

Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Sialik Asit ve Alkalen Fosfatazın Serum Düzeyleri ve Tanıdaki Önemleri

Dr. Naime CANORUÇ , Dr. Fikri CANORUÇ, Dr. Turhan ÖZDEN, Dr. Cihat ŞEN,
Dr. Halil DEĞERTEKİN, Dr. Vedat GÖRAL, Dr. Orhan AYYILDIZ

Özet: Gastrointestinal sistem kanserleri bütün Dünya'da ve Türkiye'de çok önemli onkolojik sorunlar meydana getirmektedir. Bu hastalıkların teşhis ve takip edilmelerinde biyokimyasal incelemeler önem taşımaktadır.

Çalışmamızda 50 gastrointestinal sistem kanserli (12 karaciğer, 11 mide, 8 ince barsak, 7 kolon, 6 özofagus ve 6 pankreas başı) hastada ve 20 sağlıklı kişide serum sialik asit ve alkalen fosfataz düzeyleri saptandı.

Serum sialik asit düzeyi ortalama olarak 129,05 $\pm$ 53,22 mg/100 ml, serum total alkalen fosfataz ortalama düzeyi 71,60 $\pm$ 98,11 IU/L bulundu, serum sialik asit ve alkalen fosfataz düzeylerindeki artışların kontrol grubundaki düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli olduğu görüldü ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

Çalışmamızda saptanan veriler ve literatürdeki bilgiler çerçevesinde serum sialik asit ve serum total alkalen fosfataz düzeylerinin tayin edilmesinin gastrointestinal sistem kanserlerini teşhis ve takip edilmesi yanında tedavi sonuçlarının belirlenmesinde de baş vurulabilecek bir test olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal sistem kanserleri, sialik asit, alkalen fosfataz.

Summary: SERUM SIALIC ACID AND ALKALINE PHOSPLATASE LEVELS AND THE IMPORTANCE IN THE DIAGNOSIS IN GASTROINTESTINAL CARCINOMA

Gastrointestinal carcinoma are the most important oncological problems all through the world and in Turkey. The place of biochemical examinations in the diagnosis and perseverance of the illness haven't been denied.

In our study, serum sialic acid and serum total alkaline phosphatase levels are investigated in 50 patients with Gastrointestinal carcinoma and 20 people of healthy control group.

Serum sialic acid level is approximately 129,05 $\pm$ 53,22 mgr/100 ml serum total alkaline phosphatase level is approximately 71,60 $\pm$ 98,11 IU/L serum sialic acid levels when compared to the levels in the control groupss have been found statistically significant; ($p < 0,001$). Serum alkaline phosphatase levels are again found statistically significant when compared to the control groups ($p < 0,05$).

The data obtained in our research and the knowledge obtained from the literature shows that, the serum sialic acid are very important in the diagnosis and the diagnosis and the perseverance of the gastrointestinal carcinoma and also they are important in the results of treatment in the determination of alkaline phosphatase levels, they also give useful knowledge besides the other parameters.

Key Words: Gastrointestinal carcinoma, sialic acid, alkaline phosphatase.

Gastrointestinal ve sistem kanserleri günümü-
zün en önemli onkolojik sorunlar arasındadır.
Güvenilir istatistiki verilere sahip ilerlemiş ül-
kelerde Gastrointestinal sistem kanserleri insi-
dans yönünden erkeklerde ilk sırada kadınlarda
meme kanserlerinden sonra ikinci sırada yer al-
maktadır. U.S.A. da gastrointestinal sistem kan-
serlerinde ölüm, yıllık kanser ölümlerinin 1/
3'ünü oluşturmaktadır. Ülkemizde bu konuda
güvenilir istatistiki veriler olmamasına rağmen
gastrointestinal (GI) sistem kanserleri önemli
sağlık sorunlarından birini teşkil ettiği kesindir
(1,2,3).

Bütün Dünya'da bu kadar önemli sağlık sorunu
oluşturan gastrointestinal sistem kanserlerinin
erken tanısı, tedavisi ve prognozu oldukça önem-
lidir. Tanı için hikaye, fizik muayene, radyolojik
ve radyoizotop taramaları, Bilgisayarlı Tomogra-
fi (CAT), ultrason, endoskopik muayeneler, biyo-
kimyasal tetkikler, sitolojik ve histopatolojik in-
celemelerin yapılması zorunludur (3,4,5).

Biyokimyasal tanı yöntemleri olarak çok sayıda
biyomoleküler maddelerin vücut sıvılarındaki
düzeylerin incelenmesi, kanser tanısı ve tedavi-
sinde kullanılmıştır. Vücut sıvılarında araştırı-
lan biyomoleküler maddeler arasında enzimler,
hormonlar (peptid olan veya olmayan) hormon
metabolitleri, immün kompleksler, antikorlar,
eser (iz) elementler ve iyonik moleküler sayılabil-
ir (1,6,7). Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızın
amacı; Gastrointestinal sistem kanserlerinde
serum sialik asit ve alkalen fosfataz düzeyleri-
nin saptanması yanında, bu düzeylerin tanı koy-
mada değerli ve faydalı olup olmayacağının bel-
irlenmesidir.

MATERYAL ve METOD

Bu araştırma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları ve Genel Cerrahi kliniğinde
1.9.1990-27.3.1991 tarihleri arasında biyopsi ve
ameliyatla kesin tanısı konan 50 Gastrointestinal
(GI) sistem kanserli (12 karaciğer, 11 mide,
8 ince barsak lenfoması, 7 kolon, 6 özefagus ve 6
pankreas başı) hasta üzerinde yapılmıştır.

Gastrointestinal sistem kanserli hasta grubu-
nun cins ve yaş ortalaması Tablo I'de görülmek-
tedir.

Tablo I: GIS kanserli hastaların cins, dağılım ve yaş ortala-
ması.

Cinsi	Sayısı	%	Yaş Ort.
Kadın	18	36	37
Erkek	32	64	49

20 sağlıklı insan serumu kontrol grubu olarak
alınmıştır. Kontrol grubta bulunan 20 kişinin
cins ve yaş ortalaması Tablo II'de görülmekte-
dir.

Tablo II: Kontrol grubunun cins, dağılımı ve yaş ortalama-
sı.

Cinsi	Sayısı	%	Yaş Ort.
Kadın	13	65	29
Erkek	7	35	37

Gastrointestinal sistem kanserli ve kontrol
grubtaki kişilerde sialik asit değerlerinin tayin
edilmesi kalorimetrik yöntemle "Boehringer-
Mannheim GmbH" sialik asit kiti ile yapıldı.

Deneyin Yapılışı: A ve B reaktifleri 5 ml tampon
çözeltiyle çözülür (Stabilite +4C° de 1 hafta veya
oda sıcaklığında 24 saattir). Standart 1 ml disti-
le suda çözülür (Stabilite +4C° de bir haftadır).
Oda sıcaklığında 60 dk. içinde çözeltilerin absor-
bansı 550 nm'de okundu.

Hesaplama:

Sialik asit konsantrasyonu

$$(mg/100ml) = \frac{A_{Örnek}}{A_{Standart}} \times C \text{ standart serum Al-}$$

kalen fosfataz düzeyleri Alkalen fosfataz Beck-
mor Cyncron CX-5 otoanalizörü ile ölçüldü.

Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendiril-
mesinde bağımsız iki ortalamayı test eden stu-
dent's t testi ve "pearson'ın Momentler çarpımı
korelasyon katsayısı" yöntemi ile hesaplanarak
test edildi Tablo III.

BULGULAR

Gastrointestinal sistem kanserli ve kontrol gru-
bundaki olgularımızda elde edilen değerler
Tablo IV ve V görülmektedir. Bu bulgular değ-
lendirilerek şu sonuçlara varılmıştır.

Tablo III: Kontrol ve gastrointestinal sistem kanserli grupta sialik asit ve ALP arasındaki korelasyonlar.

	r	t	P
Kontrol S.A-ALP	0,109	0,759	p> 0,05
Gastrointestinal sistemli grub S.A-ALP	0,167	0,718	p> 0,05

Sialik asit düzeyleri: GİS kanserli grupların sialik asit düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli farklılık saptandı. (p<0.001) Tablo VI.

Alkalen fosfataz düzeyleri: Gastrointestinal sistem kanserli grubumuzun ALP düzeyleri kontrol grubumuzdaki değerlerden önemli derecede yüksek bulundu (p<0,05) Tablo VI.

Sialik asit ve ALP arasındaki korelasyonlar, kontrol ve hasta grubunda sialik asit ve ALP arasındaki korelasyonlar "Pearson'ın momentler çarpımı korelasyon katsayısı" yöntemi ile hesaplanarak test edildi. Test sonucu her iki korelasyon değerinin önemli düzeyde olmadığı saptandı. (p> 0.05) Tablo III.

TARTIŞMA

Diğer kanserlerde olduğu gibi gastrointestinal sistem kanserlerinin tanısı veya erken tanısı her zaman kolayca yapılamamaktadır. Tanı ve erken tanı için değişik ve çeşitli laboratuvar incelemelerine ihtiyaç vardır. Ancak kesin tanı, histolojik inceleme ile konulmaktadır. Histolojik tanı değişik yollarla alınan biyopsi materyali veya yapılan ameliyatlarda alınan biyopsi ile yapılabilir (6) Ayrıca kanser tanısında diğer incelemelerle elde edilen verilerinde önemi vardır. Örneğin birçok kanser tanısında biyokimyasal tetkiklerin değeri inkar edilemez. Tanı için bu kadar faydalı olan biyokimyasal tetkikler tedavi sonuçlarının belirlenmesinde de değerli olmaktadır.

Araştırmamızda kesin tanı biyopsi ve ameliyatlara konulmuş 50 gastrointestinal sistem kanserli hastada, serum sialik asit ve ALP düzeyleri belirlendi. Bu düzeylerin tanı ve tedavide değerli ve faydalı olup olmadığı araştırıldı.

Sialik asit düzeyleri kontrol grubumuzda ortalama

Tablo IV: Kontrol grubundaki sialik asit ve alkalen fosfataz düzeyleri.

NO	İsim	Yaş	Cins	Sialik Asit (mg/100 ml)	ALP IU/L
1	B.A.	42	K	60,4	17
2	M.A.	45	E	69,0	45
3	C.T.	29	E	64,3	37
4	I.E.	29	E	64,3	38
5	M.Ö.	30	K	64,3	26
6	O.S.	45	E	69,0	41
7	S.K.	45	K	69,0	42
8	A.Y.	27	K	69,0	51
9	N.B.	27	K	66,0	25
10	N.A.	27	K	69,0	27
11	M.K.	37	E	69,0	24
12	G.A.	39	K	68,7	49
13	M.A.	47	E	70,1	49
14	N.E.	26	K	68,7	36
15	A.U.	27	K	69,0	34
16	M.H.	18	K	68,7	54
17	M.K.	28	E	69,0	39
18	N.T.	17	K	69,0	45
19	G.F.	27	K	68,7	36
20	S.E.	36	K	70,1	28

ma 67,71± 7,53 mg/100 ml gastrointestinal sistem kanserli grupta ortalama 129,05± 53,22 mg/100ml bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) Tablo VI. Gastrointestinal sistem kanserlerinde saptadığımız sialik asit değerlerindeki anlamlı artış S. Kakari, R. Voigtman, A.M.Dnistrian gibi araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (8,9,10). Araştırmacılar, serum sialik asit düzeylerinin tayin edilmesinin gastrointestinal sistem kanserlerinin teşhis ve takibinde değerli bir test olabileceğini belirtmişlerdir. Hatta yapılan tedavi sonuçlarının başarılı olup olmadığında gösterebileceği iddia edilmiştir (8,9,10). Ancak serum sialik asidin artış nedenini açıklayacak normal metabolizma ile ilgili bilgilerimiz yeterli değildir. Bilindiği üzere serum sialik asidi hücre lizozimlerindeki ganglioasitlerden açığa çıkmaktadır (11). Sialik asit aynı zamanda, hücre yüzeyinin yapısında bulunan glikoprotein ve glikolipitlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Glikoproteinler, glikolipitler hücre permeabilitesinin bütünlüğü ve canlılığıyla yakından ilgilidir. Kanserlerde yeni hücre oluşumu yanında hücre harabiyeti ve hücrenin permeabilitesi bozulmaktadır. Bunun yanında, tümör hücrelerinin farklı tipte glikoproteinler sentezledikleri ve sentezlenen moleküllerin yapısında sialik asidin anlamlı düzeyde var olduğu gösterilmiştir (12).

Tablo V: GIS kanserli hastaların sialik asit ve alkalen fosfataz düzeyleri.

NO	İsim	Yaş	Cins	Sialik Asit (mg/100 ml)	ALP IU/L
1	F.E.	46	E	129,2	36
2	M.B.	42	K	109,9	34
3	M.Ş.	24	E	90,6	44
4	T.K.	66	E	129,5	33
5	M.B.	62	E	125,2	177
6	B.Y.	48	K	94,9	605
7	I.Y.	54	E	142,4	41
8	A.B.	62	E	284,8	14
9	V.O.	62	E	138,1	28
10	Ş.Y.	65	E	30,2	33
11	M.T.	48	E	151,1	56
12	C.B.	49	E	77,7	12
13	M.B.	48	K	82	200
14	G.Ş.	20	K	43,2	36
15	H.Ö.	49	E	94,9	16
16	M.E.K.	70	E	107,9	36
17	A.G.	40	E	138,1	16
18	F.Y.	50	K	107,9	49
19	M.Z.E.	45	E	73,4	52
20	M.S.	50	E	151,1	31
21	M.Ş.S.	40	E	107,9	36
22	E.Ç.	55	K	151,1	20
23	S.G.	55	K	77,7	28
24	H.Y.	60	E	211,5	149
25	A.E.	53	E	107,9	215
26	S.A.	51	K	77,7	24
27	M.G.	40	E	60,4	25
28	K.A.	51	E	142,4	183
29	A.D.	46	E	94,9	14
30	C.G.	40	K	116,5	54
31	D.Z.	38	K	90,6	30
32	N.S.	19	K	142,4	42
33	A.R.D.	40	E	86,3	38
34	Ö.K.	63	E	151,1	31
35	F.I.	60	K	82,0	27
36	M.Ş.	42	E	90,6	28
37	A.İ.	44	E	138,1	34
38	M.A.	40	E	138,1	106
39	A.A.	22	K	107,9	39
40	H.S.	49	E	146,8	68
41	A.V.	40	E	168,4	33
42	C.K.	34	K	151,1	102
43	E.K.	42	E	258,9	265
44	A.B.	40	E	94,9	26
45	N.Y.	58	K	164,0	45
46	M.G.	21	K	138,1	43
47	H.A.	48	K	202,8	42
48	A.Ç.	58	E	267,5	26
49	Ş.D.	52	E	211,4	214
50	H.İ.	12	K	168,3	48

Araştırmamızda serum alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubunda ortalama 37,15± 0,19 IU/L gastrointestinal sistem kanserli grupta ortalama 71,60± 0 IU/L bulundu. İki grupta elde edilen düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0.05). Tablo VI.

Gastrointestinal sistem kanserlerinde saptadığımız serum alkalen fosfataz düzeyindeki anlamlı

artış, Norio, Hirota, Tarter Ellen Mössner gibi araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (13,14,15). Gastrointestinal sistem kanserlerinde serum alkalen fosfataz düzeyinin yükselmesi; neoplastik hücrelerin fazla miktarda enzim oluşturması ve bu enzimin kana rejurjite olmasına bağlanabilir (15). Kanser hücrelerin hızlı gelişmesi nedeniyle ortaya çıkan enzimler, zedelenmiş ve permeabilitesi artmış kanser hücrelerinden vücut sıvılarına ve serumla kolayca geçerek serum alkalen fosfataz düzeyini yükseltirler (6,7).

Genellikle kanserli dokularda örneğin gastrik kanserlerde plasental ALP'nin arttığı gözlenmiştir (16). Tümörlü dokularda görülen izoenzimlerden Regan izoenzim ve plasental izoenzimin özelliklerinin aynı olduğu saptanmıştır, yine tümörlerde gözlenen Nagao izoenzimi ise yukarıdakilerden biraz farklıdır. Bu enzim testisin germ-hücre kanserlerinde bilhassa seminomade gözlenmektedir. Son yapılan araştırmalarda Regan (plasental) ve Nagao izoenzimlerinin polipeptit yapılarının %88'inin homoloji gösterdiği bulunmuştur. 12 amino asitlik kısım ise değişmektedir.

Tümöral hücrelerin embriyonik ve fetal genlerin aktivasyonu sonucu yalnız fetal dokularda sentez edilebilen proteinleri sentez ettikleri evelden beri bilinmektedir. Gold tarafından bulunan karsinoembriyonik antijen ve Tatarinov tarafından bildirilen X-Feto protein, tümörler tarafından sentez edilen fetal maddelerdir. Enzim olarakta ALP bu tip fetal maddeler arasında gösterilmektedir. Tümörlerde görülen plasental ALP ve Regan izoenziminin ısıya dirençli olduğu gösterilmiştir. Kanserlerin fetal (ilkel tip) ALP izoenzimi üretilebilme gerçeği gözönünde tutulduğunda ilkel tip ALP'lerin veya dirençli olduğu söylenebilir (17,18) malign hadiselerde dokularda fetal tip proteinlerin sentezinin

Tablo VI: Kontrol grubu ile GIS kanserli gruplarında sialik asit ve ALP düzeylerinin ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması.

	Kontrol		GIS Kanserli Grup			
	$\bar{X}$	$\pm$ SD	$\bar{X}$	$\pm$ SD	t	P
Sialik Asit	67,70	7,53	129,05	53,22	5,104	P<0,001 (S)
ALP	37,15	10,19	71,60	98,11	2,45	P<0,05 (S)

artmasını bazı araştırmacılar gen depressiyonuna bağlamaktadırlar (8). Bir başka araştırmada ise immüglobulinlerin arttığı gözlenmiş ve IgG'nin kappa tipinin ALP izoenzimi ile bağlanarak artış gösterdiği saptanmıştır (19). Bir başka çalışmada ise ALP bir membran enzimi olduğu için diğer membranda yer alan enzimlerle (5'nükleotidaz ve 6 glutamil transferaz) beraber lipoprotein-X fraksiyonuna bağlanarak hücre harabiyetinde, kan dolaşımına verildikleri saptanmıştır (20).

Yukarıdaki görüşler ışığında; total ALP ölçümlerin bu tip kanserli hastalarda bir sonuç veremi-

yeceği buna karşılık ALP izoenzimlerinin araştırılmasının daha yararlı olabileceği ortaya çıkmıştır.

Araştırmamızda elde edilen veriler ve literatürdeki bilgiler doğrultusunda serum sialik asit düzeyinin saptanmasının gastrointestinal sistem kanserlerinin tanı ve takip edilmesinde tedavi sonuçlarının belirlenmesinde önemli olduğu hatta tanı için yararlı yardımcı bir test olabileceği görüldü. Bunun yanında alkaleen fosfataz düzeylerindeki artışın ise diğer parametrelerle beraber tanı için yararlı olabileceği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Berk, A. Önder: Onkolojide Genel İlkeler, Tedavi Olanakları, Gata Yayınları, II. Kitap, Ankara, 326-366, 1986.
2. World Health Organization Mortality form Malign Neoplasms who, 1970.
3. Reimann, C.W.: Role of the American Cancer Society in cancer prevention. The Cancer Bulletin, 4: 130-132, 1980.
4. Newell, G.R.: Comments on Epidemiology, Etiology, and prevention of Lung Cancer. Cancer Bull. 32: 76-77, 1980.
5. Ruby, N.I.: Cancer Education The Cancer Bulletin. 4:154-156, 1980.
6. Küçüksu M.N., Ruacan, A.Ş.: Klinik Onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 89-113, 1978.
7. Berk, A. Önder: Onkoloji'de Genel İlkeler, Tedavi olanakları, Gata Yayınları Ankara, 7-19, 1986.
8. S. Kakari, G. Michaelidis, ST. Besbeas A.S. Ferderigos, M. Tsit Soura, and E. poulaki: Serum Lipid-Bound Sialic acid as a Marker of Gastrointestinal Cancer, Clinical Biochemistry, Hellenic Anti Cancer Institute, 13-6, 1984.
9. Voigtmann R, Pokorny J. Meinshausen A.: Evaluation and limitations of the lipid associated sialic acid test for the detection of human cancer 64: 2273-2283, 1989.
10. Dnistrio, A.M. and Schwartz, M.K.: Plasma lipid-bound sialic acid and carcinoembryonic Antigen in cancer patients. clin. chem. 27/10: 1737-1739, 1981.
11. Jacqueline M., Hibbert, Alaw A Jakson and Sally M, Grantham-Gregor, plazma concentrations of N-Acetyl neuraminic acid in severe Malnutrition British. J. Nutr. 53: 11-16, 1980.
12. Wualkes, T.P., Martin, D., et al.: Cancer 50: 2457, 1980.
13. Norio Hirota, Takoo Sakai and Tsugikazu Komoda: Histochemical, Ultracytochemical and biochemical study of alkaline phosphatase activity during gastric carcinogenesis, Clin. Chimica. Acta, 186, 301-308, 1989.
14. Tartter PI., Slater G., Gelernt I., Aufses AH.: Screening for liver metastases from Colorectal Cancer with Carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase. 193(3) 357-60, 1981.
15. By Ellen Mössner, G. Pfeleiderer.: Placental Alkaline Phosphatase in Tumour Tissue and serum, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 22: 467-471, 1984.
16. Kazuya Higashino, Koji Muratani, Toshikazu Hada, Yoshiki Amura, Tadimitsu Kishimoto.: Purification and some properties of the fast migrating alkaline phosphatase in FL-amnion cells and its cDNA cloning, clinical chimica Acta, 186: 151-164, 1989.
17. Aydınol, Gözen, B.: Aktinomis D'nin Cıvcıv embriyosu üzerine olan etkilerinin incelenmesi (Doktora Tezi), 109, 1982.
18. H.J.W. Cleeve and D.C. Tua.: Studies of the Regan Alkaline phosphatase Isoenzyme in plasma from a Lung-Carcinoma Patient., Clin. Chem. 29/4, 715-717, 1983.
19. L. Bentovati, M. Samadi Baboli, H. Hochem and G. Soula.: Hyperphosphatesemia related to three intestinal alkaline phosphatase isoforms: biochemical study, Clin. Chem. Acta. 189, 145-152, 1990.
20. Donald W. Moss.: Alkaline phosphatase Isuenzymes. Clin. Chem. 28/10, 2007-2016, 1982.