testicular tumor patients and to investigate the superiority of biomarkers currently in use, and to examine the role of serum gamma-glutamyl transpeptidase levels in chemotherapy response, maintenance and nephrotoxicity in patients receiving cisplatin-based chemotherapy.

Material and Methods: This study was carried out by retrospectively scanning the data of patients diagnosed with testicular tumor and underwent radical inguinal orchiectomy. Age, tumor histology, subtype and stage, tumor side and size, presence of microlithiazis and testicular intraepithelial neoplasia, tumor size and rete testis invasion in patients with seminoma, presence of lymphovascular invasion and percentage of embryonal cancer in non-seminomatous patients, preoperative and postoperative gamma-glutamyl transpeptidase, alpha fetoprotein, lactate dehydrogenase and beta human chorionic gonadotropin levels, postoperative treatment (chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection), cisplatin therapy status, and post-therapy serum creatinine levels and chemotherapy response were examined in the study.

Results: Our study was carried out with a total of 96 patients after exclusion criteria were applied. It was observed that the preoperative and postoperative levels of serum gamma-glutamyl transpeptidase value were not correlated with alpha fetoprotein, lactate dehydrogenase and beta human chorionic gonadotropin in both seminoma and nonseminomatous testicular cancers. Age, tumor histology, seminoma subtype, rete testis invasion in seminoma and tumor size in seminoma were found to be significantly correlated as factors that could predict the level of gamma-glutamyl transpeptidase.

Conclusion: The serum gamma-glutamyl transpeptidase enzyme appears to be a new biomarker independent of current biomarkers in seminoma patients. It has been concluded that it is a biomarker that supports rete testis invasion and tumor being larger than 4 cm which are known as bad risk factors in patients with classical subtype seminoma with advanced age.

Keywords: Biomarker, gama-glutamyl transpeptidase, testicular tumor



Yazışma Adresi / Correspondence:
Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, KONYA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 531 5058035
Geliş Tarihi / Received: 19.03.2021

Dr. Batuhan ERGANİ
E-posta / E-mail: batuhan-133@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2021

GİRİŞ

Son birkaç yıldır, hassas ve spesifik immünoyagnostik tekniklerin geliştirilmesi testis tümörlerinin tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlamıştır. Tümörall biyobelirteçlerden alfa fetoprotein (AFP), laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta human chorionic gonadotropinin (B-hCG) non-seminomatöz testis tümöründeki değeri yaklaşık 1950'lerden beri bilinmektedir (1-6). Tanıda non-seminomatöz testis tümörü olan hastaların %70-90'ında bu belirteçlerden biri veya daha fazlası yükselmiştir (7). Metastatik hastalıkta bu biyobelirteçlerin beraberce yüksekliği %90'ı bulmaktadır (8,9). Ayrıca, hastalar %30 oranında AFP, B-hCG veya LDH açısından normal başlangıç seviyelerine de sahip olabilmektedir (10,11).

Seminomatöz testis tümörlerinde ise sensitivite ve spesifitesi yüksek, kalıcı ve güvenilir bir tümör belirteci bildirilmemiştir. Seminomda bir biyobelirteç olarak B-hCG'nin %5-10 arasındaki hastada yüksekliği bildirilmiştir (8,9). Ek olarak Regan izoenzimi olarak bilinen plasental alkalen fosfatazin (PLAP) seminomda saptanabildiği bildirilmiştir (12,13). Testis tümöründeki biyobelirteçlerin eksikliğinden dolayı hem seminomda hem de nonseminomda daha fazla ve kesin biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu ortadadır.

Gama-glutamil transpeptidaz (GGT), ilk olarak karaciğer hücreleri tarafından üretildiği saptanmış ve yüksek serum GGT seviyelerinin hepatokarsinogenezle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, GGT kanser gelişiminde etkisi olan bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (14). Bundan sonra GGT'nin seminal sıvıda, testiste ve testiküler tümörlerde mevcut olduğu gösterilmiştir (15). Ancak hiçbir zaman testis tümöründe yüksekliği ya da düşüklüğü ile bir biyobelirteç olarak kullanılmamıştır.

Sisplatin bazlı bleomisin ve etoposid içeren kombinasyon kemoterapisinin (KT) testiküler tümörlerin tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (16,17). Sisplatinin klinik kullanımı,

metastatik hastalığı olan hastalar için tedavi oranını %5'ten %85'e çıkarmıştır (18,19). Ne yazık ki sisplatin, klinik kullanımını sınırlayan nefrotoksik bir yan etkiye sahiptir. Sisplatinin nefrotoksitesitesi, terapötik etkiyi etkilemeden inhibe edilebilirse, bu tedavinin morbiditesi önemli ölçüde azalacaktır.

Sisplatinin terapötik aktivitesi, DNA'ya bağlanma ve böylelikle bölünen hücreleri öldürme kabiliyetine atfedilmiştir (20). Sisplatin toksisitesinin hedefi olan renal proksimal tübül hücreleri, bölünmeyen bir hücre popülasyonudur ve sisplatinin; GGT gerektiren bir biyotransformasyon ile reaktif toksik bir tiyole metabolize olarak nefrotoksisteye neden olduğu öne sürülmüştür (21). Bir çalışmada sisplatin uygulamasının GGT eksikliği olan farelerde nefrotoksisteye neden olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (22). Bir başka çalışmada ise sisplatin nefrotoksitesitesinin renal proksimal tübül hücrelerinin lümen yüzeyinde bulunan GGT enzimini inhibe ederek bloke edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır (23,24).

Tüm biyobelirteçler tümörün tanısı, evrelemesi, nükslerin saptanması, tedavinin yönlendirilmesi ve KT etkisinin takibinde kullanılır. Bu çalışmanın amacı testis tümörü hastalarında serum GGT düzeyinin özellikle seminomatöz alt tipteki hastalıkta bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği, mevcut kullanımda olan biyobelirteçlere üstünlüğünün araştırılması ile sisplatin temelli KT alan hastalarda serum GGT seviyelerinin KT yanıtı, devamı ve nefrotoksitedeki rollerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007-Kasım 2020 tarihleri arasında, testis tümörü tanısı alıp radikal inguinal orşiektomi uygulanan hastaların verilerinin Ocak 2021-Şubat 2021 tarihleri arasında taranması şeklinde gerçekleştirildi. 18 yaşından büyük ve preoperatif tümör biyobelirteçleri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tümör histolojisinin bilinmediği veya belirlenemeyen hastalar

ile patolojisi benign ya da germ hücreli dışı tümör gelen hastalar, postoperatif tedavi olarak sadece karboplatin KT'si veya radyoterapi alan hastalar, tanı anında böbrek yetmezliği olan hastalar ve karaciğer yetmezliği veya metastazı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hariç tutma kriterleri sonrası toplam 96 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Çalışma, SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Tarih: 23.12.2020, sayı no: 2020/14-21) onay alındıktan sonra retrospektif olarak gerçekleştirildi. Operasyon öncesi tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam formu alındı. Yaş, tümör histolojisi, alt tipi ve evresi, tümör tarafı ve boyutu, mikrolithiazis ve testiküler intraepitelyal neoplazi (TİN) varlığı, seminomlu hastalarda tümör boyutu ve rete testis invazyonu, non-seminomatöz hastalarda lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı ve embriyonel kanser yüzdesi, preoperatif ve postoperatif GGT, AFP, B-hCG ve LDH seviyeleri, postoperatif verilen tedavi (KT ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu [RPLND]), sisplatin alma durumu ile sonrasında serum kreatinin seviyeleri ve KT cevabı gibi değişkenler çalışmada incelendi.

Hastalara klinik olarak testis tümörü tanısı konduktan sonra preoperatif serum tümör biyobelirteçleri çalışıldı ve ardından metastaz taraması açısından intravenöz kontrastlı torakoabdominal bilgisayarlı tomografi çekildi. Preoperatif tüm hastalara kriyoprezervasyon ve testis protezi önerildi. Cerrahi işlem çoğunlukla spinal anestezi altında gerçekleştirildi. Hiçbir hastaya testis koruyucu cerrahi uygulanmadı. Postoperatif ikinci haftada serum biyobelirteçleri tekrarlandı ve patoloji ile birlikte hastalığın son evresi belirlendi.

Hastalar preoperatif ve postoperatif normal ya da yüksek biyobelirteç seviyelerine göre 4 alt gruba ayrıldı. '1' tanımlaması preoperatif ve postoperatif dönemde serum biyobelirteci normal olan hastalar için; '2' tanımlaması preoperatif serum biyobelirteci normal olup postoperatif dönemde yüksek olan hastalar için; '3' tanımlaması

preoperatif ve postoperatif dönemde serum biyobelirteci yüksek olan hastalar için; '4' tanımlaması ise preoperatif serum biyobelirteci yüksek olup postoperatif dönemde düşük olan hastalar için kullanıldı. Hastanemiz laboratuvarında belirtilen referans değerleri serum GGT için 0-49 IU/L; B-hCG için 0-1,1 mIU/ml; AFP için 0-9 ng/ml; LDH için 0-248 IU/L limit değerler olarak kullanıldı. KT cevabında komplet remisyona serum biyobelirteçleri (B-hCG, AFP ve LDH) ile tümöre ait tüm lezyonların kaybolması şeklinde tanımlandı.

Çalışmadan elde edilen sürekli değişkenlere ait verilerin ilk olarak tanımlayıcı istatistikleri (aritmetik ortalama, standart sapma) hesaplanmıştır. Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu durumunda gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA testi, normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi ile analizler yapılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, ki-kare analizi kullanılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza değerlendirmek üzere toplam 335 hasta alındı. Hariç tutma kriterleri sonrasında toplam 96 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Yukarıda belirtilen senaryoya uygun olarak GGT değerlerine göre hastalar 4 alt grupta toplandı ve karşılaştırmalar bu 4 alt grup arasında gerçekleştirildi. Preoperatif ve postoperatif dönemde serum GGT değeri normal olan GGT 1 grubunda 72 hasta; preoperatif serum GGT değeri normal olup postoperatif dönemde yüksek olan GGT 2 grubunda 17 hasta; preoperatif ve postoperatif dönemde serum GGT değeri yüksek olan GGT 3 grubunda 2 hasta ve preoperatif serum GGT değeri yüksek olup postoperatif dönemde düşük olan GGT 4 grubunda 5 hasta mevcuttu. Tüm hastalarımızın ortalama yaşı 34,4

yıldı. Hiçbir seminomlu hastamızda olması gerektiği gibi preoperatif olarak AFP yüksekliği yoktu. Hastalarımızdan 6 tanesinde hem seminom hem de nonseminom patolojisi saptandı. Hastalarımızdan 9 tanesine ise postoperatif tedavi olarak hem KT hem de RPLND tedavilerinin uygulandığı görüldü.

Tablo 1’de preoperatif ve postoperatif serum GGT seviyelerine göre 4 gruba ayrılmış hastaların güncel biyobelirteçlerle olan ilişkisi görülmektedir. Bu tabloda

halihazırda testiküler tümör biyobelirteci olarak kullanılan B-hCG, AFP ve LDH’nın tümör histolojileri ile birlikte preoperatif ve postoperatif seviyelerine göre 4 alt grupta toplandığı görülmektedir. Bu sonuçlara göre serum GGT değerinin preoperatif ve postoperatif seviyelerinin B-hCG, AFP ve LDH ile hem seminom hem de nonseminomatöz testis kanserlerinde korelasyonunun olmadığı izlenmiştir.

Tablo 1: GGT ve diğer biyobelirteçlerin tümör tipine göre etkileşimi.

	GGT 1 (n=72)	GGT 2 (n=17)	GGT 3 (n=2)	GGT 4 (n=5)	p
B-hCG (n)					
Seminom					
B-hCG 1	16	4	0	3	0.522*
B-hCG 2	1	1	0	0	
B-hCG 3	7	3	0	0	
B-hCG 4	5	4	1	2	
Non-Seminom					
B-hCG 1	12	3	0	0	0.44*
B-hCG 2	3	0	0	0	
B-hCG 3	19	1	1	0	
B-hCG 4	13	3	0	0	
AFP (n)					
Non-Seminom					
AFP 1	12	2	0	0	0.573*
AFP 2	0	0	0	0	
AFP 3	22	2	1	0	
AFP 4	12	3	0	0	
LDH (n)					
Seminom					
LDH 1	10	6	0	2	0.607*
LDH 2	1	1	0	0	
LDH 3	6	1	0	2	
LDH 4	12	4	1	1	
Non-Seminom					
LDH 1	17	2	0	0	0.442*
LDH 2	4	2	0	0	
LDH 3	12	1	1	0	
LDH 4	15	2	0	0	

(AFP: alfa fetoprotein, B-hCG: beta human chorionic gonadotropinin, GGT: gama-glutamil transpeptidaz, LDH: laktat dehidrojenaz; *: Ki-kare analizi)

Tablo 2: Testis tümöründe GGT seviyesini predikte eden faktörler.,

	GGT 1 (n=72)	GGT 2 (n=17)	GGT 3 (n=2)	GGT 4 (n=5)	p
Yaş (yıl) (Ort±SD)	32.47±9.41	40.18±11.14	37±9.90	42±6.32	0.009 ⁺
Tümör tarafı (n)					
Sağ	40	6	1	2	0.784*
Sol	25	8	1	2	
Bilateral	7	3	0	1	
Mikrolitiazis varlığı (n)	6	1	0	2	0.109*
TIN varlığı (n)	25	7	0	2	0.704*
Tümör boyutu (cm) (Ort±SD)	4.77±2.57	4.48±2.26	8.5±6.36	4.38±2.78	0.737 ^{&}
Tümör histolojisi (n)					
Seminom	29	12	1	5	0.018*
Nonseminom	47	7	1	0	
Seminom tipi (n)					
Klasik	23	11	1	3	0.015*
Anaplastik	6	1	0	2	
Seminom rete testis invazyonu (n)	8	6	1	0	0.032*
Seminom boyutu (n)					
>4 cm	17	7	1	3	0.046*
<4 cm	10	5	0	2	
Nonseminom tipi (n)					
Embriyonel	3	0	0	0	0.914*
Yolk sac	2	0	0	0	
Teratom	2	1	0	0	
Mikst	40	6	1	0	
Nonseminom LVİ varlığı (n)	19	5	1	0	0.096*
Nonseminom embriyonel kanser oranı (%) (Ort±SD)	47.88±33.02	35.0±33.17	60	0	0.51 ^é
Evre (n)					
1	49	12	0	5	0.274*
2	9	3	1	0	
3	14	2	1	0	
Tedavi (n)					
KT	32	5	1	1	0.756*
RPLND	7	2	0	0	
İzlem	40	12	1	4	
KT Sisplatin (n)					
Var	32	5	1	1	0.517*
Yok	40	12	1	4	
KT sonrası kreatinin yüksekliği (n)	2	0	0	0	0.927*
KT cevabı (n)					
Tam remisyon	21	1	1	1	0.479*
Regresyon	7	2	0	0	
Yanıtsız	4	2	0	0	

GGT: gama-glutamil transpeptidaz, KT: kemoterapi, LVİ: lenfovasküler invazyon, Ort: ortalama, RPLND: retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, SD: standart sapma, TIN: testiküler intraepitelyal neoplazi; ⁺: ANOVA,

*: Ki-kare analizi, [&]: Kruskal-Wallis, ^é: Mann-Whitney U

Tablo 2’de ise preoperatif ve postoperatif serum GGT seviyelerine göre 4 gruba ayrılmış hastalarda serum GGT seviyesini predikte edebilecek faktörler gösterilmiştir. Bu faktörlerden yaş ($p=0.009$), tümör histolojisi ($p=0.018$), seminom alt tipi ($p=0.015$), seminomda rete testis invazyonu ($p=0.032$) ve seminomdaki tümör boyutu ($p=0.046$) ile serum GGT seviyelerinin anlamlı derecede ilişkili olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu sonuçlara göre serum GGT seviyelerinin testis tümöründe daha büyük yaşlarda küçük yaşlara göre yükselen; seminom tümör histolojisinde ve özellikle seminomun klasik alt tipinde ayırıcı ve seminom için 2 kötü risk faktörü olarak bilinen tümörün 4 cm’den büyük oluşu ile rete testis invazyon varlığını destekleyici bir biyobelirteç olabileceği söylenebilir.

Yine Tablo 2’ye bakıldığında GGT seviyelerinin tümör tarafında etkisiz; testis tümöründe prekürsör olarak bilinen mikrolitiazis ve TİN varlığında etkisiz; ayrıca tümör histolojisinden bağımsız olarak tümör boyutu ile korele olmadığı görülmektedir. Nonseminomatöz testis tümöründe anlamsız sonuç veren serum GGT seviyelerinin bu tümör tipinin alt tiplerinde, kötü risk faktörü olarak bilinen LVİ varlığı ve embriyonel kanser yüzdesinde belirleyici olmadığı görülmüştür. Ek olarak serum GGT seviyelerinin tümör evresinden ve sisplatin KT’sinden bağımsız; sisplatin KT’si nedenli kreatinin yüksekliğinde ve sisplatin KT’sine yanıtta etkisiz bir biyobelirteç olarak sonuçlandırıldığı söylenebilir.

TARTIŞMA

Testis tümörü olan hastaların özellikle de seminom histolojisine sahip olanların serumlarında tanı koydurucu tümör biyobelirteçlerinin olmaması, bizi yeni bir tümör biyobelirteci aramaya sevk etti. Nonseminomatöz testis tümörü histolojisine sahip hastaların yaklaşık %30’unda B-hCG, AFP ve LDH gibi biyobelirteçlerin normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (10,11). Ayrıca seminomlu hastalarda sadece

%5-10 hastadaki B-hCG pozitifliği dışında farklı yüksek bir biyobelirteç yokluğu bu alanın boşluğunu ortaya koymaktadır (8,9). Nitekim bizim hastalarımıza bakıldığında 96 hastanın 34’ünde (%35) hiçbir biyobelirtecin yüksek olmadığı görülmektedir.

Gama-glutamil transpeptidaz; karaciğer hücreleri tarafından üretilen bir enzimdir ve karaciğer hastalıklarında yüksek serum seviyeleri bildirilmiştir. Ayrıca, GGT’nin insan seminal sıvısında mevcut olduğu gösterilmiştir (14,15). Ağırlıklı olarak karaciğer tarafından üretilen GGT gibi enzimlerin testisin germ hücre tümörleri tarafından sentezi beklenmedik değildir. Çünkü germ hücreleri ve karaciğer hücreleri yolk sac’tan köken alır. Bu tümörler tarafından B-hCG, AFP ve LDH üretimi de aynı fenomenin örnekleridir. İşte bu sentez yeteneği, ortak embriyonik kökene bağlıdır. Bu çalışmadaki hastaların 19’unda (%20) B-hCG, AFP ve LDH’nin ortak yüksekliklerine ek olarak GGT yüksekliği de bulunmaktaydı.

Özellikle enzimlerin seminomatöz testis tümörleri için bir biyobelirteç olarak yararlı olup olmayacağı merak edilebilir. Sonuçlarımıza bakıldığında seminom histolojisine sahip hastalarda serum GGT seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkisi olduğuna ulaşılmıştır. Bunu destekler nitelikte artan GGT seviyesinin B-hCG ve LDH gibi biyobelirteçlerden daha fazla bilgi verdiği hastalar önemlidir. Örneğin preoperatif dönemde seminomlu hastalarımızdan 3’ünde B-hCG; 2’sinde LDH seviyeleri düşük olmasına rağmen serum GGT seviyeleri yüksekti. Burada ortak tümör biyobelirteçlerinin yokluğuna, başlangıçta yüksek GGT aktivitesinin varlığı eşlik ediyordu. Bu hastaların ilgi çekici şekilde GGT aktivitelerinin postoperatif dönemde normal bir değere düşmesine aslında tümörün kaybolması eşlik ediyor gibi görünmektedir. Ancak bu durum nonseminomatöz patolojiye sahip hiçbir hastamızda görünmemektedir.

Seminom patolojisine sahip 89 hasta ile yapılan bir çalışmada preoperatif dönemde %33 oranında GGT seviyeleri yüksek bulunurken, başka bir çalışmada

seminomlu vakaların hiçbirinde yükseklik tespit edilmemiş olup embryonal karsinomlu 1 bir hastada GGT yüksekliği tespit edilmiştir (25,26). Bizim çalışmamızda ise preoperatif dönemde seminom patolojisine sahip 6 hastada (%6); nonseminom patolojisine sahip 1 hastada (%1) serum GGT seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur.

Sisplatin uygulaması, böbrekteki proksimal tübül hücrelerine direkt etki ederek yapısal hasara neden olur ve nefrotoksik hasar belirteçleri olarak kullanılan serum üre ve kreatinin değerlerini yükseltir (21,23,27). Buna sebep olarak GGT aktivitesinin anahtar rol oynaması gösterilmiştir. Ancak tüm hipotezler GGT'nin henüz tam tanımlanmamış bir mekanizma yoluyla sisplatinin nefrotoksitesine aracılık ettiğini göstermektedir (28). GGT inhibisyonu ile sisplatin nefrotoksitesine karşı koruma sağlanabilmektedir (22,23). Ayrıca GGT inhibisyonu ile toksik bir sisplatin metabolitinin oluşumunu önlemeye ek olarak, seçici bir nefrotoksik sisplatin dozuna karşı daha fazla koruma sağlayan artmış bir plazma glutatyon konsantrasyonu ile sonuçlanır (28). Bizim çalışmamızda sisplatin KT'si alan toplam 39 hastanın 6'sında GGT enzim seviyesi yüksekti. Sisplatin KT'si sonrası biri evre 3 seminom; diğeri evre 3 nonseminom olan 2 hastamızda serum kreatinin seviyesinde artış olduğu görüldü ancak bu 2 hasta da GGT seviyesi yüksek olan hastalardan değillerdi. Bu sonuçlarımızı literatür ile kıyaslırsak ters bir ilişki olduğunu söyleyebiliriz ancak sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamsız olması yine literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle hasta sayısının azlığı ve retrospektif yapısı ana limitasyonlarımızı oluşturmaktadır. Ek olarak seminom hastalarında PLAP çalışılmamış olması; nonseminomda tümörün proliferasyon indeksinin olmayışı sonucu bu faktörleri GGT ile kıyaslayamadık. Son olarak KT verilen hastalardaki sisplatin dozlarını bilmediğimiz için nefrotoksitesite ile GGT arasında kurduğumuz ilişki eksik ya da hatalı olabilir.

Sonuç olarak serum GGT enzimi seminom hastalarında şu anki biyobelirteçlerden bağımsız olarak yeni bir biyobelirteç gibi görünüyor. Daha ileri yaşı olan, klasik alt tipli seminom hastalarında kötü risk faktörleri olarak bilinen rete testis invazyonunu ve tümörün 4 cm'den büyük oluşunu destekleyen bir biyobelirteç olduğu sonucuna ulaşıldı. Buna göre GGT; seminomlu hastalarda bir biyobelirteç olarak kullanılabilir ve seminomum klasik alt tipinde yüksekliği ile kötü risk faktörü olarak nitelendirilebilir.

Çatışma Beyanı: Çalışma hazırlanırken; veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanının bulunmadığını beyan ederiz.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: BE, EK ve EA yazının anafikir ve planlamasına; MYY ve HB yazının analiz ve yorumuna; BE, MHÖ ve ÇB yazının verilerinin sağlanmasına; BE, MYY ve HB yazının yazımına; BE, YÖİ ve HB yazının gözden geçirilmesi ve düzeltilmesine; BE ve YÖİ yazının onaylanmasına tüm yazarlar ile birlikte katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar makaleyi son haliyle okuyup onaylamıştır.

Etik Kurul Onamı: SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 23.12.2020, karar no:2020/14-21.

KAYNAKLAR

1. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:751.
2. Waldmann TA, McIntire KR. The use of a radioimmunoassay for alphafetoprotein in the diagnosis of malignancy. Cancer. 1974;34:1510.

3. Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA. Immunochemical determination of human chorionic gonadotropin (HCG) and alphafetoprotein (AFP) in sera and tumors of patients with testicular cancer. *Null Cancer Inst Monogr.* 1978;49:209-13.
4. Rosen SW, Javadpour N, Calvert I, Kaminska J. Pregnancy-specific B glycoprotein (SP) is increased in certain non-seminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1979;62:1439.
5. Kohn J, Orr AH, McElwain TJ, Bentall M, Peckham MJ. Serum alpha-feto-protein in patients with testicular tumors. *Lancet.* 1976;2:433-6.
6. Lange PH, Fraley EE. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors. *Urol Clin Norrh Am.* 1977;4:393.
7. Willemse P, Sleijfer D, Schraffordt K, De Bruijn HW, Oosterhuis JW, Brouwers TM et al. Tumor markers in patients with non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Oncodeu Biol Med.* 1981;2:117-28.
8. Bosl JG, Geller İN, Cirrincione MS, Nisselbaum J, Vugrin D, Whitmore Jr WF et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of the testis. *Am J Med.* 1983;75:29-35.
9. Perrin P, Ardiet C, Pommatau F. Tumor markers in germinal testis tumors. *Acta Urologica Belgica.* 1982;53:212-22.
10. Scardino P, Cox H, Waldmann T, McIntire KR, Mitemeyer B, Javadpour N. The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J Urol.* 1977;118:994-9.
11. Fraley E, Lange P, Kennedy B. Germ cell testicular cancer in adults. *N Engl J Med.* 1979;301:1370-7.
12. Fishman WH, Inglis NR, Stolbach CC, Krant MJ. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res.* 1968;28:150.
13. Wahren B, Holmgren PA, Stigbrand T. Placental alkaline phosphatase, alphafetoprotein and carcinoembryonic antigen in testicular tumors: Tissue typing by means of cytologic smear. *Intl J Cuncer.* 1979;24:749.
14. Laishes BA, Ogawa K, Roberts E, Farber E. Gamma-glutamyl transpeptidase: A positive marker for cultured rat liver cells derived from putative premalignant and malignant lesions. *J NafI Cancer Inst.* 1978;60:1009.
15. Krishnaswamy PR, Tate S, Meister A. Gamma, glutamyl transpeptidase of human seminal fluid. *Liye Science.* 1977;20:681.
16. Galanski M. Recent developments in the field of anticancer platinum complexes. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2006;1:285-95.
17. Kostova I. Platinum complexes as anticancer agents. *Recent Patents Anticancer Drug Discov.* 2006;1:1-22.
18. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol.* 1990;8:1777-81.
19. Segelov E, Campbell J, Ng M, Tattersall M, Rome R, Free K et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol.* 1994;12:378-84.
20. Chu G. Cellular responses to cisplatin. *J Biol Chem.* 1994;269:787-90.
21. Yao X, Panichpisal K, Kirtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334:115-24.
22. Hanigan MH, Lykissa ED, Townsend DM, Ou CN, Barrios R, Lieberman MW. Gama glutamyl transpeptidase-deficient mice are resistant to the nephrotoxic effects of cisplatin. *Am J Pathol.* 2001;159:1889-94.
23. Hanigan MH, Gallagher BC, Taylor PT Jr, Large MK. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase activity by acivicin in vivo protects the kidney from

- cisplatin-induced toxicity. *Cancer Res.* 1994;54:5925-9.
24. Hanigan MH, Frierson HF Jr. Immunohistochemical detection of g-glutamyl transpeptidase in normal human tissue. *J Histochem Cytochem.* 1996;44:1101-8.
25. Javadpour N. Multiple biochemical tumor markers in seminoma. *Cancer.* 1983;52:887-9.
26. Bedük Y, Yurdakul T, Adsan Ö, Yaman LS, Renda N. Testis tümörlerinde multipl serum tümör belirleyicileri (ön rapor). *T Klin Araştırma.* 1991;9:217-20.
27. Satoh M, Aoki Y, Tohyama C. Protective role of metallothionein in renal toxicity of cisplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:358-62.
28. Wainford RD, Weaver RJ, Stewart KN, Brown P, Hawksworth GM. Cisplatin nephrotoxicity is mediated by gamma glutamyltranspeptidase, not via a C-S lyase governed biotransformation pathway. *Toxicology.* 2008;249:184-93.