

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Sisplatin+Etoposid Tedavisinin Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asid Düzeylerine Etkisi

[The Effect of Cisplatin+Etoposide Therapy on Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Patients with Non-small Cell Lung Cancer]

Selma Süer Gökmen¹,
Cemal Kazezoğlu¹,
Erhan Tabakoğlu²,
Özgül Güngör¹,
Gündeniz Altıay²,
Mevlüt Türe³

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Biyokimya,
²Göğüs Hastalıkları ve ³Biyostatistik Anabilim
Dalları, Edirne

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Prof.Dr.Selma SÜER GÖKMEN (Ph.D)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya
Anabilim Dalı,
22030, Edirne
Tel: 0-284-2357642/1618
Faks: 0-284-2351564
E-posta: selmasuer@hotmail.com

Kayıt tarihi : 9 Eylül 2009; Kabul tarihi : 3 Subat 2010

[Registered: 9 September 2009; Accepted: 3 February 2010]

ÖZET

Amaç: Sisplatin+etoposid tedavisinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerine etkisini incelemek ve bu parametrelerin tedavinin izlenmesindeki rolünü değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntemler: Yeni tanı konulmuş küçük hücreli dışı akciğer kanserli 18 erkek hastaya 1.gün sisplatin 80mg/m², 1-3. günler etoposid 100mg/m² dozunda 21 günde bir uygulandı. İlk kemoterapi öncesi alınan kan örnekleri, ikinci ve üçüncü kemoterapi sonrası alınan kan örnekleri ile karşılaştırıldı. Hastaların ayrıca tedavi yanıt oranları hesaplandı. Total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri sırasıyla Warren ve Katopodis metodu ile ölçüldü.

Bulgular: İkinci kemoterapi sonrası serum lipide bağlı sialik asit düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma vardı (t=2.216, p=0.041). Sisplatin+etoposid tedavisine hastaların %11.11'inde tam yanıt, %44.44'ünde kısmi yanıt ve %33.33'ünde stabil hastalık olmak üzere %88.89'unda olumlu yanıt gözlemlendi. Hastaların sadece %11.11'inde ilerleyici hastalık tespit edildi. Üçüncü kemoterapi sonrası hem serum total (t=2.924, p=0.017) hem de lipide bağlı sialik asit (t=3.635, p=0.005) düzeylerinde birinci kemoterapi öncesine göre anlamlı bir azalma bulundu.

Sonuç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların sisplatin+etoposid ile tedavisinin izlenmesinde rutin uygulamalarla birlikte serum total ve lipide bağlı sialik asit ölçümü faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Total sialik asit, lipide bağlı sialik asit, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, sisplatin+etoposid tedavisi

ABSTRACT

Objectives: To investigate the effect of cisplatin+etoposide therapy on serum total and lipid-bound sialic acid levels in patients with non-small cell lung cancer and evaluate the role of these parameters in the monitoring of the therapy.

Patients and Methods: To 18 patients (all men) who are newly diagnosed as non-small cell lung cancer, cisplatin was given intravenously (80mg/m²) on day 1 and etoposide was given (100mg/m²) on day 1-3 to the patients once at an interval of 21 day. Blood samples before the first chemotherapy were compared with those obtained after the second and third chemotherapy. The percent of chemotherapy responses of patients were also calculated. Total and lipid-bound sialic levels were determined by the methods of Warren and Katopodis, respectively.

Results: There was a significant decrease in serum lipid-bound sialic acid levels after the second chemotherapy when compared with those before the first chemotherapy (t=2.216, p=0.041). Positive response to cisplatin+etoposide therapy was observed in 88.89% (11.11% of total response, 44.44% of partial response and 33.33% of stable response) of the patients. Progressive disease was established in only 11.11% of the patients. It was found a statistically significant decrease in both serum total (t=2.924, p=0.017) and lipid-bound sialic acid (t=3.635, p=0.005) levels after the third chemotherapy when compared with those before the first chemotherapy.

Conclusion: Determination of serum total and lipid-bound sialic acid levels besides routine applications may be useful in the monitoring of cisplatin+etoposide therapy.

Key Words: Total sialic acid, lipid-bound sialic acid, non-small cell lung cancer, cisplatin+etoposide therapy

Giriş

Sialik asitler bir amino şeker olan neuraminik asidin N- ve O-süstitüsyonlu türevleri olup, glikoprotein ve glikolipidlerin oligosakkaridlerinde terminal olarak bulunurlar. En önemli yapısal özellikleri moleküle negatif elektrik yükü sağlayan karboksil grubu ve amino grubudur. Sialik asidin en yaygın formu amino grubunun asetillenmiş olduğu N-asetilneuraminik asittir. N-glikolilneuraminik asit formuna ise insanlarda sadece bazı kanser vakalarında rastlanır (1,2). Total sialik asit, lipide bağlı ve proteine bağlı olmak üzere 2 fraksiyondan oluşmaktadır (3).

Sialik asitlerin başlıca fonksiyonları arasında konformasyonel stabilizasyon, proteazlara karşı koruma, negatif elektrik yükü sağlama, su bağlama kapasitesinin artırılması, hücrel tanıma ve gelişimin regülasyonu sayılabilir (2).

Tümör oluşumu, hücrel metabolizmada her biri farklı bir değişikliğe yol açan mutasyonları içeren çok basamaklı bir süreçtir (4). Tümör, temel olarak hücrenin proliferasyonudur. Eğer normal izole bir hücrenin proliferasyonu kontrolsüz hale gelirse bir tumor ya da neoplazma oluşur (5).

Neoplastik transformasyonun tümör hücresinin yüzeyinden sialik asidin dökülmesi ya da sekrete edilmesi aracılığıyla plazma sialik asit konsantrasyonunda yükselmeye yol açabileceği bilinmektedir (6,7). Kanserli hastaların serum veya doku sialik asit düzeylerinde bir artışın bulunduğu ve sialik asidin, kanserin tanı ve izlenmesinde önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (8-12). Akciğer kanserinin tanısında da sialik asidin faydalı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (13-19).

Tümör agresifliğinin tayini ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde de sialik asit ölçümü önem kazanmıştır (10, 12, 20,21). Son yıllarda sialik asidin, deneysel olarak oluşturulmuş akciğer metastazlarının antimetastatik etkili bazı ilaçlarla tedavisinin izlenmesinde belirteç olarak kullanıldığı görülmektedir. Doğal olarak bulunan sulforaphane, Thuja occidentalis ekstraktı, beta-karoten, piperine ve kafein gibi bileşiklerin B16F-10 melanoma hücreleri ile oluşturulmuş deneysel akciğer metastazını, tümör nodül oluşumunda anlamlı bir azalmayla birlikte inhibe ettikleri ve serum sialik asit düzeylerinde azalmaya yol açtıkları gösterilmiştir (22-26).

Sisplatin (cis-diaminodikloroplatin-II) ve topoizomerez II inhibitörü olan etoposid akciğer kanserlerinde etkili olarak kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlardır (27, 28). Sisplatin, alkilleyici ilaçlarınkine benzer bir mekanizma ile DNA'nın yapısını bozan ve bu yolla antineoplastik etki gösteren organik platin türevi bir ilaçtır (29). Podofilotoksinin semisentetik bir türevi olan etoposid ise DNA topoizomerez II ile etkileşerek DNA kollarının kırılmasını ya da serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek antineoplastik etki gösterir (30).

Sisplatin tedavisi sonrası tümör hücrelerinin sialik asit içeriğinde bir azalmanın olduğu ve bunun da tümör hücrelerinde tümörün gerilemesi ile ilişkili deği-

şikliklere yol açabileceği bildirilmesine rağmen (31,32), sisplatin+etoposid tedavisinin serum total veya lipide bağlı sialik asit düzeylerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı sisplatin+etoposid tedavisinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serum total sialik asit (TSA) ve lipide bağlı sialik asit (LSA) düzeylerine etkisini incelemek ve bu parametrelerin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda sisplatin+etoposid tedavisinin izlenmesindeki rolünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan ve sisplatin+etoposid tedavisi almasına karar verilen 18 erkek hasta dahil edildi. Hasta gruplarına ait klinik ve demografik özellikler Tablo 1'de yer almaktadır. Hastalardan birinci kemoterapiye çağrıldığı gün (kemoterapi başlatılmadan hemen önce) "kemoterapi öncesi" kan örnekleri alındı. Hastalara 1.gün sisplatin 80mg/m², 1-3. günler etoposid 100mg/m² dozunda 21 günde bir uygulandı. Hastalardan üçüncü kemoterapi yapılmadan hemen önce "ikinci kemoterapi sonrası" kan örnekleri alınarak "kemoterapi öncesi" kanları ile karşılaştırıldı. Çalışma devam ederken hayatını kaybeden ya da tedaviden vazgeçen hastalar nedeniyle bu hastalardan sadece 10'unun ayrıca dördüncü kemoterapi yapılmadan hemen önce "üçüncü kemoterapi sonrası kan örnekleri" de alınarak "kemoterapi öncesi" kan örnekleri ile karşılaştırıldı. Klinikteki rutin uygulama "tedavi yanıt oranlarının ölçümünün" en erken "ikinci kemoterapi" sonrası yapılmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda 18 hastanın tedavi öncesi ve iki kür kemoterapi (8-10 hafta) sonrası toraks tomografileri (BT) çekildi. Tedavi öncesi ve sonrası toraks BT'lerde saptanan lezyonun birbirine dik en büyük iki çapı ölçülerek tedaviye yanıt oranı % olarak hesaplandı (33). Toraks BT ile saptanan tümör yanıtının değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir.

Total ve lipide bağlı sialik asit tayininde kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, Merck (Darmstadt, Germany) ve Sigma Aldrich Chemie (Steinheim, Germany) firmalarından sağlandı. Total ve lipide bağlı si-

Tablo 1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (n=18)
Yaş (yıl)	63.39±6.85
Metastazi olan (%)	55.56
Epidermoid karsinom (%)	55.56
Adenokarsinom (%)	44.44

alik asit tayini için kemoterapiden önce ve sonra venöz kandan elde edilen serum örnekleri analiz gününe kadar -76 °C'ta depolandı.

Serum TSA tayininde Warren'in tiyobarbitürik asit metodu kullanıldı (34). Total sialik asit düzeylerinin tayininden önce serum, 0.1 N sülfürik asit ile 80 °C'ta 1 saat inkübe edilerek bağlı sialik asidin salıverilmesi sağlanır. Asit ile hidrolizde serbest hale geçen siyalik asit, asidik ortamda ve periyodat varlığında okside edilir. Oksidasyon ürünü β-formilpirüvik asit, tiyobarbitürik asit varlığında pembe renkli bir ürünün oluşumuna neden olur. Pembe renkli ürünün 549 nm'deki absorbanısı siyalik asit miktarı ile orantılıdır.

LSA düzeyleri ise Katopodis metodu ile tayin edildi (35). Lipide bağlı sialik asit tayininden önce serum, soğuk kloroform:metanol 2:1 (V/V) ilavesiyle 30 sn vortekslenir. Buna 0.5 ml soğuk su ilave edilerek 650xg'de 5 dk santrifüjlenir. Üstteki sıvıdan 1 mL alınarak 0.05 mL fosfotungustik asit (1g/mL) ilave edilir. Vortekslenip oda ısısında 5 dk bekletildikten sonra santrifüjlenerek çökelti alınır. Çökelti, 1 mL distile su ilavesiyle çözdürülür, rezorsinol ilavesiyle 100 C'de 15 dk kaynatılır. Soğutulan karışıma butil asetat/n-butanol (85/15) ilave edilerek vortekslenir ve santrifüjlenir. Renkli sıvının absorbanısı 580 nm'de okunur. 25, 50, 75 ve 100 µg/mL

konsantrasyonlarındaki standart N-asetilneuraminik asit çözeltileri kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlanır. Öncelikle tüm grupların Shapiro Wilk testi ile normal dağılıma uygunluğu analiz edildi. Hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası kan örneklerinin karşılaştırılmasında Paired Samples Test kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Bu çalışma fakültemiz Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 18 hastanın ikinci kemoterapi sonrası tedaviye yanıt oranları Tablo 3'de görülmektedir. Sisplatin+etoposid tedavisine hastaların %11.11'i tam yanıt, %44.44'ü kısmi yanıt ve %33.33'ü stabil hastalık olmak üzere %88.89'unun olumlu yanıt verdiği gözlemlendi. Hastaların sadece %11.11'inde ilerleyici hastalık (olumsuz yanıt) tespit edildi.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 18 hastanın kemoterapi öncesi ve ikinci kemoterapi sonrası serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri Tablo 4'de görülmektedir. Çalışmamızda hastaların ikinci kemoterapi sonrası serum LSA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı (t=2.216, p=0.041)

Tablo 4'de ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanserli 10 hastanın kemoterapi öncesi ve üçüncü kemoterapi son-

Tablo 2. Tümör yanıtının değerlendirilmesi (33)

	Toraks BT ile saptanan tümör yanıtı	Değerlendirme
Tam yanıt (TY)	Tüm lezyonların tam olarak kaybolması	olumlu yanıt
Kısmi yanıt (KY)	%50 veya daha fazla azalma	olumlu yanıt
Stabil hastalık (SH)	%50'den az küçülme veya %25'ten az artma	olumlu yanıt
İlerleyici hastalık (İH)	%25 veya daha çok büyüme veya yeni lezyonların oluşumu	olumsuz yanıt

Tablo 3. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların (n=18) ikinci kemoterapi sonrası tedaviye yanıt oranları

	Oran	%
<i>Olumlu yanıt</i>	16/18	88.89
Tam yanıt (TY)	2/18	11.11
Kısmi yanıt (KY)	8/18	44.44
Stabil hastalık (SH)	6/18	33.33
<i>Olumsuz yanıt</i>	2/18	11.11
İlerleyici hastalık (İH)	2/18	11.11

Tablo 4. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda kemoterapi öncesi ve sonrası serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	n	TSA (mg/100mL) (min-max)	LSA (mg/100mL) (min-max)
<i>İkinci kemoterapi</i>			
önce	18	94.74±14.27 (72.33-119.59)	43.09±6.80 (31.40-56.79)
sonra	18	94.44±15.41 (74.40-121.04)	36.15±10.48* (19.79-51.71)
<i>Üçüncü kemoterapi</i>			
önce	10	95.63±16.38 (75.03-119.59)	43.49±7.41 (31.40-56.79)
sonra	10	81.26±10.07# (61.14-97.20)	33.78±8.99** (15.44-46.42)

(Karşılaştırmalar her bir grup içinde kemoterapi öncesi ve sonrası arasında yapılmıştır)

TSA: Total sialik asit, LSA: Lipide bağlı sialik asit

*<0.05 (Paired Samples Test, t=2.216, p=0.041)

#<0.05 (Paired Samples Test, t=2.924, p=0.017)

**<0.01 (Paired Samples Test, t=3.635, p=0.005)

rası serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri de görülmektedir. Hastaların üçüncü kemoterapi sonrası hem serum TSA ($t=2.924$, $p=0.017$) hem de serum LSA ($t=3.635$, $p=0.005$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı.

Çalışmada ayrıca kemoterapi öncesi, ikinci kemoterapi sonrası ve üçüncü kemoterapi sonrası TSA ve LSA düzeyleri bilinen küçük hücreli dışı akciğer kanserli 10 hastanın serum TSA ve LSA düzeylerinin birey bazındaki değişimi de incelendi (Şekil 1 ve 2).

Birey bazında incelendiğinde kemoterapi öncesine göre, ikinci kemoterapi sonrası serum TSA düzeylerinin sadece 3 hastada azaldığı buna karşın 7 hastada arttığı görüldü. Üçüncü kemoterapi sonrası ise TSA düzeylerinin 8 hastada azaldığı, 2 hastada hafif arttığı görüldü. Serum LSA düzeylerinin ise kemoterapi öncesine göre, ikinci kemoterapi sonrası 7 hastada azaldığı, 2 hastada arttığı ve 1 hastada değişmediği, üçüncü kemoterapi sonrası ise LSA düzeylerinin 9 hastada azaldığı, 1 hastada ise değişmediği saptandı.

Tartışma

Tümör hücrelerinin sağlıklı hücrelere göre değişmiş yüzey özelliklerine sahip oldukları ve bu değişime uğramış yüzey özelliklerinin plazma membranındaki sialoglukonjugatların ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (36).

Neoplastik transformasyonun, hem şeker zincirlerinin terminal pozisyonuna sialik asitleri transfer eden sialiltansferaz (37) hem de glikoprotein ve glikolipidlerden sialik asit kalıntılarının uzaklaştırılmasını katalizleyen

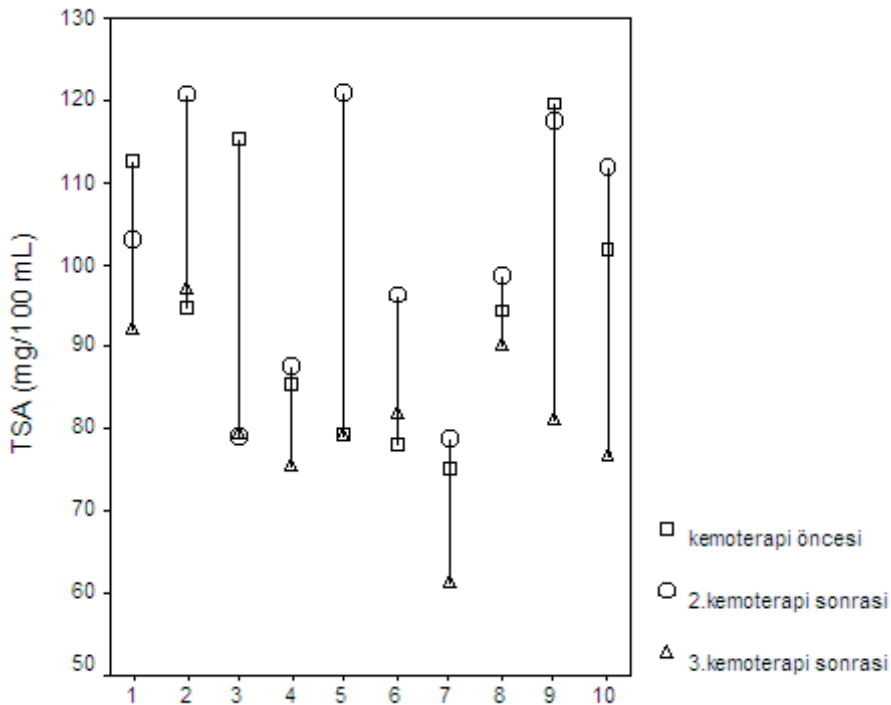
sialidaz (38) aktivitesinde bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (39). Kanserli bireylerin serum sialik asit düzeylerindeki artıştan tümör hücresinin sialik asit sentezindeki artış ya da hücre membranında bulunan glikoprotein ve glikolipidlerdeki sialik asitlerin spontan olarak (7) veya sialidaz aracılığı ile salıverilmesindeki artış sorumlulu olabilir.

Son yıllarda kanserlerin evrelendirmesi, prognozu, tedavinin etkinliğinin izlenmesi, rekürrens ve metastazların teşhisinde sialik asidin de biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (10-12,20,21).

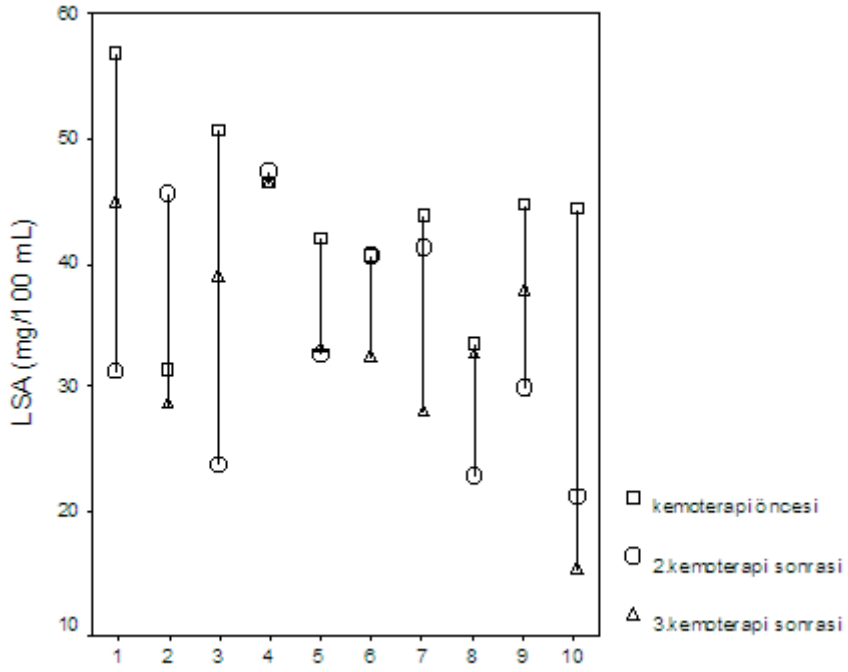
Sisplatin (40,41) ya da etoposid (42) ile muamele edilen hücrelerin yüzeyinde sialik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Hem sisplatin hem de etoposidin, membrana bağlı sialidaz aktivitesinde bir artışa yol açtığı ve hücre yüzeyindeki bu azalmadan, sialik asidin sialidaz aracılığı ile hücre yüzeyinden salıverilmesinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (42,43). Sisplatin tedavisi sonrası tümör hücrelerinin de sialik asit içeriğinde bir azalmanın olduğu ve bunun da tümör hücrelerinde tümörün gerilemesi ile ilişkili değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür (31,32).

Bu çalışmada sisplatin+etoposid tedavisinin serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerine etkisini incelemek amacıyla yeni tanı konulmuş ve sisplatin+etoposid tedavisi almasına karar verilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası kanları total ve lipide bağlı sialik asit düzeyleri bakımından karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ikinci kemoterapi sonrası serum LSA düzeylerinde



Şekil 1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 10 hastanın kemoterapi öncesi, ikinci kemoterapi ve üçüncü kemoterapi sonrası serum total sialik asit (TSA) düzeylerindeki değişim



Şekil 2. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 10 hastanın kemoterapi öncesi, ikinci kemoterapi ve üçüncü kemoterapi sonrası serum lipide bağlı sialik asit (LSA) düzeylerindeki değişim

istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($t=2.216$, $p=0.041$). Sisplatin+etoposid tedavisine bu hastaların %11.11'i tam yanıt, %44.44'ü kısmi yanıt ve %33.33'ü stabil hastalık olmak üzere %88.89'unun olumlu yanıt verdiği gözlemlendi. Hastaların sadece %11.11'inde ilerleyici hastalık tespit edildi. Diğer yandan hastaların üçüncü kemoterapi sonrası hem serum TSA ($t=2.924$, $p=0.017$) hem de serum LSA ($t=3.635$, $p=0.005$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı.

Sisplatin ile muamele sonrası tümör hücre yüzeyinden sialik asidin salıverildiğini ileri süren çalışmalar dikkate alındığında (31,32), tedavi sonrası tümör hücrelerinin yüzeyinden dolaşıma daha çok sialik asidin salıverileceği ve bunun da serum total sialik asit düzeylerinde bir artışı başlatacağı açıktır. Ancak tedavi ile tümör kitlesinin küçülmesi sağlanmış ise tümör yüzeyinden daha az sialik asidin dolaşıma dökülmesi beklenir.

Neoadjuvant kemoterapi sonrası meme kanserli hastaların serum TSA düzeylerinde azalma olduğunu (21) veya doğal olarak bulunan sulforaphane, Thuja occidentalis ekstraktı, beta-karoten, piperine ve kafein gibi bileşiklerin B16F-10 melanoma hücreleri ile oluşturulmuş deneysel akciğer metastazını, tümör nodül oluşumunda anlamlı bir azalmayla birlikte inhibe ettiklerini ve serum sialik asit düzeylerinde azalmaya yol açtıklarını gösteren çalışmalar (22-26,44,45) bu düşüncüyü desteklemektedir.

Sisplatin+etoposid uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ikinci kemoterapi sonrası serum LSA düzeylerinde, üçüncü kemoterapi sonrası hem serum TSA hem de serum LSA düzeylerinde kemoterapi öncesine göre bir azalmanın olduğu bulgusu, bu hasta-

larda sisplatin+etoposid tedavisinin tümör kitlesini küçülttüğüne işaret eden önemli bir bulgudur. Hastaların %88.89'unun (%11.11'i TY, %44.44'ü KY ve %33.33'ü SH) sisplatin+etoposid tedavisine ikinci kemoterapiden sonra olumlu yanıt vermiş olması da bu bulguyu desteklemektedir. Bununla birlikte tedavi sırasında sialiltransferaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak membran sialik asit miktarındaki azalmanın da serumda gözlenen sialik asit azalmasına katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir çünkü etoposid veya adriamisin+sisplatin tedavisinin, şeker zincirlerinin terminal pozisyonuna sialik asitleri transfer eden sialiltransferaz aktivitesinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (42,46).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ikinci kemoterapi sonrası serum LSA düzeylerinde, üçüncü kemoterapi sonrası hem serum TSA hem de serum LSA düzeylerinde bulduğumuz anlamlı azalma, bu hastalarda sisplatin+etoposid tedavisinin izlenmesinde rutin uygulama ile birlikte total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin ölçümünün de faydalı olabileceğini göstermektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda sisplatin+etoposid tedavisinin izlenmesinde sialik asit ölçümünün belirteç olarak rolünü incelemek üzere yapılandırılmış bir çalışmanın bu konunun önemini daha iyi ortaya koyacağına inanıyoruz.

Diğer yandan, çalışmamızda ikinci kemoterapi sonrası TSA'da anlamlı bir azalma olmaksızın LSA düzeylerinin azalması dikkat çekicidir. LSA, TSA'nın lipide bağlı fraksiyonunu teşkil ettiğinden LSA'da meydana gelen azalmanın TSA düzeylerine de yansımaları beklenebilir. Ancak total sialik asidi oluşturan lipide bağlı sialik asit dışındaki fraksiyonda (proteine bağlı sialik asit fraksiyo-

nunda) meydana gelebilecek bir artış TSA'daki bu azalmayı bertaraf edebilir. Kronik inflamasyonun, hücreleri neoplastik transformasyona eğilimli hale getirdiği ve kanserin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği bilinmektedir (47-49). İnflamasyon veya akut faz reaksiyonu sonucu karaciğerden dolaşıma atılan ve oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit içeren akut faz proteinleri, proteine bağlı sialik asidin önemli bir kısmını oluştururlar (50). Çalışmamızda ikinci kemoterapi sonrası LSA düzeyleri azalırken TSA düzeylerinde anlamlı bir azalmanın görülmemesi bu hastalarda henüz devam eden inflamasyona bağlı akut faz protein düzeylerindeki, dolayısıyla proteine bağlı sialik asit fraksiyonundaki yüksekliğin total sialik asitteki azalmayı bertaraf etmesinden kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanserli 10 hastanın serum TSA ve LSA düzeylerinin birey bazındaki değişimi incelendiğinde ortaya çıkan sonuç da bu düşüncemizi desteklemektedir. İkinci kemoterapi sonrası 3 hastanın kemoterapi öncesine göre serum TSA düzeyleri azalmış oysa 7 hastanın serum TSA düzeylerinde kemoterapi öncesine göre bir artış meydana gelmiştir. Bireysel bazda saptanan TSA düzeylerindeki bu artıştan, hastalarda henüz devam eden inflamasyona bağlı akut faz protein düzeylerindeki, bir başka deyişle proteine bağlı sialik asit fraksiyonundaki artış sorumlu olabilir. Bu durumda, akut faz proteinlerinin düzeylerinde meydana gelebilecek olası bir azalmanın da serum TSA düzeylerinde gözlenen azalmaya eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, lipide bağlı ve proteine bağlı olmak üzere 2 fraksiyondan oluşan total sialik asidin (3) desialilasyonu sonucu ortaya çıkan serbest sialik asit için dolaşımda bir sialik asit havuzunun bulunmadığı, bunun yerine serbest sialik asidin yeniden plazmadaki glikoprotein ve glikolipidlere transfer edildiği bilinmektedir (51). Dolayısıyla sialik asitçe zengin akut faz proteinlerindeki azalmanın sadece total sialik asit düzeylerindeki azalmaya katkıda bulunabileceği ve lipide bağlı sialik asit fraksiyonundaki azalmadan sorumlu olamayacağı da açıktır. Sisplatin+etoposid tedavisi sonrası serum LSA düzeylerinde gözlenen azalmada, tümör kitlesindeki küçülmeye bağlı olarak tümör yüzeyinden dolaşıma daha az sialik asidin dökülmesinin ya da tedavi sırasında sialiltransferaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak membran sialik asit miktarındaki azalmanın rolü daha olası görünmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız sisplatin+etoposide tedavisi gören küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların ikinci kemoterapiden sonra lipide bağlı sialik asit düzeylerinde, üçüncü kemoterapiden sonra hem total sialik asit hem de lipide bağlı sialik asit düzeylerinde bir azalma meydana geldiğini göstermiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların %88.89'unun sisplatin+etoposid tedavisine olumlu yanıt vermiş olması, serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinde gözlenen bu azalmadan tümör kitlesindeki küçülmenin sorumlu olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Küçük hücreli dışı ak-

ciğer kanserli hastaların sisplatin+etoposid ile tedavisinin izlenmesinde rutin uygulamalarla birlikte serum total ve lipide bağlı sialik asit ölçümünün de faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

Kaynaklar

- Traving C, Schauer R. (1998) Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci* 54: 1330-49.
- Schauer R, Kelm S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. (1995) Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A (Editor), *Biology of Sialic Acids*, Chapter 2, Plenum Pres, New York p. 7-67.
- Schauer R, Kamerling JP. (1997) Chemistry and biochemistry of sialic acids. In: Montreuil J, Vliegenhart JFG, Schacter H, (Editors), *Glycoproteins II*, Elsevier, Amsterdam, p. 243-402.
- Zubay G. (1993) Carcinogenesis and Oncogens. In: *Biochemistry*, 3rd ed, Wm.C.Brown Communications Inc, USA, p. 979-91.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K & Watson JD. (1994) *Molecular Biology of The Cell*, 3rd ed, Garland Publishing, USA, p. 1255-94.
- Emmelot P. (1973) Biochemical properties of normal and neoplastic cell surfaces. A review. *Eur J Cancer* 9:319-33.
- Singhal A, Hakomori S. (1990) Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioassays* 12:223-30.
- Rajpura KB, Patel PS, Chawda JG, Shah RM. (2005) Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral pre-cancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 34(5):263-7.
- Aranganathan S, Senthil K, Nalini N. (2005) A case control study of glycoprotein status in ovarian carcinoma. *Clin Biochem* 38(6):535-9.
- Sebzda T, Saleh Y, Gburek J, Warwas M, Andrzejak R, Siewinski M, Rudnicki J. (2006) 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* 5(3):223-9.
- Wang FL, Cui SX, Sun LP, Qu XJ, Xie YY, Zhou L, Mu YL, Tang W, Wang YS. High expression of alpha 2, 3-linked sialic acid residues is associated with the metastatic potential of human gastric cancer. *Cancer Detect Prev*. 2009;32(5-6):437-43.
- Shah MH, Telang SD, Shah PM, Patel PS. (2008) Tissue and serum alpha 2-3- and alpha 2-6-linkage specific sialylation changes in oral carcinogenesis. *Glycoconj J* 25(3):279-90.
- Süer Gökmen S, Kazezoğlu C, Tabakoğlu E, Altay G, Güngör Ö, Türe M. (2004) Serum total sialic acid levels in lung cancer patients of different histological types with and no extrapulmonary metastases. *Türk Biyokimya Dergisi* 29(4):262-7.
- Polivkova J, Vosmikova K, Horak L. (1992) Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma* 39(4):233-6.
- Patel PS, Raval GN, Rawal RR, Patel GH, Balar DB, Shah PM, Patel DD. (1995) Comparison between serum levels of carcinoembryonic antigen, sialic acid and phosphohexose isomerase in lung cancer. *Neoplasma* 42(5):271-4.
- Selen İşbilir S, Süer Gökmen S, Çağlar T, Hatipoğlu N, Gülen Ş. (2002) Akciğer Kanserinde Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeylerinde Yükselme ve Bunun Metastaz İle İlişkisi. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 19(2):75-9.
- Karlıkaya C, Erdoğan S, Akkoçlu A, Oktay G, Güner G, Uçan ES, Çımrın AH. (2003) Akciğer Kanserinde Çoklu Tümör Belirleyicisi Analizi. *Toraks Derg* 4(3):248-59.
- Süer Gökmen S, Kazezoğlu C, Tabakoğlu E, Altay G, Güngör Ö, Türe M. (2007) Küçük Hücreli ve Küçük Hücreli dışı Akciğer

- Kanserli Hastalarda Serum Total ve Lipide Bağlı Siyalik Asidin Marker Olarak Önemi. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 24(2):101-8.
- [19]. de Castro J, Rodríguez MC, Martínez-Zorzano VS, Hernández-Hernández A, Llanillo M, Sánchez-Yagüe J. (2008) Erythrocyte and platelet phospholipid fatty acids as markers of advanced non-small cell lung cancer: comparison with serum levels of sialic acid, TPS and Cyfra 21-1. *Cancer Invest* 26(4):407-18.
- [20]. Guruvayoorappan C, Kuttan G. (2008) Anti-metastatic effect of Biophytum sensitivum is exerted through its cytokine and immunomodulatory activity and its regulatory effect on the activation and nuclear translocation of transcription factors in B16F-10 melanoma cells. *Exp Ther Oncol* 7(1):49-63.
- [21]. Celen O, Yildirim E, Ozen N, Sonmez C. (2006) Predictive value of relative changes in serum total sialic acid level for response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast carcinoma. *Neoplasma* 53(4):347-51.
- [22]. Thejass P, Kuttan G. (2006) Antimetastatic activity of Sulforaphane. *Life Sci* 78(26):3043-50.
- [23]. Sunila ES, Kuttan G. (2006) A preliminary study on antimetastatic activity of Thuja occidentalis L. in mice model. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 28(2):269-80.
- [24]. Pradeep CR, Kuttan G. (2003) Effect of beta-carotene on the inhibition of lung metastasis in mice. *Phytomedicine* 10(2-3):159-64.
- [25]. Pradeep CR, Kuttan G. (2002) Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F-10 melanoma cells in mice. *Clin Exp Metastasis* 19(8):703-8.
- [26]. Gude RP, Menon LG, Rao SG. (2001) Effect of Caffeine, a xanthine derivative, in the inhibition of experimental lung metastasis induced by B16F10 melanoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 20(2):287-92.
- [27]. Ferraldeschi R, Baka S, Jyoti B, Faivre-Finn C, Thatcher N, Lorigan P. (2007) Modern management of small-cell lung cancer. *Drugs* 67(15):2135-52.
- [28]. Rigas JR, Kelly K. (2007) Current treatment paradigms for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2 Suppl 2:S77-85.
- [29]. Oğuz Kayaalp. (1981) Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, İkinci baskı, Cilt 1, Nüve Matbaası, Ankara, p. 764-5.
- [30]. Slevin ML. (1991) The clinical pharmacology of etoposide. *Cancer* 67(1 Suppl):319-29.
- [31]. Sarna S, Bhola RK, Sodhi A. (1988) Release of protein bound sialic acid from fibrosarcoma cells after cis-dichlorodiammine platinum (II) treatment: the possible role in tumor regression. *Pol J Pharmacol Pharm* 40(3):295-302.
- [32]. Nicol BM, Prasad SB. (2002) Sialic acid changes in Dalton's lymphoma-bearing mice after cyclophosphamide and cisplatin treatment. *Braz J Med Biol Res* 35(5):549-53.
- [33]. Cameron R, Fringer J, Taylor C, Gildea CR, Figlin RA. (1996) Practice guidelines for non-small cell lung cancer. *Cancer J Sci Am* 2(3A Suppl):S61-8.
- [34]. Warren L. (1959) The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 234:1971-5.
- [35]. Katopodis N, Hirsaut Y, Geller NL, Stock CC. (1982) Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 42:5270-5.
- [36]. Yogeswaran G. (1983) Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res* 38:289-350.
- [37]. Wang PH, Lee WL, Juang CM, Yang YH, Lo WH, Lai CR, Hsieh SL, Yuan CC. (2005) Altered mRNA expressions of sialyltransferases in ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 99(3):631-9.
- [38]. Miyagi T, Tsuiki S. (1985) Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J Biol Chem* 260:6710-6.
- [39]. Miyagi T. (2008) Aberrant expression of sialidase and cancer progression. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 84(10):407-18.
- [40]. Prasad SB, Sodhi A. (1981) Effect of cis-dichlorodiammine platinum(II) on the agglutinability of tumor and normal cells with concanavalin A and wheat germ agglutinin. *Chem Biol Interact* 36(3):355-67.
- [41]. Prasad SB. (1989) Effect of cisplatin on con A agglutinability of different lymphoid cells of Swiss albino rats. *Neoplasma* 36(2):171-7.
- [42]. Azuma Y, Taniguchi A, Matsumoto K. (2000) Decrease in cell surface sialic acid in etoposide-treated Jurkat cells and the role of cell surface sialidase. *Glycoconj J* 17(5):301-6.
- [43]. Sodhi A, Prasad SB. (1985) Differential binding of conA and WGA on the cell surface, the role of sialic acid in their expression and the increased activity of sialidase after cis-Platin treatment. *Experientia* 41(1):93-5.
- [44]. Raphael TJ, Kuttan G. (2003) Effect of naturally occurring monoterpenes carvone, limonene and perillaldehyde in the inhibition of experimental lung metastasis induced by B16F-10 melanoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 22(3):419-24.
- [45]. Manesh C, Kuttan G. (2003) Effect of naturally occurring allyl and phenyl isothiocyanates in the inhibition of experimental pulmonary metastasis induced by B16F-10 melanoma cells. *Fitoterapia* 74(4):355-63.
- [46]. Papadopoulou-Boutis A, Kortsaris A, Boutis L, Antonoglou O, Karemfillis T, Mouratidou D, Koukourikos S, Trakatellis A. (1985) Sialyltransferase and nucleoside diphosphatase as markers for tumor monitoring. *Cancer Detect Prev* 8(1-2):141-50.
- [47]. Yildirim A, Meral M, Kaynar H, Polat H, Ucar EY. (2007) Relationship between serum levels of some acute-phase proteins and stage of disease and performance status in patients with lung cancer. *Med Sci Monit* 13(4):CR195-200.
- [48]. Gonda TA, Tu S, Wang TC. (2009) Chronic inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis. *Cell Cycle* 1;8(13):2005-13.
- [49]. Peebles KA, Lee JM, Mao JT, Hazra S, Reckamp KL, Krysan K, et al. (2007) Inflammation and lung carcinogenesis: applying findings in prevention and treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 7(10):1405-21.
- [50]. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y, Doi K, Baba S, Uchida Y, Tsukada Y, Sugimori T. (1981) A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 27(3):91-102.
- [51]. Tertov VV, Kaplan VV, Sobenin IA, Orekhov AN. (1998) Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma. Possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis* 138:183-95.