

Küçük Hücreli ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asidin Marker Olarak Önemi^[*]

The Importance of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid as Markers in Patients With Small Cell and Non-Small Cell Lung Carcinoma

Selma SÜER GÖKMEN¹, Cemal KAZEZOĞLU¹, Erhan TABAKOĞLU², Gündeniz ALTIAY², Özgül GÜNGÖR¹, Mevlüt TÜRE³

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Biyokimya Anabilim Dalı, ²Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

³Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne

Başvuru tarihi / Submitted: 03.11.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 15.12.2006

Amaç: Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarda serum total sialik asit (TSA) ve lipide bağlı sialik asit (LSA) düzeyleri incelendi ve hastaları sağlıklı bireylerden ve birbirinden ayırmada bu parametrelerin marker olarak rolü irdeledi.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya henüz hiç kemoterapi ve/veya radyoterapi almamış 102 küçük hücreli dışı ve 57 küçük hücreli akciğer kanserli toplam 159 erkek hasta ve 35 sağlıklı erkek gönüllü dahil edildi. Serum TSA analizinde Warren yöntemi, LSA analizinde Katopodis yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum TSA ve LSA düzeyleri sağlıklılara göre anlamlı olarak yükseltti ($p<0.001$), ancak bu iki hasta grubu arasında bu açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. ROC (Receiver operating characteristic) analizinde, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaları sağlıklılardan ayırmada TSA'nın özgürlüğünün, LSA'nın ise duyarlılığının daha iyi olduğu görüldü. Öte yandan, küçük hücreli akciğer kanserli hastaları sağlıklılardan ayırmada LSA'nın daha duyarlı olduğu saptandı.

Sonuç: Serum total ve lipide bağlı sialik asit, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaları sağlıklılardan ayırmada biyokimyasal marker olarak önemli rol oynayabilir.

Anahtar Sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri; küçük hücreli dışı akciğer kanseri; total sialik asit; lipide bağlı sialik asit; marker.

Objectives: Serum total sialic acid (TSA) and lipid-bound sialic acid (LSA) levels were investigated in patients with small and non-small cell lung carcinoma and their role in discriminating small from non-small cell lung carcinoma and lung carcinoma from healthy individuals was evaluated.

Patients and Methods: The study included 159 male patients with non-small cell lung carcinoma (n=102) and small cell lung carcinoma (n=57) who never received chemotherapy and/or radiotherapy and 35 healthy volunteers as controls. Serum TSA and LSA levels were determined by the methods of Warren and Katopodis, respectively.

Results: Serum TSA and LSA levels in both patient groups were significantly elevated when compared with controls ($p<0.001$), but the patient groups did not differ significantly in this respect. Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that TSA was more specific and LSA was more sensitive in distinguishing patients with non-small cell carcinoma from healthy individuals. On the other hand, LSA was found to be more sensitive in distinguishing patients with small cell carcinoma from healthy controls.

Conclusion: Serum total and lipid-bound sialic acid may play an important role as biochemical markers in distinguishing patients with small and non-small cell lung carcinoma from healthy subjects.

Key Words: Small cell lung cancer; non small cell lung cancer; total sialic acid; lipid-bound sialic acid; marker.

Trakya Univ Tip Fak Derg 2007;24(2):101-108

*Bu çalışma 18. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur 15-19 Mayıs 2004, Trabzon (Presented at the 18th National Congress of Biochemistry May 15-19, 2004, Trabzon).

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Selma Süer Gökmən. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 22030 Edirne.
Tel: 0284 - 235 76 42 / 1618 Faks (Fax): 0284 - 235 15 64 e-posta (e-mail): selmasuer@hotmail.com

^②Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

^③Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

Siyalik asitler çoğunlukla moleküllerde ve hücre yüzeylerinde oligosakkarid zincirlerinin terminal pozisyonunda bulunan oldukça değişik bir kimyasal yapıya sahip şeker molekülü ailesini temsil eder. Negatif yüklerinden dolayı siyalik asitler, pozitif yüklü moleküllerin transportu ve bağlanmasıında ve moleküller arasındaki çekme ve itme olaylarında önemli rol oynarlar. Spesifik hücresel tanıma bölgelerini maskeleyebilme yeteneğine sahiptirler ve biyolojik bilginin transferinde de önemli rolleri vardır.^[1-3]

Tümör genel olarak hücrelerin proliferasyonu olarak tanımlanabilir. Eğer bir hücrenin proliferasyonu kontrolsüz hale gelirse tümör veya neoplazma oluşur. Neoplastik hücreler tek bir kitle halinde kaldıkları sürece benign tümör olarak adlandırılır. Oysa malign tümörlerin differansiyasyonu da kontrolsüzdür ve çevre dokuya yayılma yetenekleri vardır.^[4]

Neoplazmaların çoğunlukla tümör hücre yüzeyinden siyalik asitin dökülmesi veya sekrete edilmesi yoluyla kanda siyalik asit konsantrasyonunda artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür.^[5,6]

Çeşitli kanserlerde serum siyalik asit düzeylerinde bir yükselmenin olduğu bildirilmiştir.^[7-15] Primer akciğer kanseri endüstriyel ülkelerde kanserden ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.^[16] Olguların çoğunluğu başlıca dört kategoride incelenmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %35-71'ini epidermoid, %9-29'unu adenokarsinom ve %3-16'sını büyük hücreli kanserler oluşturur. Küçük hücreli akciğer kanseri ise olguların %12-25'ini oluşturur.^[17]

Risk faktörlerinin düzeyinin ölçülmesi, bir tümörün agresifliğinin tayininde ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynar.^[18] Prognostik faktör veya risk faktörü olarak tümör markerlerinin kullanılması gittikçe önem kazanmaktadır. Akciğer tümörleri ile ilişkili hastaların tanısı, hastlığın ve tedaviye yanıtın izlenmesi için çeşitli biyokimyasal markerler ileri sürülmüştür.^[19-23] Siyalik asitin akciğer kanseri için de faydalı bir tümör markeri olabileceği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^[24-32]

Bu çalışmanın amacı; küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum total siyalik asit (TSA) ve lipide bağlı siyalik asit (LSA) düzeylerini incelemek ve bu parametrelerin hastaları sağlıklı bireylerden ve birbirinden ayırmadaki rolünü irdelemektir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya fakültemizin Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından akciğer kanseri tanısı konmuş ve henüz hiç kemoterapi ve/veya radyoterapi almamış 102 küçük hücreli dışı (ort. yaşı 61.79 ± 10.65) ve 57 küçük hücreli akciğer kanserli (ort. yaşı 60.39 ± 10.17) toplam 159 erkek hasta ve 35 sağlıklı (ort. yaşı 59.08 ± 10.46) erkek gönüllü alındı. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardan 45'inin, küçük hücreli akciğer kanserli hastalardan ise 29'unun ekstrapulmoner metastazı bulunmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubu 64 epidermoid karsinomlu ve 38 adenokarsinomlu hastadan oluşmaktadır. Hasta grubundan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası alınan periferal kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüjlendi ve serum örnekleri analiz gününe kadar -76°C 'ta saklandı.

Serum total ve lipide bağlı siyalik asit tayini için gerekli kimyasal madde ve solüsyonlar analitik saflıktaydı ve Merck ve Sigma'dan temin edildi. Serum TSA tayini Warren^[33] tarafından tanımlanan tiyobarbitürük asit yöntemi ile gerçekleştirildi. TSA düzeylerinin tayininden önce serum, 0.1 N sülfürik asit ile 80°C 'ta bir saat inkübe edilerek bağlı siyalik asit serbestleştirildi.

Serum LSA tayini için 0.5 ml seruma 2:1 (V/V) oranında soğuk kloroform: metanol eknerek 30 sn vortekslandı. Bu karışımı 0.5 ml soğuk su eklendi ve 30 sn daha vortekslandı. Tüp oda sıcaklığında 650xg'de 5 dk santrifüjlendi ve elde edilen süpernatant bir başka tüpe aktarıldı. Üzerine 0.5 ml fosfotungistik asit (1 g/ml) ilave edilerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 5 dk bekletildi. Tüp 650xg'de 5 dk santrifüjlenerek süpernatant uzaklaştırıldı. Çökelti 1 ml distile su ile süspansiyon haline getirildi ve LSA düzeyleri Katopodis yöntemi^[34] ile tayin edildi. Değişik konsantrasyonlarda (2, 4, 6, 8 ve 10

Tablo 1. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ve kontrol grubunun serum total siyalik asit ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri^[1]

Grup	Ort±SS	Min-Maks	Medyan
Küçük hücreli			
TSA (mg/dl) (n=57)	94.58±20.11*	56.58-146.11	93.17
LSA (mg/dl) (n=57)	39.99±8.42*	21.97-55.03	39.90
Küçük hücreli dışı			
TSA (mg/dl) (n=102)	92.49±18.25*	46.15-148.02	92.22
LSA (mg/dl) (n=102)	40.08±8.54*	17.20-56.79	40.92
Epidermoid karsinom			
TSA (mg/dl) (n=64)	91.17±18.94*	46.15-148.02	90.77
LSA (mg/dl) (n=64)	39.12±8.11*	17.20-56.79	38.90
Adenokarsinom			
TSA (mg/dl) (n=38)	94.72±17.06*	59.90-144.17	97.63
LSA (mg/dl) (n=38)	41.68±9.10*	20.00-55.66	42.70
Kontrol			
TSA (mg/dl) (n=35)	53.75±5.57	41.76-61.87	54.40
LSA (mg/dl) (n=35)	18.90±3.49	13.47-26.53	18.34

*: p<0.001; 1: Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır; TSA: Total siyalik asit; LSA: Lipide bağlı siyalik asit.

mg/dl'lik) standart çözeltileri kullanılarak kalibrasyon eğrisi elde edildi.

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (ort±SS) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Tüm sürekli değişkenlerin normal dağıldığı saptandı. Üç grup arasındaki farkın önemliliği tek yönlü varyans analizi ile, yüzdeler (%) arasındaki farkın önemliliği z testi ile ve küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada LSA ve TSA'nın ayrırlılığı stepwise diskriminant analizi ile test edildi. Total siyalik asit ve LSA'nın cut-off, duyarlılık ve özgüllüğü ROC (receiver operating characteristic) analizi ile saptandı.

BULGULAR

Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ve kontrol grubunun serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri Tablo 1'de görülmektedir. Akciğer kanserli hasta gruplarının tümünde serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri sağlıkılara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (tümü için p<0.001). Bununla birlikte, küçük hücreli akciğer kanserli

hasta grubu ile epidermoid karsinomlu ya da adenokarsinomlu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Receiver operating characteristic analizi sonuçları Tablo 2 ve 3'te görülmektedir. Sağlıklı bireylere ait değerler negatif, küçük hücreli akciğer kanserli hastalara ait değerler pozitif olarak alındığında, cut-off noktası, duyarlılık ve özgüllük TSA için sırasıyla 62.40 mg/dl, %93 ve %100 olarak, LSA için sırasıyla 26.90 mg/dl, %96.5 ve %100 olarak bulundu. Sağlıklı bireylere ait değerler negatif, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalara ait değerler pozitif olarak alındığında, cut-off noktası, duyarlılık ve özgüllük TSA için sırasıyla 62.28 mg/dl, %94.1 ve %100 olarak, LSA için sırasıyla 23.84 mg/dl, %96.1 ve %91.4 olarak saptandı.

Stepwise diskriminant analizi sonucu küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada LSA ($F=70.922$, $p<0.001$) en önemli faktör, TSA ($F=32.903$, $p<0.001$) ise ikinci önemli faktör olarak bulundu. Birinci ayırma fonksiyonu ile kontrol grubunun %100'ü doğru sınıflandırılırken, küçük hücreli grubun %50.9'u, küçük hüc-

Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum total ve lipide bağlı siyalik asidin marker olarak önemi

Tablo 2. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda serum total siyalik asit ve lipide bağlı siyalik aside ait cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllüğü

Cut-off (Yüzde)	Duyarlılık (Yüzde)	Özgüllük (Yüzde)	Eğri altında kalan alan		
			Alan	Std. hata	p
TSA (mg/dl)	62.4	93	100	0.984	0.009
LSA(mg/dl)	26.9	96.5	100	0.992	0.006

TSA: Total siyalik asit; LSA: Lipide bağlı siyalik asit.

reli dışı grubun ise %53.9'u doğru sınıflandırıldı (Tablo 4, Şekil 1).

Akciğer kanserli hasta gruplarının ve kontrol grubunun lipide bağlı siyalik asit yüzdeleri Tablo 5'te görülmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların ve epidermoid karsinomu ya da adenokarsinomu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların lipide bağlı siyalik asit yüzdeleri kontrol grubuna göre artmış görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

Kanserin teşhisini ve izlenmesinde, tümör agresifliğinin tayin edilmesinde ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde tümör markerlerinin kullanılması son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır. Belirli bir tümör markerinin klinik değeri, tümör markerinin özgüllüğüne, duyarlılığına ve klinikteki kullanılabilirliğine bağlıdır.^[18] Günüümüzde akciğer kanseri başlıca sağlık sorunu olarak görülmektedir.^[17] Akciğer kanserli hastaların teşhisinde ve izlenmesinde hormonlar, regülatör peptidler, fetal proteinler ve enzimler gibi bazı biyokimyasal markerler ileri sürülmüştür.^[19] Serum siyalik asidin de akciğer kanseri için oldukça duyarlı bir marker olduğu bildirilmiştir.^[24-32]

Neuraminik asidin açıllenmiş türevleri olan siyalik asitler sekresyonlarda ve hücre membranlarında glikoprotein ve glikolipidlerin kar-

bonhidrat zincirlerinin indirgen olmayan ucunda terminal olarak bulunurlar.^[1,2] Neoplastik transformasyonun plazma siyalik asit konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu^[7-15] ve bunun yüksek bir siyalik asit içeriğine sahip tümör hücrelerinden siyalik asidin artmış sekresyonu veya hızlanmış hücre metabolizması nedeniyle hücrelerin artmış yıkılmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.^[5,6] Siyalik asit konsantrasyonundaki artış, akut faz reaksiyonu nedeniyle karaciğerden yapısında siyalik asit içeren serum proteinlerinin artmış atılımının^[26] veya siyalik asit kalıntılarının asiyaloglikoproteinlere transferinden sorumlu siyalittransferaz tarafından glikoproteinlerin artmış siyalilasyonunun rol oynayabileceği bildirilmiştir.^[35] Malign hücrelerin siyalik asit metabolizmasındaki en önemli değişikliklerden birinin siyalittransferaz aktivitesindeki artış olduğu ileri sürülmüştür.^[36,37]

Artmış siyalik asit düzeylerinin bir diğer kaynağı da bağlı siyalil kalıntılarının saliverilmesini katalizleyen siyalidaz enzimi olabilir.^[38] Kanserde çeşitli memeli siyalidaz formlarının ekspresyonunda bir değişiklik olduğu^[39] ve serum ve doku siyalidaz aktivitesinin meme kanserinde arttığı bildirilmiştir.^[40]

Akciğer kanserli hastaların da serum siyalik asit konsantrasyonunda bir artış olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.^[24-30] Da-

Tablo 3. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda serum total siyalik asit ve lipide bağlı siyalik aside ait cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllüğü

Cut-off (Yüzde)	Duyarlılık (Yüzde)	Özgüllük (Yüzde)	Eğri altında kalan alan		
			Alan	Std. hata	p
TSA (mg/dl)	62.28	94.1	100	0.973	0.013
LSA(mg/dl)	23.84	96.1	91.4	0.983	0.009

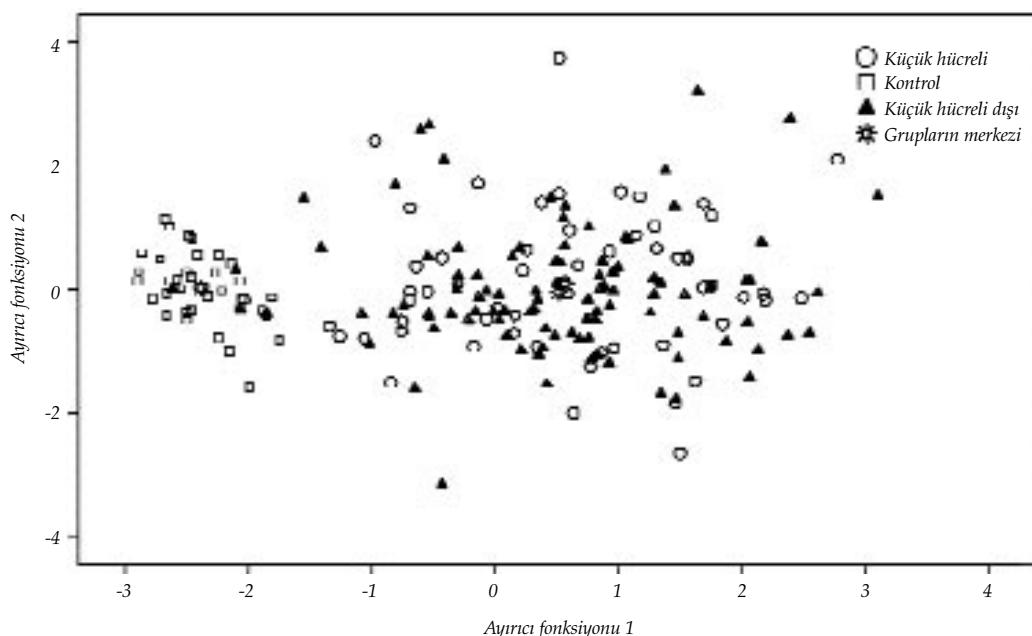
TSA: Total siyalik asit; LSA: Lipide bağlı siyalik asit.

Tablo 4. Stepwise diskriminant analizinin sınıflandırma tablosu

Gerçek durum	Tahmin					
	Kontrol		Küçük hücreli		Küçük hücreli dışı	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kontrol	35	100.0	0	0.0	0	0.0
Küçük hücreli	4	7.0	29	50.9	24	42.1
Küçük hücreli dışı	8	7.8	39	38.2	55	53.9

ha önceki çalışmalarımızda biz de akciğer kanserli hastaların serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerinde anlamlı bir artışın bulunduğu ve bu artışın metastaz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştük.^[31,32] Bu çalışmaların destekleri şekilde çalışmamızda küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerini sağlıklırlara göre daha yüksek bulduk (her ikisi için $p<0.001$). Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, epidermoid karsinom ve adenokarsinom olmak üzere grupperlendirildiğinde da adenokarsinomlu ve epidermoid karsinomlu hastaların serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri sağlıklırlardan daha yüksek bulundu (her ikisi için $p<0.001$). Akciğer kanserin serum siyalik asit konsantrasyonunda bir

artışı başlattığı bilinmesine rağmen literatürde küçük hücreli akciğer kanserli hastalar ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri arasında bir fark olup olmadığı hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Kakari ve ark.^[27] küçük hücreli akciğer kanserli hastalar ile küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar arasında serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Diğer yandan Patel ve ark.^[28] küçük hücreli akciğer kanserli hastaların serum total siyalik asit düzeylerinin adenokarsinomlu hastalarından daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda epidermoid karsinomu veya adenokarsinomu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile küçük hücreli



Şekil 1. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada LSA ve TSA'nın stepwise diskriminant analiz grafiği. LSA: Lipide bağlı siyalik asit; TSA: Total siyalik asit.

Tablo 5. Akciğer kanserli hastaların ve kontrol grubunun % lipide bağlı siyalik asit değerleri

Grup	Lipide bağlı siyalik asit	
	Sayı	Yüzde
Küçük hücreli	57	42.28
Küçük hücreli dışı	102	43.33
Epidermoid karsinom	64	42.91
Adenokarsinom	38	44.00
Kontrol	35	35.14

akciğer kanserli hastalar arasında serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulamadık. Çalışmamız bu yönü ile Kakari ve ark.nın^[27] çalışmalarını desteklemektedir.

Literatürde hem total hem de lipide bağlı siyalik asidin akciğer kanserli hastalarda marker olarak kullanılabileceğini ileri süren araştırmalar bulunmaktadır.^[24-32] Kakari ve ark.^[27] akciğer kanserli hastalarda total siyalik asidin duyarlığını %86.5 ve lipide bağlı siyalik asidin duyarlığını %77 olarak bildirmişlerdir. Patel ve ark.^[24] ise akciğer kanserli hastalarda total siyalik asidin duyarlığını %80.2 ve lipide bağlı siyalik asidin duyarlığını %92.2 olarak bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar *cut-off* değerini total siyalik asit için 62.04, lipide bağlı siyalik asit için 24.76 olarak bildirmişlerdir. Bektemur ve ark.^[41] ise malign ve benign akciğer kanserli hastaların serum lipide bağlı siyalik asit düzeylerinin sağlıkılırlara göre yüksek olduğunu, ancak malign plevral efüzyonların tanısında plevral sıvıdaki LSA'nın güvenilir bir marker olamayacağını bildirmişlerdir.

Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ilk kez küçük hücreli akciğer kanserli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta gruplarında serum TSA ve LSA'nın marker olarak rolü incelendi. Receiver operating characteristic analizi sonuçları, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaları sağlıkılırlardan ayırmada TSA'nın özgüllüğünün, LSA'nın ise duyarlığının daha iyi olduğunu göstermiştir. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaları sağlıkılırlardan ayırmada ise TSA ve LSA'nın özgüllüğünün aynı olduğu fakat LSA'nın daha duyarlı olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile ayrıca ilk kez küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada serum total ve lipide bağlı siyalik asidin ayırcılığı da incelendi. Birinci ayırma fonksiyonu ile kontrol grubunun %100'ü doğru sınıflandırılırken, küçük hücreli grubun %50.9'u, küçük hücreli dışı grubun ise %53.9'u doğru sınıflandırıldı. Bir diğer deyişle, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %38.2'si küçük hücreli akciğer kanserli hastalar ile, %7.8'i ise kontrol grubundaki bireyler ile benzer TSA ve LSA düzeylerine sahipti. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların ise %42.1'i küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar ile, %7.0'si kontrol grubundaki bireyler ile benzer TSA ve LSA düzeylerine sahipti. Çalışmamızda küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarla kontrol grubunu birbirinden ayırmada LSA en önemli faktör, TSA ise ikinci önemli faktör olarak bulundu.

Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda total siyalik asidin lipide bağlı fraksiyonunda bir farklılık olup olmadığıni incelemek için küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ve kontrol grubunda total siyalik asidin yüzdesi olarak lipide bağlı fraksiyon (%LSA) değerleri de hesaplandı. Küçük hücreli akciğer kanserli hastaların ve epidermoid karsinomlu veya adenokarsinomlu küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %LSA değerleri sağlıkılırlara göre artmış görünmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Tümör hücre yüzeyinden siyalik asidin dökülmesi veya sekrete edilmesinin kanda siyalik asit konsantrasyonunda artışa neden olabileceği bilinmektedir.^[5,6] Tertov ve ark.^[42] ise serbest siyalik asidin dolaşımında bir pool oluşturmadığını ve saliverilmiş siyalik asidin plazmadaki protein veya glikolipidlere transferiyle glikoprotein veya glikolipidlere bağlı hale geldiğini bildirmişlerdir. Akciğer kanserli hastaların serum TSA ve LSA düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen, hasta grubundaki %LSA değerlerinin sağlıkılırlardan farklı olmadığı bulgusunun, tümör hücreinden dolaşma dökülen serbest siyalik asidin glikolipid ve glikoproteinlere benzer oranlarda trans-

fer edildiğini gösteren önemli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız; küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerinde sağlıklılara göre anlamlı bir artış olduğunu ancak bu iki hasta grubu arasında serum TSA ve LSA düzeyleri bakımından bir fark olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak, hem serum total siyalik asit hem de lipide bağlı siyalik asidin küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaları sağlıklılardan ayırmada biyokimyasal marker olarak önemli rol oynayabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Schauer R. Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci* 1985;10:357-60.
- Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. In: Stuart T, Horton D, editors. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*. 1st ed. New York: Academic Press; 1982. p. 131-234.
- Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci* 1998; 54:1330-49.
- Bishop M, Downward J, Lane D, Murray A, Ponder B, Varmus H. Cancer. In: Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular biology of the cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994. p. 1255-94.
- Emmelot P. Biochemical properties of normal and neoplastic cell surfaces; a review. *Eur J Cancer* 1973; 9:319-33.
- Singhal A, Hakomori S. Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioessays* 1990;12:223-30.
- Celen O, Yıldırım E, Ozen N, Sonmez C. Predictive value of relative changes in serum total sialic acid level for response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast carcinoma. *Neoplasma* 2006;53:347-51.
- Sancak B, Kulaksizoğlu S, Ünal A, Çevik C, Coşkun U, Günel N. Serum lipid-bound sialic acid concentration in patients with breast cancer at different clinical stages. *Gazi Medical Journal* 2002;13:133-7.
- Roy A, Chakraborty S. Detection of cancer cervix by estimation of sialic acid. *J Indian Med Assoc* 2005; 103:589-90.
- Sebzda T, Saleh Y, Gburek J, Warwas M, Andrzejak R, Siewinski M, et al. Total and lipid-bound plasma sialic acid as diagnostic markers in colorectal cancer patients: correlation with cathepsin B expression in progression to Dukes stage. *J Exp Ther Oncol* 2006; 5:223-9.
- Lopez Saez JJ, Senra-Varela A. Evaluation of lipid-bound sialic acid (LSA) as a tumor marker. *Int J Biol Markers* 1995;10:174-9.
- Basoglu M, Yildirgan MI, Taysi S, Yilmaz I, Kiziltunc A, Balik AA, et al. Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and total sialic acid in serum of patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003; 83:180-4.
- Rajpura KB, Patel PS, Chawda JG, Shah RM. Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral pre-cancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2005;34:263-7.
- Inal E, Laçin M, Asal K, Ceylan A, Köybaşoğlu A, İleri F, et al. The significance of ferritin, lipid-associated sialic acid, CEA, squamous cell carcinoma (SCC) antigen, and CYFRA 21-1 levels in SCC of the head and neck. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004; 12:23-30.
- Feijoo-Carnero C, Rodríguez-Berrocal FJ, Páez de la Cadena M, Ayude D, de Carlos A, Martínez-Zorzano VS. Clinical significance of preoperative serum sialic acid levels in colorectal cancer: utility in the detection of patients at high risk of tumor recurrence. *Int J Biol Markers* 2004;19:38-45.
- Osann KE, Ernstner VL, Mustacchi P. Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA, Mason JR, Boushey HA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Vol. 2, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1395-14.
- Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin RA. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, Mason JR, Boushey HA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Vol. 2, 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1415-51.
- WU JT. Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p. 1064-80.
- Gail MH, Muenz L, McIntire KR, Radovich B, Braunstein G, Brown PR, et al. Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for advanced lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:805-816.
- Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. *Adv Clin Chem* 2006;42:1-41.
- Miura N, Nakamura H, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, et al. Clinical usefulness of serum telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA and epidermal growth factor receptor (EGFR) mRNA as a novel tumor marker for lung cancer. *Cancer Sci* 2006;97:1366-73.
- Lin X, Gu J, Lu C, Spitz MR, Wu X. Expression of telomere-associated genes as prognostic markers for overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5720-5.
- Tas F, Duranyıldız D, Oguz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-8 (IL-8) levels in small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2006;24:492-6.
- Patel PS, Raval GN, Rawal RR, Patel GH, Balar DB, Shah PM, et al. Assessing benefits of combining biochemical and immunological markers in patients with lung carcinoma. *Cancer Lett* 1994;82:129-33.
- Patel PS, Raval GN, Rawal RM, Patel GH, Balar DB,

- Shah PM, et al. Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma* 1995; 42:271-4.
26. Shamberger RJ. Evaluation of water soluble and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers. *Anticancer Res* 1986;6:717-20.
27. Kakari S, Stringou E, Toumbis M, Ferderigos AS, Poulaki E, Chondros K, et al. Five tumor markers in lung cancer: significance of total and "lipid"-bound sialic acid. *Anticancer Res* 1991;11:2107-10.
28. Patel PS, Baxi BR, Balar DB. Significance of serum sialoglycoproteins in patients with lung cancer. *Neoplasma* 1989;36:53-9.
29. Patel PS, Baxi BR, Desai SS, Balar DB. Serum total sialic acid and regan isoenzyme levels in patients with lung cancer. *Indian J Pathol Microbiol* 1990; 33:124-8.
30. Karlıkaya C, Erdoğan S, Akkoçlu A, Oktay G, Güner G, Uçan ES, ve ark. Akciğer kanserinde çoklu tümör belirleyicisi analizi. *Toraks Dergisi* 2003;4:248-59.
31. Selen İşbilir Ş, Süer Gökmən S, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Gülen Ş. Akciğer kanserinde serum total ve lipide bağlı sialik asid düzeylerinde yükselme ve bunun metastaz ile ilişkisi. *Trakya Üniv. Tip Fak Dergisi* 2002;19:75-9.
32. Süer Gökmən S, Kazezoglu C, Tabakoğlu E, Altay G, Güngör Ö, Türe M. Serum total sialic acid levels in lung cancer patients of different histological types with and no extrapulmonary metastases. *Türk Biyokimya Dergisi* 2004;29:262-7.
33. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959;234:1971-5.
34. Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 1982;42:5270-5.
35. Broquet P, Baubichon-Cortay H, George P, Louisot P. Glycoprotein sialyltransferases in eucaryotic cells. *Int J Biochem* 1991;23:385-9.
36. Ronquist G, Nou E. Serum sialyltransferase and fucosyltransferase activities in patients with bronchial carcinoma. *Cancer* 1983;52:1679-83.
37. Evans IM, Hilf R, Murphy M, Bosmann HB. Correlation of serum, tumor, and liver serum glycoprotein: N-acetylneurameric acid transferase activity with growth of the R3230AC mammary tumor in rats and relationship of the serum activity to tumor burden. *Cancer Res* 1980;40:3103-11.
38. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem* 1992;20:623-9.
39. Ueno S, Saito S, Wada T, Yamaguchi K, Satoh M, Arai Y, et al. Plasma membrane-associated sialidase is up-regulated in renal cell carcinoma and promotes interleukin-6-induced apoptosis suppression and cell motility. *J Biol Chem* 2006;281:7756-64.
40. Sonmez H, Suer S, Gungor Z, Baloglu H, Kokoglu E. Tissue and serum sialidase levels in breast cancer. *Cancer Lett* 1999;136:75-8.
41. Bektemür G, Ozer F, Kanat F, Imecik O. Diagnostic efficiency of serum lipid-bound sialic acid level in malignant pleural effusions. *Tuberk Toraks* 2003; 51:265-70.
42. Tertov VV, Kaplun VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis* 1998;138:183-95.