KOLOREKTAL KANSERDE METASTAZIN SERUM TOTAL SİYALİK ASİT DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ*

Ezel USLU, Ahmet BELCE,
Pınar SEYMEN, Emine KÖKOĞLU

Background and Design.- This study was designed to asses the effect of metastasis on serum total sialic acid level in patients with colorectal cancer.

Results.- We measured serum total sialic acid (TSA) level by using Warren's thiobarbituric acid assay. TSA levels in healthy control, colorectal cancer without metastasis and colorectal cancer with metastasis were found as 73.2 ± 6.0 ; 73.7 ± 5.0 ; and 96.0 ± 9.0 mg NANA/dL respectively. Statistical difference between metastasis and the other two groups was significant ($p < 0.001$).

Conclusion.- According to our results, metastasis causes the increase of serum TSA levels. We suggest that the determination of this increase may be useful for the evaluation of a possible metastatic involvement.

Uslu E, Belce A, Seymen P, Kökoğlu E. Effect of metastasis in colorectal cancer on serum total sialic acid levels. Cerrahpaşa J Med 2000; 31: 231-234.

Bugüne kadar bilinen tümör belirteçleri maligniteleri saptamada yeteri kadar özgül ve hassas değildir. Bu nedenle malign hastalıkların teşhisinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yeni biyokimyasal tümör belirteçleri bulabilmek amacıyla araştırmalar yapılmaktadır. Glikoprotein yapılı belirteçlerin tayini, özellikle total siyalik asit (TSA) düzeyleri çeşitli kanserlerin teşhisinde değerlendirilmiştir.[1-3]

N-Asetil nöraminik asit (NANA) molekülü daha yaygın olarak siyalik asit adıyla bilinmektedir. TSA'nın kapsamında glikoproteinlere ve glikolipidlere bağlı siyalik asitle az miktarda serbest siyalik asit bulunmaktadır. N- terminal pozisyonu üzerinde siyalik asid içeren bu oligosakkarid zincirler hücre yüzeyi üzerinde bulunur.[4,5]

Kolon kanseri gelişmiş batı ülkelerinin çoğunda kanser istatistiklerinde ön sıralarda yer alır. Ülkemizde görülen tümörler içinde ise üçüncü sırada kolorektal kanserler yer almaktadır[6]. Siyalik asidin hücre yüzeyinin düzenlenmesiyle olan ilişkisi, malign dönüşümle ilişkiyi düşündürmektedir.[7,8] Bu çalışmayı kolorektal kanserli hastalarda metastazın serum TSA düzeyi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye Kliniğinde tanısı konulmuş yaşları 47,1 ±12, 4 olan kolorektal kanserli hastalardan (n =25) cerrahi girişim öncesi, yaşları 52,5 ± 9,7 olan metastazlı kolorektal kanserli hastalardan (n = 35) ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturmak amacıyla yaşları 36,2 ± 7,9 olan gönüllü kişilerden (n = 20) sabah alınan açlık kan örnekleri oda ısısında bekletildi. 2000 g de 15 dakika santrifüj işleminden sonra elde edilen serum analiz yapılana kadar –85°C de saklandı. TSA analizi Warren'in tiyobarbitürik asid yöntemine göre yapılarak spektrofotometrik olarak değerlendirildi.[9] Serum TSA düzeyinde cinsiyete bağlı bir fark olmadığını bildiğimizden dolayı bu çalışmada erkek ve kadın ayrımı yapılmadı, yaşa bağlı olarak siyalik asid düzeyleri artacağından 65 yaşın üzerindekiler çalışma grubumuza alınmadı.

Anahtar Kelimeler: Siyalik asit, Kolorektal kanser, Metastaz; *Key Words:* Sialic acid, Colorectal cancer, Metastasis; *Alındığı Tarih:* 18 Ağustos 2000; Doç. Dr. Ezel Uslu, Doç. Dr. Ahmet Belce, Prof. Dr. Emine Kökoğlu : İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı; Uzm. Dr. Pınar Seymen: TC Haydarpaşa Numune Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. E Uslu, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.
http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s4/004a8.htm

BULGULAR

Elde ettiğimiz bulgulara göre sağlıklı kontrol grubu ile metastazı olmayan kolorektal kanserli grubun serum TSA düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$) buna karşılık metastazı olan grubun serum TSA düzeylerinin her iki gruba göre de anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo I).

TARTIŞMA

Siyalik asid fizyolojik pH'da tamamen iyonlaşabilen ve pKa değeri 2,6 olan nispeten kuvvetli bir asid olup, bu özellik moleküle elektronegatif bir yük kazandırır.[4,5] İn vitroda tümör hücresinin agregasyonu hücre yüzeyindeki anyonik kısımların dağılımıyla bir korelasyon gösterdiğinden bu iyonlaşma önemlidir.[10] Neoplastik dönüşümlere hücre yüzeyinin ana yapısal elemanları olan hücre membranı glikoproteinlerinin bileşiminde değişiklikler eşlik etmektedir. Plazma siyaliltransferaz aktivitesi kolon kanseri dahil çeşitli kanserlerde anlamlı derecede artmış bulunmuştur.[11-14] Berge ve arkadaşları ise siyaliltransferaz aktivitesinin sadece metastaz varlığında anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir.[15] İnsanda neoplastik kolon dokularında yüksek düzeyle siyaliltransferaz aktivitesi bulunduğu için yeni sentezlenen sialoglikokonjugatlar hızla tümör dokusundan kana salınabilir.[16,17] Bu hipotezi bazı deneysel çalışmalar desteklemektedir. Ökaryotik hücre kültürlerinin büyüme ortamına glikoproteinleri salgılayabildikleri gösterilmiştir.[18] Ayrıca kanser hücrelerinde kanser bileşenleri sadece sitozole değil hücre dışı sıvıya da salgılanmaktadır.[1,19]

Tablo I. Olguların serum TSA düzeyleri

	n=	TSA (mg NANA/dL)
Kontrol	20	73.2 ± 6.0
Kolorektal kanser	25	73.7 ± 5.0
Metastazlı kolorektal kanser	35	96,0 ± 9.0 ***

***p< 0,001

Neoplastik dönüşümlerin serumda TSA ve gerekse lipide bağlı siyalik asid (LSA) düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.[2, 20-31] Erbil ve arkadaşları ise TSA ve LSA düzeylerinin kolorektal kanserli hastaların % 32'sinde, metastazlı hastaların ise % 87'sinde arttığını bildirmektedir.[1] Bizim çalışmamızda da metastazı olmayan kolorektal kanserli hastalarda TSA düzeyinde anlamlı bir artış görülmezken sadece metastazı olanlarda ileri derecede anlamlı bir artış saptadık ($p<0,001$). Bulgularımız Verazin ve arkadaşlarının sonuçları ile uyum göstermektedir.[2] Krasnodebski ise kolorektal kanserli hastalarda siyalik asidin % 55,2 gibi düşük bir duyarlığa sahip olması nedeniyle teşhis için iyi bir tümör belirteci olamayacağını ileri sürmektedir.[32]

Hücre yüzeyindeki proteinler ve glikoproteinlerdeki değişiklikler tümör hücrelerinin metastazını belirlemede anahtar bir rol oynayabilir. Kolon kanseri metastazı için seçilen bir deney hayvanı modelinde metastatik fare kolon kanseri hücre dizilerinde hücre yüzeyinde sialoprotein değişiklikleri saptanmıştır.[33] İnsanda sigmoid kolon kanserinin karaciğere metastazından elde edilen ekstrede glikoprotein fraksiyonunda siyalik asid içeren anormal şeker bileşenleri saptanmıştır.[34] İnsanda metastaz yapan kolon kanser hücreleri üzerinde gerek tümör dokusunda gerekse kültür ortamında molekül ağırlığı yaklaşık olarak 900.000 olan farklı bir sialoglikoproteinin ekspresyonunun yapıldığı gösterilmiştir.[35] Bu bulgular kanser hücrelerinin metastaz yapma potansiyelini belirlemede hücre membranının sialillenmesinin önemli olduğu görüşünü desteklemektedir. Elde ettiğimiz bulgulara göre metastaz serum TSA düzeylerinin artışına neden olmaktadır. Bu

artışın saptanmasının olası bir metastaz varlığını değerlendirmede faydalı olabileceği kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye Kliniği'nde tanısı koyulmuş, 60 (36 erkek , 24 kadın) kolorektal kanser olgusu 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile serum TSA düzeyleri bakımından karşılaştırılmıştır. TSA düzeyleri Warren'in tiobarbitürik asid yöntemine göre ölçülüp, kontrol grubu, metastazı olmayan kolorektal kanser ve metastazlı grup için sırasıyla 73,2 ± 6,0; 77,60 ± 5,0 ve 96,0 ± 9,0 mg NANA/ dL olarak bulunmuştur . Kontrol grubu ile metastazı olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0,05$) , metastazlı grupta her iki gruba göre anlamlı düzeyde artışlar saptandı ($p < 0,001$).

Elde ettiğimiz bulgulara göre metastaz serum TSA düzeylerinin artışına neden olmaktadır. Bu artışın saptanmasının olası bir metastaz varlığını değerlendirmede faydalı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Erbil KM, Jones JD, Klee GG. Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer. Cancer 1985; 55: 404-409.
2. Verazin G, Riley WM, Gregory J, Tautu C, Prorok JJ, Alhadeff JA. Serum acid sialic and carcinoembryonic levels in the detection and monitoring of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1990; 33: 139-142.
3. Kökoğlu E, Sönmez H, Usl E, Uslu I. Sialic acid levels in various types of cancer. Cancer Biochem Biophys 1992;13: 57-64.
4. Friedman J, Levinsky H, Allalouf D, Staroselsky A. Sialic acid content in mouse myeloma cells and derived B-cell hybridomas with different metastatic potentials. Cancer Lett 1988; 43: 79-84.
5. Jaques LW, Brown EB, Barret JM, Brey WS, Weltner W Jr. Sialic acid: a calcium binding carbohydrate. J Biol Chem 1977; 252: 4533-4538.
6. Yeşilkaya Y, Şahin M, Harmanda R, Oğan MN, Sözüer AM. Kolon ve rektum kanserinin klinik analizi. Kolon Rektum Hast Derg 1992; 2: 137-140.
7. Narayanan S. Sialic acid as a tumor marker. Ann Clin Lab Sci 1994;24: 376-384.
8. Schauer R. Sialic acids and their role as a biological masks. Trends Biochem Sci 1985; 10: 357-360.
9. Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. J Biol Chem 1959; 234: 1971-1975.
10. Raz A,Bucana C, McLellan W, Fidler IJ. Distrubution of membrane anionic sites on B16 melanoma variants with differing lung colonising potential. Nature 1980; 284:363-364.
11. Ganzinger U and Deutsch E. Serum sialytransferase levels as a parameter in the diagnosis and follow up of gastrointestinal tumors. Cancer Res 1980; 40:1300-1304.
12. Griffiths J and Reynolds S. Plasma sialy transferase total and isoenzyme activity in the diagnosis of cancer of the colon. Clin Biochem;1982;15: 46-48.
13. Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE.Plasma sialyltransferase as a tumor marker. Cancer Detect Prev 1988; 11: 191-196.
14. Ganzinger U, Dorner F, Unger FM, Moser K, Jentzsh K. Elevated serum-sialytransferase activity in human malignant diseases: a new diagnostic tool ? Klin Wochenschr 1977; 55: 553-555.
15. Berge PG, Wilhelm A, Schriewer H, Wüst G. Serum-sialyltransferase activity in cancer patients. Klin Wochenshr 1982; 60: 445-449.
16. Akamatsu S, Yazawa S, Tachikawa T, Furuta T, Okaichi Y, Nakamura J, Asao T, Nagamachi Y. a2 -->3 Sialytransferase associated with the synthesis of Ca 19-9 in colorectal tumors. Cancer 1996; 77: 1694-1700.
17. Dall'Olio F, Malagolini N, Di Stefano G, Minni F, Marrano D, Serafini-Cessi F. Increased CMP-NeuAc:Gal(1 , 4GlcNAc-R (2,6 sialytransferase activity in human colorectal cancer tissues. Int J Cancer 1989; 44: 434-439.
18. Akçay T, Konukoğlu D, Erörenci A, Ataus S, Dirican A, Uygur C. Urinary excretion of sialic acid in patients with superficial bladder tumors. Cancer Lett 1994; 78: 7-9.
19. Shanmugam V, Nagrajan B. Prognostic significance of lipid bound sialic acid in sera of cancer patients. Indian J Cancer1986; 23: 173-177.
20. Liu HP, Yang ZS, Zhang SS. The application of leukocyte adherence inhibition assay to patients with colorectal cancer. Comparison with serum level of carcinoembryonic antigen and sialic

acid.Dis Colon Rectum 1989; 32: 210-213.

21. Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections and chronic liver diseases. J Cancer Res Clin Oncol 1985; 109: 55-59.
22. Tewarson SL, Mittal VP, Singh M, Gupta GP. Serum sialic acid : an important cancer marker. Indian J Cancer 1993; 30: 125-131.
23. SilverHKB, Karim KA, Salinas FA, Swenerton KD. Significance of sialic acid and carcinoembriyonic antigen as monitors of tumor burden among patients with carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1981; 153: 209-213.
24. Shamberger RJ. Serum sialic acid in normals and in cancer patients. J Clin Chem Clin Biochem 1984; 22: 647-651.
25. Dabrowska B, Krasnodebski IW, Tadeusiak W. Sialic acid and carcinoembyonic antigen (CEA) as markers of colon cancer: Preliminary report. Pol Tyg Lek 1991; 46: 890-891.
26. Polivkova J, Vosmikova K, Pospisil K, Pouckova P. Relation between lipid-bound sialic acid in blood serum and plasma and in human tumors. Bratisl Lek Listy 1992; 93: 222-224.
27. Greaves P, Filipe MI, Branfoot AC.Transitional mucosa and survival in human colorectal cancer. Cancer 1980; 46: 764-770.
28. Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for detection of human cancer. Cancer Res 1982; 42: 5270-5275.
29. Dnistrian AM, Scwartz MK. Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in cancer patients.Clin Chem 1981; 27: 1737-1739.
30. Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE. Plasma lipid-bound sialic acid alterations in neoplastic diseases. Experientia 1990; 46: 91-94.
31. Creperio G, Familiari G, Ranzini C. Variations in serum sialic acid in patients operated on for colonic cancer.Minerva Med 1985; 76: 1851-1853.
32. Krasnodebski IW. Usefulness of biochemical tumor markers (CEA,Ca 19-9, ferritin and sialic acid) in diagnosis and prognosis of colonic neoplasms.Wiad Lek 1998;51:132-141.
33. Bresalier RS, Rockwell RW, Dahiya R, Duh Qy, Kim YS. Cell surface sialoprotein alterations in metastatic murine colon cancer cell lines selected in an animal model for colon cancer metastasis. Cancer Res 1990;15:1299-1307.
34. Otsuka K, Ohkuma S, Nakajima T. Isolation and partial characterization of two glycoproteins from human liver metastases of sigmoid colon carcinoma. Int J Biochem 1990; 22: 653-658.
35. Irimura T, Carlson DA, Price J, Yamori T, Giavazzi R, Ota DM, Cleary KR. Differential expression of a sialoglycoprotein with an approximate molecular weight of 900,000 on metastatic human colon carcinoma cells growing in culture and in tumor tissues. Cancer Res 1988; 48: 2353-2360.