

T.C.  
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TPS, CEA ve SİALİK  
ASİT'İN METASTAZ VE TÜMÖR AKTİVİTESİNİN  
BELİRLENMESİNDEKİ ROLÜ**

111872

YÜKSEK LİSANS TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANLARA MERKEZİ  
Bio. ESRA OKTAR

DANIŞMAN: Prof. Dr. ÖMER ÇOLAK

ESKİŞEHİR, Haziran 2002

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Esra OKTAR'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "**Akciğer Kanserli Hastalarda Metastaz ve Tümör Aktivitesinin belirlenmesinde TPS, CEA ve Sialik Asit'in rolü**" başlıklı bu çalışma, jürimiz Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

03.06.2002

  
Prof.Dr. Mine İNAL

ÜYE

  
Prof.Dr. Muzaffer METİNTAŞ

ÜYE

  
Prof.Dr. Ömer ÇOLAK

ÜYE

  
Prof.Dr. Özkan ALATAŞ

ÜYE

  
Yrd.Doç.Dr. Fahrettin AKYÜZ

ÜYE

Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

06/06/2002

gün ve 547/1510 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof.Dr. Yusuf ÖZYÜREK

Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	4
ANAHTAR SÖZCÜKLER .....	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	8
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. AKCİĞER KANSERİ .....	10
2.2. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ .....	14
2.2.1. DOKU POLİPEPTİD SPESİFİK ANTİJEN .....	16
2.2.2. KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN .....	18
2.2.3. SİYALİK ASİT .....	21
2.2.3.1. SİYALİK ASİDİN BİYOSENTEZİ .....	22
3. MATERYAL VE METOD .....	27
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ .....	43
VERİ TABLOSU .....	45
SİMGE ve KISALTMALAR .....	47
ŞEKİL DİZİNİ .....	48
GRAFİK DİZİNİ .....	48
TABLO DİZİNİ .....	49
KAYNAKLAR .....	50
ÖZGEÇMİŞ .....	57

## ÖZET

Tümör hücreleri üzerinde bulunan çeşitli antijenler, enzimler, tümör dokusu tarafından üretilen büyüme faktörleri, onkofetal proteinler, çeşitli onkojen ürünleri değişik tümörlerde tümör belirteci olarak kullanılabilir. Hızla çoğalan epitelyal hücrelerin tanımlanması için yararlı bir araç olan TPS, tümör aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. CEA, fetal yaşamda normal olarak bulunan, yetişkinlerde düşük konsantrasyonlarda meydana gelen, belirli kanser tiplerinde özellikle epitelyal tümörlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan onkofetal bir antijendir. N-asetil nöraminik asit veya sialik asit yoğun olarak araştırılan oldukça yeni bir belirteçdir. Glikoproteinler ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgenmemiş kalıntılarına bağlı olarak bulunurlar.

Bu tez çalışmasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda akciğer kanseri tanısı konmuş ve metastaz saptanmış 10 hasta, metastaz saptanmamış 20 hasta ile kontrol amacı ile 27 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 57 kişiden oluşan araştırma grubu bireylerinden elde edilen kan örnekleri kullanıldı. Çalışmaya aldığımız kanser tanılı hastaların 7'si küçük hücreli (KHAK), 23'ü ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'ydi.

Sialik asit seviyeleri resorsinol yöntemi ile, Karsinoembriyonik Antijen ve Doku Polipeptid Spesifik Antijen seviyeleri ise kemilüminesans yöntemle belirlendi.

Çalışmamızda, akciğer kanserli hastalarda, metastaz saptanan grupta serum TPS seviyeleri  $278 \pm 111$  U/L, serum CEA seviyeleri  $238 \pm 182$  ng/ml ve serum sialik asit seviyeleri  $82 \pm 3$  mg/dl olarak bulundu. Metastaz saptanmayan gruptaki serum TPS seviyeleri  $253 \pm 78$  U/L, serum CEA seviyeleri  $20 \pm 16$  ng/ml ve serum sialik asit seviyeleri  $84 \pm 4$  mg/dl olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubu bireylerinde serum TPS seviyeleri  $74 \pm 12$  U/L, serum CEA seviyeleri  $4 \pm 1$  ng/ml ve serum sialik asit seviyeleri  $64 \pm 3$  mg/dl olarak belirlendi.

KHAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri  $166\pm48$  U/L, serum CEA seviyeleri  $49\pm44$  ng/ml ve serum sialik asit seviyeleri  $94\pm4$  mg/dl olarak bulundu. KHDAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri  $292\pm81$  U/L, serum CEA seviyeleri  $110\pm84$  ng/ml ve serum sialik asit seviyeleri  $80\pm3$  mg/dl olarak belirlendi.

TPS seviyelerinde, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiki açıdan bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Metastaz saptanan grupta ve saptanmayan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KHAK'li hasta grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiki bir fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), KHDAK'li hasta grubunun serum TPS seviyeleri kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı olarak bulundu ( $p<0,01$ ).

CEA seviyelerinde, metastaz saptanan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde artış gözlenirken ( $p<0,05$ ), kontrol grubuna göre ise ileri düzeyde anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). Metastaz saptanmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). KHAK'li hasta grubunda ve KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

Sialik asit seviyelerinde, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiki bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Metastaz saptanan grupta kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0,01$ ), saptanmayan grupta da kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ). KHAK'nde KHDAK'li hasta grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KHAK'li hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak bu tez çalışmasında serum TPS seviyelerinin akciğer kanserli hastalarda metastazın belirlenmesinde ve KHAK ve KHDAK'nin ayrılmasında etkili olmadığı, fakat aynı zamanda KHDAK'nin belirlenmesinde

ise önemli bir role sahip olduğu saptandı. Serum CEA seviyelerinin, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli grubun ayrımında etkili olabileceği, ancak KHAK ve KHDAK'nin ayrımında etkili olmadığı saptandı. Sialik asit seviyelerinin ise, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli hastaların ayrımında etkisiz olduğu, ancak, metastazın belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğu saptandı. Ayrıca, KHAK ve KHDAK'nin belirlenmesinde ve ayrımında etkili olabileceği saptandı.



## SUMMARY

Various antigens, enzymes located at the tumoral cells, growth factors, oncofetal proteins and miscellaneous oncogenic products secreted from tumoral tissues can be used as tumor markers. TPS, a useful tool in diagnosis of proliferating epithelial cells, can be used in determination of tumoral activity. CEA which exists as normal in fetal life and determined at low concentrations in adults, is an oncofetal antigen circulated of high concentrations in malignancy especially of epithelial tumors. N-asetilneuraminic acid and sialic acid are highly investigated fairly new markers and are found bound to non-reduced residues of carbohydrate chains of glycoproteins and glycolipids.

In our study, blood samples of 57 individuals that of 30 lung cancer patients, 10 with metastasis and 20 without, those were diagnosed in OGU Medical Faculty Department of Chest diseases and as the control group 27 healthy subjects. In our study, prognosed lung cancer patients that 7 patients with small cell lung cancer (SCLC) and 23 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Levels of sialic acid were determined according to resorsinol method and, TPS and CEA by chemiluminescence.

In our study serum TPS, CEA and sialic acid levels were measured in lung cancer patient group with metastasis as  $278 \pm 111$  U/L,  $238 \pm 182$  ng/ml,  $82 \pm 3$  mg/dl, in lung cancer group without metastasis as  $253 \pm 78$  U/L,  $20 \pm 16$  ng/ml,  $84 \pm 4$  mg/dl and in healthy group subjects as  $74 \pm 12$  U/L,  $4 \pm 1$  ng/ml,  $64 \pm 3$  mg/dl respectively.

Serum TPS, CEA and sialic acid levels in SCLC group were  $166 \pm 48$  U/L,  $49 \pm 44$  ng/ml and  $94 \pm 4$  mg/dl. Serum TPS, CEA and sialic acid levels were measured in NSCLC group were  $292 \pm 81$  U/L,  $110 \pm 84$  ng/ml, and  $80 \pm 3$  mg/dl.

At the TPS levels, no statistical difference was observed in the with metastasis group with respect to the without metastasis group ( $p > 0,05$ ). In both with and without metastasis groups, the meaningful increase was observed as compared to healthy control group ( $p < 0,05$ ). While there was no statistical difference between NSCLC group and control group ( $p > 0,05$ ), the serum TPS level of NSCLC group was found to be quite meaningful with respect to that of control group ( $p < 0,01$ ).

The CEA level increased gradually in patients with metastasis as compared to the other group ( $p < 0,05$ ), the increase of CEA was more significant when compared with the control group ( $p < 0,01$ ). There was no statistical difference between the without metastasis group and the control group ( $p > 0,05$ ). In both SCLC, NSCLC groups no statistical differences were observed with respect to the control group ( $p > 0,05$ ).

There was no statistical difference at the sialic acid levels of the metastasis group and without metastasis group ( $p > 0,05$ ). In both with and without metastasis groups there was a high level meaningful increase with respect to the control group ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  respectively). At SCLC the meaningful increase was observed with respect to the NSCLC group ( $p < 0,05$ ). At NSCLC group there was a high level meaningful increase as compared to that in the control group ( $p < 0,01$ ). At SCLC group there was a high level of significance as compared to that in the control group ( $p < 0,001$ ).

As a result in this study, the serum TPS levels were not effective in determination of the metastasis and separation of the SCLC and NSCLC at the patients who have lung cancer, but at the same time they have very important role in determination of the NSCLC. While the serum CEA levels were found to be possibly effective in discrimination of the lung cancer groups who have metastasis or not have metastasis, they were not effective in differentiation of the SCLC and NSCLC. The sialic acid levels were ineffective in discrimination of the lung cancer groups who have metastasis or not have metastasis, but



effective in determination of the metastasis. Also they were observed to be effective in determination and differentiation of the SCLC and NSCLC.



## **ANAHTAR SÖZCÜKLER**

Doku Polipeptid Spesifik Antijen (TPS)

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Sialik Asit

Akciğer Kanseri



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri 20. yüzyılda batı ülkelerinde gözlenen kuşkusuz en fazla artış gösteren kanser tipidir (2,8,15,19,32,53). Genellikle, 50-75 yaş civarında görülür, 40 yaşın altında görülme sıklığı ise %3-5'tir (8). Tümör belirteçleri burada da risk belirleme, tarama, tanı koyma, prognozun belirlenmesi ve hastanın takibi amaçları ile kullanılmaktadır (19).

Akciğer kanserlerinin çoğu, epitelyal tümörler veya epitelyal tümörlerden gelişen kötü huylu tümörlerdir. Bağ ve lenf dokusundan gelişen kötü huylu tümörler ise oldukça nadirdir. Klinik ve terapotik olarak, akciğer kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olmak üzere ikiye ayrılmıştır (4). Tanı konulduğunda olguların büyük bir kısmının tedavi şansını yitirmiş olmaları ve ancak %8'inin 5 yıl yaşayabilmesi nedeniyle hastalığın tanısının erken ve doğru konulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, akciğer kanserinin erken tanısı için tümör belirteçlerinin üzerinde durulmuş ve biyolojik belirteçlerde olduğu gibi, biyokimya alanında da araştırılmaya başlanmıştır (15,32). Tümör belirteçleri genellikle peptid yapıdadır ve bir çoğu tümör hücreleri tarafından salgılanır (32). Bu belirteçlerden bazılarının ayırıcı teşhiste faydalı olduğu gösterilmiştir (15).

Doku polipeptid spesifik antijen (TPS), hızla çoğalan epitelyal hücrelerin tanımlanması için yararlı bir araçtır. Tümör kütesinin ölçümünde kullanılan birçok tümör belirtecinden farklı olarak, tümör aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Hücrede mitoz bölünme sırasında üretildiğinden, tümör hücrelerinin çoğalması ile ilişkilidir ve bu yüzden kanserin izlenmesi için uygun olabileceği ileri sürülmüştür (36). Yüksek serum TPS seviyeleri yüksek tümör aktivitesini gösterir (59). TPS, kanserli hasta serumunda sitokeratin 18'in çözümlü parçacıklarındaki M3 epitopunu ölçer. Bu test ile kanser aktivitesi ve tedavinin etkinliği izlenir. TPS reaktif olan sitokeratin 18 fragmanlarının büyüklüğü 10-500 kDa aralığındadır (20).

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA) yaygın olarak çalışılan tümör belirteçleri arasındadır (43). Molekül ağırlığı yaklaşık 200 kDa olan ve bunun % 40-50'si karbonhidrat olan bir glikoproteindir (6,19,34). CEA sentezinin tümör hücreleri tarafından arttırıldığı gösterilmiştir (3).

Sialik asit dokuz karbon atomuna sahip bir aminoşeker olup, nöraminik asit türevidir. 309 dalton ağırlığındadır (21,54). Yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarında, değişik kanser tiplerinde serum veya diğer vücut sıvılarında serum sialik asit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (4). Sialik asit düzeyleri, hastalığın evresi, tümör büyüklüğü, metastaz derecesi ve hastalığın nüksü hakkında bilgi verir. Bir neoplazmda (hücrelerin hızlı çoğalması sonucu meydana gelen patolojik doku kütlesi) tümör hücrelerinin yüzeyinde sialik asit konsantrasyonunda artış olur ve sialoglikoproteinler bu hücreden salgılanma veya dökülme ile kan konsantrasyonlarının yükselmesine neden olurlar (55).

Bu tez çalışmasında, akciğer kanserli hastalarda doku polipeptid spesifik antijen, karsinoembriyonik antijen ve sialik asitin serum düzeylerinin belirlenmesi, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması, metastaz ve tümör aktivitesinin belirlenmesindeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKCİĞER KANSERİ

Kanser, gelişmiş ülkelerdeki ölüm nedenleri arasında ikinci sıklıkta yer almaktadır. Bu nedenle, kanserin erken tanısı ve evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve metastazın saptanması amacı ile kullanılabilecek tümör belirteçlerinin bulunması için yapılan çalışmalar bilim adamlarının odak noktası olmaya devam etmektedir (18). Tümör belirteçleri, tümör hücreleri tarafından üretilen ve dolaşıma verilen biyolojik maddelerdir (18,46).

Hücre tipi ne olursa olsun bütün kanser hücrelerinin dört karakteristik özelliği vardır.

- 1) Klonalite: Genellikle kanser tek bir ana hücreden kaynaklanır ve malign hücrelerden oluşan bir klon meydana getirecek şekilde çoğalır.
- 2) Otonomi: Kanser hücrelerinin büyümesi ortamın normal biyokimyasal ve fiziksel etkileriyle uygun bir şekilde düzenlenemez.
- 3) Anaplazi: Koordineli hücre farklılaşması yoktur.
- 4) Metastaz: Kanser hücrelerinin vücudun diğer bölgelerine de yayılabilme özelliği vardır.

Normal bir hücrenin, bu özelliklere sahip bir kanser hücreğine dönüşme işlemine "malign transformasyon" denir (5,49).

Kanser hücreleri başka kanser hücrelerini üretirler. Böylece kansere neden olan değişiklikler anneden yavru hücrelere aktarılır. Henüz yeni değişime uğramış hücrelerle, hızlı üreyen ileri derecede malign hücrelerin biyokimyasal özellikleri arasında bir ayırım yapılması önem taşır. Bu tip hücrelerin biyokimyasal profili, normal hücrelerinkinden ileri derecede farklı olabilir. Bu hücreler hızlı büyüme üzerine odaklanmıştır. Ayrıca, bazı fetal proteinlerin

sentezi (bunlardan bazıları tümör belirteci olarak kullanılabilir) ve büyüme faktörleri veya hormonların uygunsuz üretimi gibi değişmiş gen düzenlemesine neden olan biyokimyasal değişiklikler de gösterirler (49).

Tümör hücrelerinin en kötü özelliği metastaz yapmasıdır. Metastaz, kanser hücrelerinin köken aldığı kaynaktan ikinci bir tümör halinde büyüyebileceği diğer dokulara yayılmasıdır ve kanserdeki ana sorunu oluşturur. Metastaz, insanda çözümlenecek karmaşık bir süreç olup bunun biyokimyasal temellerine ait bilgiler çok seyrek. Olayın hücre-hücre etkileşimiyle ilgili olduğundan dolayı, dikkatler doğal olarak normal ve malign hücre yüzeylerinin biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılmasına odaklanmıştır. Tümörün metastaz sorunu ile doğrudan ilişkili olmamasına rağmen malign hücrelerin yüzeyinde görülen bir çok değişikliklerle ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Malign hücre yüzeyindeki bu değişiklikler:

- Geçirgenlikteki değişiklikler
- Taşıma özelliklerindeki değişiklikler
- Adezyonda azalma
- Birçok lektin tarafından aglutine edilebilirlikte artma
- Bir grup enzim (örn. Proteazlar) etkinliğindeki değişiklik
- Yüzey yükündeki değişiklik
- Yeni antijenlerin belirmesi
- Bazı antijenlerin kaybolması
- Glikoproteinlerin oligosakkarit zincirinde değişiklikler
- Glikolipid bileşenlerindeki değişikliklerdir (49).

Malign neoplazmaları diğerlerinden ayıran en önemli özellikleri, etraflarındaki normal dokuya yayılıp o dokuyu tahrip etmeleri, yani invaziv karakterleri ve uzaklara metastaz yapabilmeleridir. Metastaz dinamik bir olaydır ve bir olaylar dizisinin son halkasını oluşturur. Önce primer tümörden hücrelerin kopup ayrılarak normal konak doku içine ve kan damarlarına veya lenfatik kanalliküllere geçmeleri gerekir. Bu, invazyonun gerekli olduğu ilk aşamadır.

İnvazyonun işe karıştığı ikinci aşamada ise, kan damarları ile metastatik lezyonun meydana geleceği organ veya dokuya kadar gitmiş olan metastatik hücre veya hücre kümeleri, damar lümeni içinde çoğalırlar. Damar duvarını aşarak yakın doku içine girerler. Bu iki aşamanın tamamen aynı veya birbirine çok benzer mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir (16,27).

Tümör hücrelerinin, normal konak doku içine nasıl girdiğine dair, birbiri ile ilişkili üç mekanizma tarif edilmiştir:

- Neoplazmda hücrelerin hızlı proliferasyonu, volümün artması sonucu mekanik bir basınç meydana gelir;
- Malign hücrelerde, özellikle invaziv ve metastatik olanlarda, yer değiştirmeye neden olan motilite artar;
- Son olarak, malign tümörlerde mevcut olan yıkıcı, litik enzimlerin, hücreleri dokudan ayırıcı etkisi ile, hücreler serbest kalır, ve tümör kitlesinden ayrılır.

Bu mekanizmaların etkinlik derecesi, tümörden tümöre farklıdır ve genel olarak metastatik olayda bu mekanizmalar birbirini tamamlar (16).

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir olmasına karşın, günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Kadınlarda da insidans giderek artmaktadır. En önemli etiolojik faktörse sigaradır (2).

Akciğer kanserinin meydana geliş şekli ile ilgili çeşitli görüşler vardır. En fazla kabul görenlerden biri:

1. Karsinojenlerin solunum yolu mukozasını irrite etmesi,
2. Mukozanın irritasyona cevabı,
3. Karsinojenlerin doku içine girmesi ve hücre içine yerleşmesi,
4. Bronş epitelindeki sil kaybı,
5. Hücre tabakalarındaki kalınlaşma,
6. Goblet hücre sayısının aşırı artması,

7. Doku hücrelerinin başka hücelere dönüşümü- hücrelerin normal yerlerinden ayrılması-kanserin henüz hücre içindeki etrafa yayılmamış şekli ve
8. Komşu dokulara yayılan karsinom oluşumu şeklindedir.

Akciğer kanserinde tip tayin ederken amaç:

- Farklı tümör hücre tiplerinin epidemiolojik risk faktörlerini belirlemek,
- Çeşitli tümörlerin doğal davranış farklılıklarını ortaya çıkarmak,
- Tedaviye yardımcı olmaktır (5).

1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), akciğer tümörleri sınıflamasını yapmıştır. Ancak daha sonraları birçok araştırmacının bu sınıflama üzerinde değişiklik yapılması önerisi üzerine bir takım düzeltmeler yapılmıştır. Bugün için en fazla kabul gören akciğer kanserleri patolojik sınıflaması şöyledir:

#### A. KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ (KHDAK)

##### 1. Squamoz Hücreli Karsinom

- a) İyi Diferansiye
- b) Orta Derecede Diferansiye
- c) Az Diferansiye
- d) Spindle Cell Varyant

##### 2. Adenokarsinom

- a) Asiner
- b) Papiler
- c) Bronşioalveolar
- d) Mukus İçeren Solid Form

##### 3. Bronşial Gland Karsinom

- a) Adenoid Kistik
- b) Mukoepidermoid
- c) Tipik Bronşial Gland Karsinom veya diğerleri

##### 4. Adenosquamoz Karsinom

##### 5. Large Cell Karsinom



## B. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ (KHAK)

- a. Yulaf hücreli
- b. Ara hücre tipi
- c. Kombine yulaf hücreli

## C. DİĞERLERİ(5).

KHAK, akciğer kanserlerinin %20-%25'ini oluşturan en malign tipidir ve klinik ve biyolojik olarak diğer akciğer kanser tiplerinden farklıdır (15).

### 2.2. Tümör Belirteçleri

Kanserli hastalarla uğraşırken biyokimyasal laboratuvar testleri önemli bir rol üstlenir. Birçok kanserde enzim, protein ve hormonlar, anormal düzeyde üretilir ve bu maddeler plazma veya serumda ölçülebilir. Sitoplazmada yapılan proteinler, hücre yüzeyinde de bulunabilir ve dolaşıma salgılanabilirler (5). Bunlar "tümör belirteci" olarak adlandırılır. Klinik olarak yararlı olan tümör belirteçleri semptomsuz kişilerde tarama yapma (saptama), malign ve benign tümörler arasında ayırım yapma (tanı), tedavinin etkinliğini öğrenme ve yineleyen kanseri saptama (izleme), tedavinin seçilmesi ve tümörün davranışını belirleme (prognoz), hastalığın yaygınlığını tanımlama (evreleme), verilen radyoaktif antikolar ile nükleer tıpta tarama yapma amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde, gelişmelerin klinik bir yansıması olarak ortaya çıkmış, gerek rutin olarak kullanılabilen, gerekse potansiyel kullanım şansı olan yüzden fazla tümör belirteci bulunmaktadır (1,18,36,49,51).

Tümör belirteçleri, serumda ve diğer vücut sıvılarında bulunabilir. Konsantrasyonları genellikle tümör kütlesiyle ilişkilidir (1,9,42). Tümör belirteçleri özel biyokimyasal ve immünolojik yöntemler ile dolaşımdayken saptanabildikleri gibi, doku örneklerinde de çalışılabilir (18).

Tümör belirteçlerinde, biyokimyasal ve genetik moleküler değişikliklerin saptanması konusundaki teknolojik gelişime paralel olarak önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Tümör immünolojisi ve özellikle hibridoma ve

monoklonal antikor teknolojisinin getirdiği kolaylıklar ile yalnızca tümöre özgü antijenler saptanabilmektedir. Sıklıkla kullanılan yöntemler, RIA, enzim analizleri, ELISA, değişik enzim ve protein analizleri ile western blott ve superantigen shift gibi daha komplike yöntemlerdir (18).

Tümörleri erken dönemde saptamak için genetik veya biyokimyasal tümör belirteçlerinin kullanılması ucuz, risksiz ve potansiyel olarak etkin görünmektedir (18). Bununla birlikte ideal bir tümör belirtecinin bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar:

- Neoplazmın varlığında patolojik olarak artmalı (yüksek duyarlılık)
- Neoplazmın yokluğunda artmamalı (yüksek özgüllük)
- Tümör kütlesi ile ve metastatik yayılımıla ilgili olmalı
- Hastalığın geçerli durumunu yansıtmalı, klinik gelişimle uyumlu değişmeli
- Klinik değişlikleri önceden haber vermeli (örn; klinik seviyelerde belirmeden önce hastalığın yeniden başladığını göstermeli (20,42).

Tümör belirteçlerinin başlıcaları, antijen yapısındadır. Bunlara tümörle birlikte olan antijenler (tumor associated antigen) adı verilir. Tümörle birlikte olan antijenler, insanda;

- Normal hücrelere göre, kanser hücrelerinde daha yüksek seviyelerde bulunabilirler.
- Yalnız kanser hücrelerinde bulunduğu halde, bazı tip normal dokularda da bulunabilirler.
- Kanser hücrelerinde kanserin seyri sırasında normal olarak bulunduğu halde, normal hücrelerin çoğalmaları sırasında da üretilebilirler.
- Kanserli hastanın kanında normalde bulunduğu halde, normal insanda, proteinlerin prekürsörü veya proteinlerin yıkım maddeleri olarak ortaya çıkan, antijen yapısında maddeler olabilirler (16).

Monoklonal antikorlar, reseptörler, onkojen ürünler ve genetik değişiklikler sayesinde tanınan tümör belirteçleri, enzimler, izoenzimler, hormonlar, onkofetal antijenler ve karbonhidrat epitoplari olabilir (12). Tümör belirteçleri, yapısal moleküller, sekresyon ürünleri ve enzimler, hücre turnoverının non-spesifik belirteçleri olmak üzere üç ana grupta da toplanabilir (42).

### **2.2.1. Doku Polipeptid Spesifik Antijen (TPS)**

Son yıllarda, her zaman ünitesinde (per time unit) üretilen yeni hücre gibi, tümör hücre proliferasyonu (hızlı hücre çoğalması)'nın yoğunluğunu yansıtan, proliferasyon belirteçleri ortaya çıkarılmıştır. Belirteçlerin, aktif olarak bölünen hücreler tarafından salındığı düşünülmektedir. Burada, proliferasyon belirteçlerinin kütleyle ilişkili belirteçlerden farkı, kanserin en temel kaynağı olan kontrolsüz hücre büyümesini göstermesidir (9).

TPA (doku polipeptid antijen), 1957 yılında Björklund tarafından keşfedilen bir biyolojik belirteçtir, proliferasyona uğrayan hücreler tarafından üretilir ve salınır (21,24). TPA kanserde, hastalığın muhtemel seyrinin, süresinin ve sonuçlarının önceden tahmin edilmesi ve tedavinin izlenmesi için oldukça yararlıdır. TPS, kanserde TPA ile yakından ilişkili olan yeni ve spesifik bir antikor olarak tanımlanmıştır (24).

TPA'nın immünolojik haritalamaları 35 epitop içinde sadece iki tanesinin hücre proliferasyonu için spesifik olduğunu göstermiştir. M3 bu iki major epitoptan birini belirleyen, TPS olarak isimlendirilen yeni bir monoklonal antikordur. İnsanlarda değişik kanser tiplerinde bu antikorun klinik yararı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda da çeşitli tümör sahaları tarafından TPS'nin ekspresyonunun hücre proliferasyonu sırasında arttığı gösterilmiştir (10,47,48,59).

TPS, hızlı çoğalan epitelyal hücrelerin tanımlanması için yararlı bir araçtır. Bu yüzden, tümör kütlelerinin ölçümünde kullanılan birçok tümör

belirtecinden farklı olarak TPS, tümör aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (17,24,29,50). TPS'nin, akciğer kanserinin izlenmesi için uygun olabileceği ileri sürülmüştür (24,48).

Bazı sitokeratin fragmentleri hücre lizisi veya tümör nekrozu (doku ölümü) sebebiyle serumda görülebilir. Bu olay da akciğer kanseri belirteci olarak serum sitokeratinlerinin kullanılabilmesini gösterir (47).

TPS kanserli hastaların serumlarında çözünen (soluble) sitokeratin 18 fragmentlerini ölçer (9,29,44,50,58,59). Sitokeratin 18, habis epitel hücreleri tarafından fazlaca sentezlenen bir proteindir ve çok kompleks bir epitop dağılımı gösterir. Özellikle 320 ve 370. amino asitler arasında bulunan major immünolojik bölge (M3 epitopu) antikorların temel bağlanma bölgesidir. Proteolitik yıkıma uğramış SK18'de de bu bölge korunur. Bütün sitokeratinler normal epitel hücrelerinde sentezlense de kötü huylu tümörlerle olan ilişkileri enteresandır. Pek çok kötü huylu tümör epitel kaynaklı olduğundan önemli miktarlarda sitokeratin içerir. Hücre ölümünü takiben özellikle doku ölümü görülen tümörlerde suda çözünen sitokeratinler ortama saçılır. Flamanların enzimatik hidrolizinin bu olayda rol oynadığı sanılmakta ise de detaylı mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Suda çözünen sitokeratin artıklarının tayini ve takibi ile, özellikle kötü huylu tümör taşıyan hastaların serumunda, tümördeki doku ölümünün derecesi izlenebilir (50,59).

Bu fragmentleri belirlemek için monoklonal M3 antikor ve özelliğini yitirmeden korumak için de monoklonal mürin antikorlarının bir kombinasyonu kullanılır (9,29,44,50,58,59). M3 epitopu, TPS testinde monoklonal M3 antikorunun bağlandığı yüzeydir. Habis epitel hücreleri ile metastatik hücreler, M3 epitop içeren sitokeratin 18 fragmanlarını yüksek düzeylerde içerir (50).

TPS testi ile hastalığın aktivitesi izlenir. Metastatik aktivitenin bölgeden bağımsız güvenilir bir belirtecidir. Bu özelliği sayesinde hastalık durumundaki değişikliklerle ilgili ek bilgi verir ve diğer tümör belirteçlerinden ayrılır. Hastalığın aktivitesinin ölçülmesi sayesinde klinik gidiş daha erken fark

edilir. Dolayısıyla her hastada daha erken müdahale imkanı doğar. Hastalığın ilerlediğine karar vermek için TPS düzeylerinin %25 veya daha fazla yükselmesi gerekir. Referans aralığının tespiti için yapılan çalışmada IMMULITE ile TPS için cut-off değeri olarak 80U/L değeri verilmiştir. TPS, serum, plazma, beyin omurilik sıvısı, kist mayii, asit sıvısı ve idrarda ölçülebilir (50).

Yüksek serum TPS seviyeleri yüksek tümör aktivitesini ve genellikle çok agresif bir klinik durum olduğunu gösterir. KHAK'inde genellikle daha büyük tümör büyümesi vardır ve KHDAK'inden çok daha agresif klinik özellik gösterir (17).

Sitokeratinlerin nekrotik tümör bölgelerinde birikimi de bu bölgenin görüntülenmesi açısından sitokeratinlere karşı geliştirilmiş antikörlerin kullanımını önemli kılar (50). Sitokeratinler hücrenin sitoiskeletini yapan aktin filamentleri ve mikrotubuliler ile birlikte 20 farklı polipeptid içerir. Sitokeratinlerin asıl özelliklerine zıt olarak, sitokeratin fragmentleri çözülebilir ve böylece serumda belirlenebilir (17).

### **2.2.2. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)**

CEA, Gold ve Freedmann tarafından ilk kez 1965 yılında kolon kanserine karşı antiserum geliştirilmesi sayesinde keşfedilmiştir (6,12,13,19,21,24,43). Glikoprotein yapısında olan CEA'nın molekül ağırlığı 180-200 kDA'dur ve monomer yapıdadır (7,8,12,20,33). 19. kromozomun uzun koluna yerleşmiştir (7,18,20,42). 30 amino asit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşan bir yapıya sahiptir (12,20,36). %50-60'ını karbohidratlar oluşturur (7,8,12,18,38). CEA'daki karbohidrat protein içeriği, farklı tümörler arasında 5 kata kadar değişebilir (12,20,36). CEA seviyelerinin embriyonal genlerin depresyonu ve tümör kütlesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

Akciğer kanserli hastalar için genellikle, CEA tanımlanan ilk belirteçlerden biridir (7,23). Yaygın olarak çalışılmaktadır (3,43). CEA, aslında gastrointestinal alan içindeki karsinomlarla ilişkili glikozillenmiş bir proteindir.

Büyük popülasyonlarla (100'den fazla) çalışılan akciğer kanserlerinde hastaların % 50-55'inde artmış CEA seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir (3,7,12,36). Akciğer kanserli hastalarda ameliyat öncesi değerlendirmede prognostik olarak anlamlı ve tümör kütlesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7).

CEA, fetal yaşam sırasında normal olarak bulunan, yetişkinlerde düşük konsantrasyonlarda meydana gelen, ve belirli kanserlerde özellikle epitelyal tümörlerde yüksek konsantrasyonlarda sirküle eden onkofetal bir antijendir (26). Onkofetal antijenlerden bilinenler, Alfa Feto Protein, Karsinoembriyonik Antijen ve bazı glikoproteinlerdir (16,23,51).

Onkofetal proteinler, tümör assosiyasyon antijenlerinin bir örneğidir. Hem embriyonik fetal hücrelerde hem de kanser hücrelerinde üretilir. Onkofetal antijenler, fetal yaşam süresince büyük miktarlarda üretilir ve fetal dolaşıma salınır. Doğumdan sonra, onkofetal antijenlerin üretimi baskılanır. Yetişkinlerin sirkülasyonunda çok küçük miktarlarda bulunur. Onkofetal antijen üretiminin malign hücre transformasyonunun ilk atağıyla tekrar aktive olduğu kabul edilmektedir. Bu da kanser hastalarının serumunda bulunan onkofetal proteinlerin yeniden ortaya çıkmasını açıklar (16,36). KHAK'li hastaların yaklaşık % 35'inde, sınırlı hastalıkta %23 ve yaygın hastalıkta %50'sinde artan CEA seviyeleri gözlenmiştir (35,43,54). Bu yüzden, serum CEA seviyelerinin tümör kütlesi ile korele olduğu bildirilmiştir (43). Benzer şekilde serum CEA seviyeleri, KHDAK'inde % 29-45'inde artmış olarak bulunmuştur ve genellikle hastalığın yaygınlığı ve seviyeler arasındaki korelasyon, antitümör cevapla paralel gitmektedir (54). KHAK'nde bu belirtecin serum konsantrasyonu ile prognoz ve hastalığın evresi arasında ilişki vardır (15,35).

CEA, immüoglobulin süper gen ailesine ait bir glikoproteindir (18,20). Normalde, mide, ince barsak ve safra yollarının mukoz salgılarında bulunur. Kordon kanı ve amniyotik sıvıda da bulunur ve embriyonik gelişme sırasında kalınbarsaklarda yoğun olarak ve normal kolonda hücrelerin luminal yüzeyinde eksprese edilmektedir. CEA, gastrointestinal sistem, meme, mide,



akciğer ve jinekolojik organ kanserlerinde yüksek miktarlarda eksprese edildiğinden serum düzeylerindeki yükselme biyokimyasal olarak saptanmaktadır (7,12,16,18,36,43). Normal seviyeleri 2.5-3.5 ng/ml'den daha azdır (19,52). Sigara içen ve tümöral bir hastalığı olmayan kişilerde, CEA düzeyleri 6 ng/ml'ye kadar yükselebilir (15,18,20,23).

CEA ile ilişkili moleküller integral transmembran proteinler olarak eksprese edilmektedir. Normal dokulardaki veya tümör hücrelerindeki işlevi bilinmemektedir. Hücresel adezyon molekülü olabileceği düşünülmektedir. CEA, bu antijeni taşıyan hücrelerin birbirine bağlanmasını (homotipik agregasyon) veya CEA taşıyan diğer hücre tiplerine bağlanmasını (heterotipik agregasyon) sağlıyor olabilir. Karaciğerdeki Kupfer hücrelerinin üzerindeki CEA'nın hücresel adezyon yolu ile metastazları ve bunu izleyen yayılımı artırdığı ileri sürülmüştür (15,18,20,23).

CEA, kanser ilişkili moleküllerin bir ailesini tanımlamakta kullanılan ortak bir isimdir. İsmi kökeni hem karsinom hem de epitel hücreleri tarafından üretilmesinden gelmektedir. Sigara kullananlarda, kullanmayanlara oranla daha yüksek CEA seviyeleri gözlenmektedir. Dolaşımdaki CEA konsantrasyonu, CEA üreten hücre sayısına, sentez oranına, dolaşımdan temizlenmesine bağlıdır. CEA, normal olarak, CEA üreten tümörün başarılı olarak çıkarılmasından yaklaşık 3 hafta sonra dolaşımdan kaybolur (12,36).

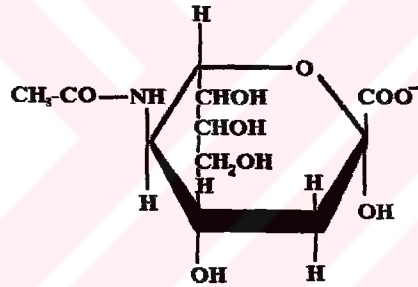
CEA klirensi, primer olarak karaciğerle ilgilidir, ve belirtecin en yüksek konsantrasyonları kolon karsinomunda, karaciğer metastazlı hastalarda da görülür(18,20,35).

CEA'nın ölçümü için çeşitli radyoimmünolojik, solid faz radyoimmünassay, enzim immunassay ve kemilüminesans enzim analizi gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerin ölçüm sınırları 0,2-500 ng/mL gibi geniş bir aralığı içerebilmektedir. Yine de CEA ölçümleri laboratuardan laboratuara farklılık gösterebilmektedir (18). Akciğer kanseri hastalarının %29-45'inde, serum CEA düzeylerinin 5 ng/ml'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (5).

### 2.2.3. Sialik Asit

Sialik asit, 1936 yılında Blix adlı araştırmacı tarafından sığır tükürüğünden izole edilmiştir. Bu maddeye tükürükten elde edildiği için “saliva” kelimesinden türetilerek sialik asit adı verilmiştir (32). En yaygın sialik asit N-asetil nöraminik asit (NANA)'tir (7,13,32,40,56).

Nöraminik asitin açık formülü 5-amino-3-5-deoksi-D-glisero-D-galaktonulosonik asit olarak ifade edilebilir. Dokuz karbonlu nöraminik asit yapısında 2. karbondaki keto grubu ve 6. karbondaki hidroksil grubu arasında uzanan hemiketal bir halka içerir (7,40). Hidroksil grubu asetil, laktil, sülfat veya fosfat gruplarıyla doğal olarak meydana gelen 20 den fazla türeviyle ester yaparken veya metillenirken, nöraminik asitin asetil veya glikozil grubuyla bir amino grubu yer değiştirebilir (56).



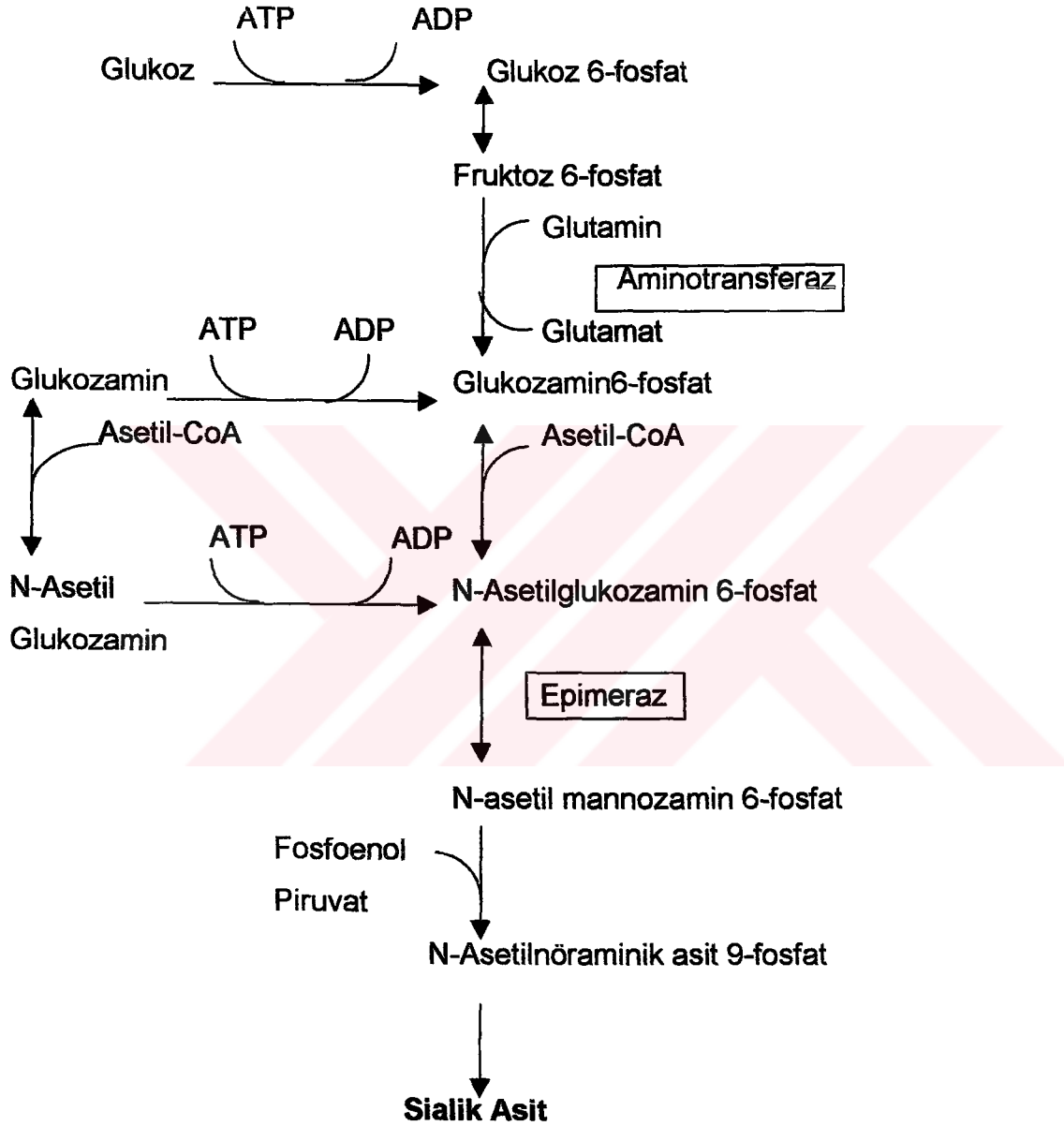
Şekil 1. Sialik asidin yapısı .

Sialik asit, karaciğer hücreleri başta olmak üzere birçok dokuda sentezlenebilir. 309 dalton ağırlığındadır (32). Hücre membranında bulunan glikoprotein ve glikolipidlerin terminal sakkaritidir. Yapıya glikozidik bağlarla bağlı olarak katılır (4,13,16,30,39,41,52,60). Glikoproteinler hücre yüzeyinin önemli bir bileşenidir. Hücre yüzeyi ve membran komponentleri tümör oluşumu sırasında önemli bir rol oynar. Sialik asit, protein bağlı heksozlar ve seromukoidler(mukoid proteinler) gibi serumun normal bileşenlerindeki değişiklikler tümörlerle büyük oranda ilişkilidir (44). Fizyolojik pH'da sialik asit



negatif yüke sahiptir ve hücre yüzeyinde bir itici güç oluşturur ve agregasyonu önler. Bu güç ayrıca hücre rijiditesini de sağlar (32,56).

### 2.2.3.1. Sialik Asitin Biyosentezi



Şekil 2. Sialik asidin biyosentezi.

Sialik asitin karboksil grubu eritrositlerin ve tümör hücrelerinin yüzeyinde yüksek negatif yükten sorumludur (40).

Serumda % 85-90 oranında sialik asit  $\alpha$  ve  $\beta$  globülinlere bağlı olarak bulunur. Bu formuna proteine bağlı sialik asit (PSA) denir. Serumdaki sialik asitin % 10-15'lik kısmı ise lipid molekülüne bağlıdır ve lipide bağlı sialik asit (LSA) denir. Proteine ve lipide bağlı sialik asit fraksiyonları total sialik asidi (TSA) oluştururlar (32).

Neoplazmlarda sık sık tümör hücre yüzeyinde sialik asit konsantrasyonu artışı görülür, ve sialoglikoproteinler kanda artan konsantrasyonlarda bulunan bu hücrelerin bir kısmı tarafından salınır veya dökülür (19,53).

Sağlıklı ve normal kişilerde serum sialik asit düzeyleri değişiklik göstermez. Peptik ülser, romatizmal hastalıklar, hematolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, Behçet hastalığı, Diabetes mellitus gibi durumlarda ve gebelik sırasında sialik asit düzeylerinde artış görülür. Bu durumlardaki artış, malign durumlardaki kadar yüksek değildir. Malign hastalıklarda özellikle LSA düzeyleri büyük artışlar gösterir (14,32,39,41,44,52).

Sialik asit, kanserde önemli olan birçok glikoprotein ve glikolipidin en yaygın terminal sakkaritidir. Metastatik yayılım, kontak fenomen, tümör antijenitesi, transport prosesi ve viral reseptörler gibi pek çok fenomende rol oynar. Bir neoplazmda, tümör hücre yüzeyindeki sialik asit konsantrasyonunda artma olur ve sialoglikoproteinler bu hücreden dökülmek ya da sekrete edilmek sureti ile kan konsantrasyonlarının yükselmesine neden olurlar. Sialik asit düzeyleri, hastalığın evresi, tümör büyüklüğü, metastaz derecesi ve hastalığın nüksü hakkında bilgi verir. Bununla birlikte kan sialik asit konsantrasyonunun yüksekliği, tek bir kanser tipine spesifik değildir, lenfoma, malign melanoma, akciğer, prostat, mesane, kolon, mide, meme ve jinekolojik sistem gibi birçok değişik kanserde arttığı gösterilmiştir (1,11,14,28,34,44).

Sialik asit düzeylerini belirlemekte kullanılan değişik kolorimetrik metotlar vardır. Bunlar arasında Ehrlich, Orsinol, Resorsinol, Periodat-benzidin ve Periodat- tiobarbitürik asit reaksiyonları sayılabilir. Bu metotların kağıt ve

ince tabaka kromatografisi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Enzimatik metotlar arasında ise piruvat oksidaz veya laktat dehidrogenazın kullanıldığı metotlar sayılabilir (32,39,55). Kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi, düşük miktarlardaki sialik asitin kalitatif analizlerinde kullanılır (32).

Sialik asidin birçok biyolojik fonksiyonu olduğu düşünülmektedir, fakat bunların çok az bir kısmı aydınlatılmıştır. Kanser hücrelerini içeren yabancı hücrelerin kuşatılması reaksiyonunda önemli olan fonksiyonlardan biri, onların spesifik tanıyıcı bölgelerinin maskeleyen yeteneğidir (56).

Tümör hücrelerinin metastatik davranışının onların hücre membran özelliklerindeki nadir değişikliklerin bir ekspresyonu olduğuna inanılmaktadır. Bazı çalışmalar, tümör hücre implantasyonunun prosesinde membran glikoproteinlerinin sialik asidinin potansiyel rolü üzerinde odaklanmıştır. Tümör hücrelerinin invaziv kapasitesinin değişmesi hücre yüzey karbonhidratlarının sialilasyonunda ve yüzey sialik asit miktarındaki farklılıklarla ilişkilidir. Metastazın ayrıntılı mekanizması tam olarak bilinmediğinden, tümör hücre yüzeyi kalıntıları tümör metastazı konusundaki araştırmalar için önemli bir hedefdir (37).

Glikoproteinlerin, özellikle sialik asit, nötral heksozlar, mukoid proteinler gibi protein bağlı karbonhidratların ölçümü akciğer kanseri için malignansi belirteci olarak klinik yarar sağlayabilir (44).

Gebelik sırasında fetüsü anne antikorlarından korumak amacıyla sialik asit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (32). Hücre membranlarında bulunan antijenlerin maskelenmesiyle bu etki ortaya çıkmaktadır. Hücre yüzeyinde bulunan sialik asit yapılarının bakteriyel enzimlerle parçalanması proteolizi kolaylaştırarak bakteriyel enfeksiyonun daha kolay yayılmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda normal serum ve plazmadaki ortalama sialik asit düzeylerinin 2-3 mmol/L (600-900 mg/L) olduğu saptanmıştır (1,25,32). Lipidlere bağlı sialik asitin özellikle kanserlerin tanısında kullanılabileceğine dair çalışmalar vardır. LSA'nın serum seviyesi 10  $\mu$ mol/L civarındadır. Plazma LSA seviyelerinin

kanserli hücrelerde membran glikolipidlerinin salınımını yansıttığı düşünülmektedir (45). Total sialik asidin, kanserli hastaların serumlarında arttığı gösterilmiş, bu artışın da sialillenmiş tümör hücresinin membran komponentlerinin yıkımı ve salınımının artmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (60).

Ayrıca serumda çok düşük konsantrasyonlarda serbest durumda olan sialik asit de bulunur. Gelişmiş metot ve tekniklerle ölçümler yapıldığı zaman serumda serbest sialik asit seviyesinin 0,6-0,8 $\mu$ mol/L olduğu belirlenmiştir (1,32).

Metastazı etkileyen faktörler, tümör hücre yüzeyinde bulunan sialik asit moleküllerinin miktarı ve hücre yüzey oligosakkarit zinciri üzerinde bulunan galaktozil ve N-asetil galaktoz amin kalıntılarının sialilasyon miktarını içerir. Görünüşe göre, tümör hücreleri immün sistem tarafından onaylanmadan kurtulmak için bir maske olarak ağır bir biçimde sialillenmiş bu yüzeyleri kullanır, böylece metastatik yayılım kolaylaşır. Neoplastik transformasyon sırasında, glikolipid ve glikoproteinlerdeki karbonhidrat zincirleri sık sık değişir. Tümör hücre yüzeyinde sialik asitin artan miktarı yapışkanlığı artırır ve sonuçta daha büyük tümör embolileri oluşur. Sialik asit moleküllerinin, implantasyonun ikincil sahalarında vasküler endotelyuma tümör hücresinin yapışmasını artırması ve trombositlerin agregasyon yeteneklerini artırması sayesinde metastatik yayılım kolaylaşır. Görünüşe göre membran glikoproteinlerine ve glikolipidlere bağlı sialik asit, ya hücre lizisi veya dökülme sayesinde sirkülasyona girmektedir (41).

Kanser araştırmalarının en önemli hedefi kanserin erken belirlenmesi ve izlenmesi için kullanılan tümör assosiyе (ilişkili-bağlantılı) belirteçlerin keşfedilmesidir. Warren ve Glick belirli hücre yüzey glikoproteinlerinin sialik asitçe zengin yan zincirlere sahip olduğunu göstermişlerdir. Kanserde ilişkili diğer proteinler ve glikolipidlerdeki sialik asit oranı değişir. Artan serum sialik asit seviyeleri bir çok malign durumda gözlenir. Bununla birlikte, serum sialik

asit analizleri, hastalığın tekrarının teşhisi veya hastanın terapiye yanıtının izlenmesinde yararlı olabilir (31).

Glikolipid ve glikoproteinlerin antijenik determinantları olarak sialik asit molekülleri, kan grubu maddelerinin spesifikliğini sağlar. Sialik asitin negatif yükü, glikolipidlerin konformasyonunu etkiler bu da, hücre membranında onların düzgün sıralanması demektir, glikoprotein enzimlerin enzimatik aktivasyonunun ekspresyonu, ve hatta proteolitik enzimlerin yıkıcı etkisine direnmede de etkilidir. Hücre membran glikoproteinlerinin oligosakkarit sialik asit kalıntıları hücre rijiditesi için önemlidir. Sialik asit moleküllerinde eksiklik olduğunda hücre deformabilitesi artar. Tümör hücrelerinin sialik asit ile ilgisi artmış sialilasyon ve birçok kanser hücresinde gözlenen sialiltransferaz aktivitesiyle kolayca anlaşılır (41).



### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **Araştırma Grubu Bireyleri**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.B.D.'da Mart 2000 ve Mart 2001 tarihleri arasında başvuran, akciğer kanseri tanısı konulan ve metastaz saptanan yaş ortalaması  $59\pm3$  (40-74) olan 10 ve metastaz saptanmayan yaş ortalaması  $58\pm7$  (40-68) olan 20 hastadan herhangi bir tedavi uygulanmadan önce, ve kontrol grubu oluşturmak üzere herhangi bir hastalığı bulunmayan yaş ortalaması  $57\pm3$  (30-86) olan 27 sağlıklı bireyden alınan kan, çalışma için toplandı. Hastaların evrelendirme çalışmaları Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Tümörün patolojik tanısı ve evresine göre örnekler gruplandırıldı. Bu gruplamaya göre hastalar küçük hücreli akciğer kanserli yaş ortalaması  $52\pm3$  (40-67) olan 7 ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli yaş ortalaması  $60\pm1$  (44-74) olan 23 hasta olmak üzere ikiye ayrıldı.

#### **Kullanılan Cihaz Ve Gereçler**

- Spektrofotometre (SHIMADZU UV-1208)
- Derin dondurucu (JOUAN VX350 SERIES 2)
- Buzdolabı
- Su banyosu (BÜCHI HB-140)
- Santrifüj (NÜVE NF 1215)
- IMMULITE One Otoanalizör
- Hassas terazi (SARTORIUS BP 121S)
- Vorteks (NÜVE NM 110)
- Otomatik pipet
- Kaynatılabilir kapaklı tüp

### **Kullanılan Kimyasal Maddeler**

1. Resorsinol (SIGMA)
2. N-asetil Nöraminik Asit (SIGMA)
3. Bakır sülfat
4. Derişik HCl
5. Distile su

### **Kullanılan Kitler**

TPS, orijinal IMMULITE TPS kiti, CEA ise orijinal IMMULITE CEA kiti kullanılarak IMMULITE One cihazında ölçüldü.

### **Resorsinol Yöntemiyle Sialik asit Ölçümünde Kullanılan Kimyasal Çözeltiler**

#### **Resorsinol stok solüsyonu (%2)**

- 2 gr resorsinol hassas terazide tartıldı.
- 100 ml saf suda çözüldü.

#### **Resorsinol çalışma ayıracı**

- 10 ml resorsinol stok solüsyonu 0,25 ml 0,1 M  $\text{CuSO}_4$ , 9.75 ml distile su, 80 ml derişik HCl ile 100 ml'ye tamamlandı.

#### **0,1 M $\text{CuSO}_4$**

- 16 g bakır sülfat hassas terazide tartılıp, 1 lt distile suda çözüldü.

## **N-Asetil Nöraminik Asit (NANA) Standardı ve Dilüsyonlarının**

### **Hazırlanması**

NANA konsantrasyonu, 25-200 mg/dl arasında değişen örnekler hazırlandı. Bunun için;

- 200 mg NANA tartılıp 100 ml'ye tamamlanarak, stok standart çözelti olarak kullanıldı.
- Stok çözültiden distile su ile 1/8, 1/4, 1/2 ve 3/4 dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 25- 50- 100- 150 ve stok standart ile 200 mg/dl NANA içeren örnekler hazırlandı. Bu örneklerin absorbanlarına göre kalibrasyon grafiği çizildi.

### **Kan Örneklerinin Toplanması**

Akciğer kanseri tanısı konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış hastalardan, çalışma için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşma sürecinin tamamlanması için 30 dakika bekletildikten sonra 1200xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar bölünerek analiz yapılana kadar -70°C'de saklandı.

Serum sialik asit seviyeleri spektrofotometrik resorsinol yöntemi ile(52), TPS ve CEA seviyeleri ise kemilüminesans yöntemle belirlendi.

## **Yöntem**

### **TPS ve CEA'nın Ölçümü**

TPS ve CEA düzeyleri IMMULITE One otoanalizöründe orijinal kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Bu analizör immünometrik kemilüminesans yöntemi ile çalışır. Solid faz olarak test unitleri içindeki polistiren bilyeler kullanılır. Bilyeler sitokeratin 18 fragmentleri üzerindeki M3 epitopuna veya CEA'ya karşı geliştirilmiş monoklonal murin antikolar ile kaplanmıştır. Hasta serumu test unit içine pipetlenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edilir. Serum içindeki solubl



sitokeratin fragmanları veya CEA, kaplı antikolar tarafından tutulur. İkinci aşamada alkalin fosfataz ile işaretlenmiş monoklonal M3 antikoları veya monoklonal CEA antikoları ilave edilir. Bu antikolarda kaplı antikolar tarafından tutulmuş antijene bağlanarak bir sandviç kompleksi oluşturur. Bağlanmayan konjugat uzaklaştırılır. Adamatil dioksetan'ın fosfat esterinin substrat olarak ilavesinden sonra, enzimin meydana getirdiği hidroliz ile oluşan kararsız ara ürünlerin ortaya çıkardığı lüminesan ışık yoğunluğu örnekteki sitokeratin 18 veya CEA konsantrasyonuna oranlanır.

TPS seviyeleri U/L , CEA seviyeleri ise ng/ml olarak verildi.

### **Sialik Asitin Ölçümü**

Derin dondurucudan alınıp, oda ısısında çözülen serumlar şu işlemlere tabi tutuldu:

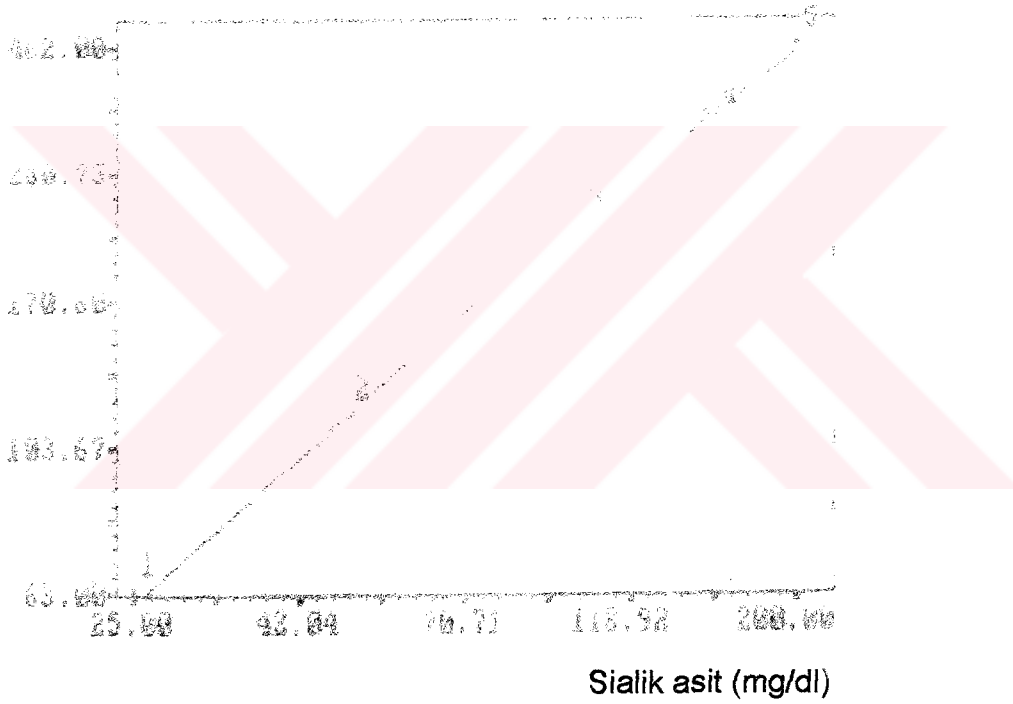
- Kapaklı uzun tüplere 50 µl serum alınarak 950 µl distile su ile dilüe edildi. Üzerine 1 ml resorsinol solüsyonu ilave edilerek vorteksle karıştırıldı.
- Kör olarak hazırlanan tüpe ise 1 ml distile su ve 1 ml resorsinol çalışma solüsyonu eklendi, karıştırıldı.
- Ağızları kapatılan tüpler 15 dakika kaynar su banyosuna alındı.
- Tüpler hemen buz banyosuna alınarak 15 dakika bekletildi.
- Buz banyosundan alınan tüpler 5 dakika 1200×g'de santrifüj edildi.
- Daha sonra numunelerin absorbans değerleri 580 nm'de köre karşı okundu ve absorbans değerleri, kalibrasyon grafiğinden değerlendirildi.

Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

## Kalibrasyon Grafiğinin Çizilmesi

Kalibrasyon grafiğı çizmek için Sigma'dan temin edilen N-Asetil nöraminik asit standart olarak kullanıldı. 200 mg NANA tartılıp 100 ml'ye tamamlanarak, stok standart çözelti olarak kullanıldı. Stok çözeltilerden distile su ile 1/8, 1/4, 1/2 ve 3/4 dilüsyonlar yapılarak sırasıyla 25- 50- 100- 150 ve stok standart ile 200 mg/dl NANA içeren örnekler hazırlandı. Her numunenin absorbanansı, resorsinol yöntemiyle hesaplandı ve kalibrasyon grafiğı çizildi.

Absorbans (A)



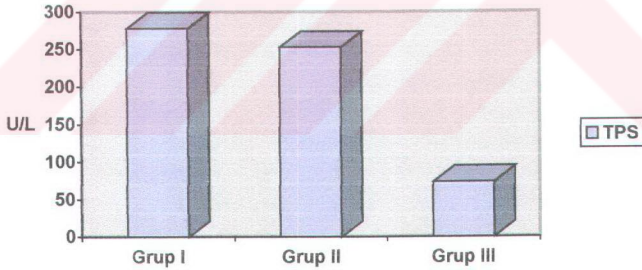
## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart hata olarak verildi. İstatistiksel analizler, Oneway - ANOVA testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada, akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan ve saptanmayan gruplar ile sağlıklı kontrol grubu arasında ve KHAK ile KHDAK'li hastalar ile kontrol grubu arasında serum TPS, CEA ve Sialik asit seviyeleri karşılaştırılmıştır.

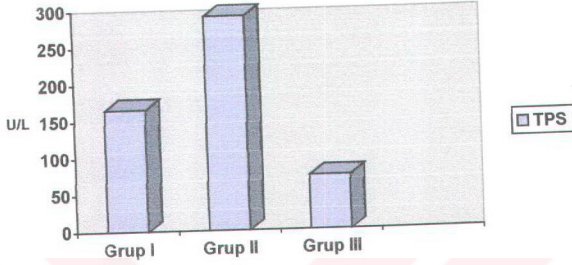
Akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta serum TPS seviyeleri  $278 \pm 111$  U/L, metastaz saptanmayan grupta  $253 \pm 78$  U/L ve kontrol grubunda  $74 \pm 12$  U/L olarak ölçüldü. TPS seviyelerinde, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiki açıdan bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Metastaz saptanan grupta ve saptanmayan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Grafik 1). 12 numaralı H.Y. isimli hastanın diğer hastalara göre TPS ve CEA seviyelerinin daha yüksek olması nedeniyle bu hastanın serum TPS ve CEA seviyeleri istatistiğe katılmamıştır. Bu yüzden metastaz saptanmayan hasta grubundaki TPS ve CEA seviyelerinin istatistiği 19 hasta ile yapılmıştır.



**Grafik 1.** Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS seviyeleri.

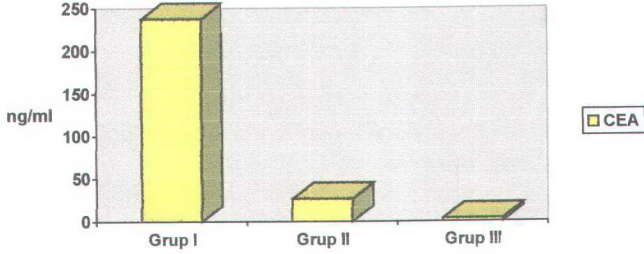
KHAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri  $166 \pm 48$  U/L, KHDAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri  $292 \pm 81$  U/L olarak belirlendi. KHAK'li

hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), KHK'li hasta grubunun serum TPS seviyeleri kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,01$ ) (Grafik 2).



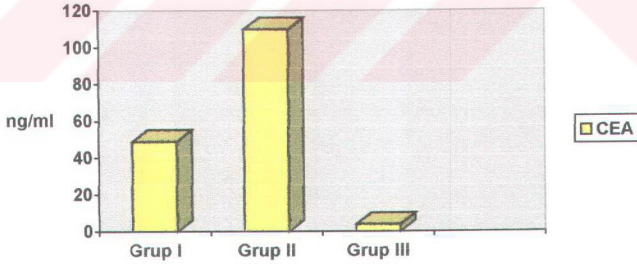
**Grafik 2.** KHK'li hasta grubu (Grup I), KHK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS seviyeleri.

Akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta serum CEA seviyeleri  $238\pm182$  ng/ml, metastaz saptanmayan grupta  $20\pm16$ ng/ml ve kontrol grubunda  $4\pm1$  ng/ml olarak ölçüldü. Buna göre CEA seviyeleri, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Metastaz saptanan grupta kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). Metastaz saptanmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Grafik 3).



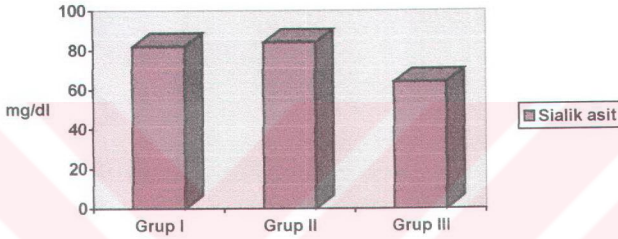
**Grafik 3.** Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum CEA seviyeleri.

KHAK'li hasta grubunda serum CEA seviyeleri  $49 \pm 44$  ng/ml ve KHDAK'li hasta grubunda serum CEA seviyeleri  $110 \pm 84$  ng/ml, sağlıklı kontrol grubu bireylerinde serum CEA seviyeleri  $4 \pm 1$  ng/ml olarak belirlendi. KHAK'li hasta grubunda ve KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Grafik4).



**Grafik 4.** KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum CEA seviyeleri.

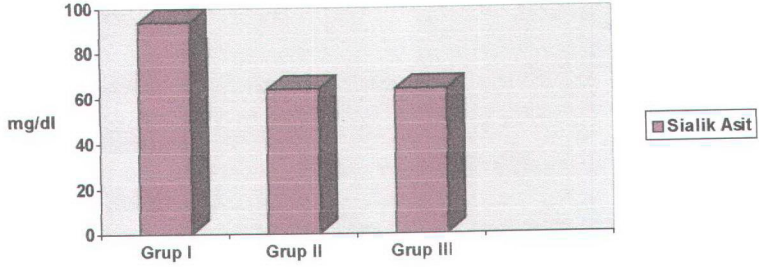
Akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta serum sialik asit seviyeleri  $82\pm 3$  mg/dl, metastaz saptanmayan grupta  $84\pm 4$  mg/dl ve kontrol grubunda  $64\pm 3$  mg/dl olarak ölçüldü. Buna göre sialik asit seviyelerinde, metastaz saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0,01$ ), saptanmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiksel bir fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ )(Grafik5).



**Grafik 5.** Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum sialik asit seviyeleri.

KHAK'li hasta grubunda serum sialik asit seviyeleri  $94\pm 4$  mg/dl, KHDAK'li hasta grubunda serum sialik asit seviyeleri  $80\pm 3$  mg/dl ve kontrol grubunda  $64\pm 3$  mg/dl olarak ölçüldü. Buna göre KHAK'inde KHDAK'li hasta grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KHAK'li hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ) (Grafik 6).





**Grafik 6.** KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) Serum sialik asit seviyeleri.

Metastaz saptanan, saptanmayan ve kontrol grubundaki serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri Tablo 1'de verildi.

**Tablo1.** Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri.

	TPS U/L	CEA ng/ml	Sialik asit mg/dl
Grup I n=10	278±111 <sup>a</sup>	238±182 <sup>b,d</sup>	82±3 <sup>b</sup>
Grup II n=19	253±78 <sup>a</sup>	20±16	84±4 <sup>c</sup>
Grup III n=27	74±12	4±1	64±3

a: kontrol grubuna göre fark  $p < 0,05$

b: kontrol grubuna göre fark  $p < 0,01$

c: kontrol grubuna göre fark  $p < 0,001$

d: metastaz gözlenmeyen gruba göre fark  $p < 0,05$

KHAK'li hastalarda, KHDAK'li hastalarda ve kontrol grubundaki serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri Tablo 2'de verildi.

**Tablo 2.** KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri.

	TPS U/L	CEA ng/ml	Sialik asit mg/dl
Grup I n=7	166±48	49±44	94±4 <sup>b,c</sup>
Grup II n=23	292±81 <sup>a</sup>	110±84	80±3 <sup>a</sup>
Grup III n=27	74±12	4±1	64±3

a: kontrol grubuna göre fark  $p < 0,01$

b: kontrol grubuna göre fark  $p < 0,001$

c: küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubuna göre fark  $p < 0,05$



## 5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, akciğer kanserinde serum TPS, CEA ve sialik asit seviyelerinin, metastaz ve tümör aktivitesinin belirlenmesindeki rolü araştırıldı. Akciğer kanserleri her iki cins arasında da ölümlerin en sık meydana gelen nedenidir. Bunu bayanlarda meme kanseri, erkeklerde prostat kanseri izlemektedir (36). Serumda dolaşan antijenik tümör belirteçleri olarak akciğer kanserine özgül bir belirleyici tam anlamıyla mevcut değildir. Mevcut kullanılanlar diğer organ kanserlerinde kullanılan tümör belirteçleridir (18).

Son yıllarda, tümörde hızlı hücre çoğalmasını yansıtan, proliferasyon belirteçleri ortaya çıkarılmıştır. Bu belirteçlerin, aktif olarak bölünen hücreler tarafından salındığı düşünülmektedir. Proliferasyon belirteçlerinin kütleyle ilişkili markerlardan farkı, kanserin en temel kaynağı olan kontrolsüz hücre büyümesini göstermesidir (9). TPS, hücrede mitoz bölünme sırasında eksprese edildiğinden, tümörün proliferasyonu ile ilişkilidir ve bu yüzden akciğer kanserinin izlenmesi için uygun olduğu bildirilmiştir (24).

Çalışmamızda, serum TPS seviyeleri, akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta belirgin olarak yüksek bulundu. Tümör aktivitesinin göstergesi olarak bilinen TPS, metastaz saptanan akciğer kanserli hastalarda, metastaz saptanmayan gruptan daha yüksek olarak belirlense de bu yükseklik gruplar arasında istatistiksel bir fark taşımamaktadır ( $p>0,05$ ). Bunun nedeninin; yüksek seviyelere saptanmış değerlerin bulunması ve çalışmaya alınan hasta sayısının az oluşu olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda KHAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri, KHDAK'li hasta grubundan daha düşük olarak belirlendi. KHAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), KHDAK'li hasta grubunun serum TPS seviyeleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde anlamlıydı ( $p<0,01$ ). KHAK'li hasta grubunda 7 hasta bulunmasının bu grupta istatistiksel bir fark gözlenememesinin nedeni olabileceği düşünüldü.

Giovanella ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, TPS'nin KHAK'nde prognostik bir belirteç olarak kullanıldığını ve teşhis sırasındaki TPS değerlendirmelerinin hastaların sonuçlarına kuvvetli bir şekilde bağlı olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada TPS'nin hem KHAK hem de KHDAK'nde prognostik değerlendirmeler için güçlü bir parametre olarak göz önünde tutulabilecek bir belirteç olduğu bildirilmiştir (21).

Giovanella ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KHDAK'li hastalarda da stage IV'deki hastaların TPS seviyelerinin IIIA ve IIIB ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunduğu, bu yüksekliğin diğer stajelerle karşılaştırıldığında gözlenmediği bildirilmiştir (21).

Üner A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da TPS'nin KHAK'li hastaların değerlendirilmesinde CEA ve NSE ile birlikte, KHDAK'nde ise CEA ile birlikte değerlendirildiğinde klinik olarak önemli olduğu bildirilmiştir (57).

Vincenzo ve arkadaşlarının çalışmalarında, TPS'nin KHAK'li ve KHDAK'li hastaların teşhisinde değerli olduğu gösterilmiştir (59).

Serum CEA yaygın olarak çalışılan tümör markerları arasındadır (43). CEA'nın akciğer kanserinde kullanımıyla ilgili karşılaşılan sorunlardan biri, bu belirtecin akciğer kanseri için risk taşıyan kişilerde de (sigara içenler, bazı enfeksiyonlar v.b.) yüksek olabilmesidir. KHAK'nde hastalığın ileri evrelerinde CEA düzeylerinin erken evrelere göre çok daha yüksek olduğu, CEA düzeyleri 50ng/ml'nin üzerinde olan kişilerin hastalığın seyrinin belirgin olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu belirgin yüksekliklerin tümör kütleindeki artış nedeniyle olduğu ve bağımsız bir prognostik bilgi vermediği de düşünülmektedir (18).

Yaygın hastalıklı akciğer kanserli hastalarda serum CEA seviyelerinin sınırlı hastalığı olanlardan daha yüksek olduğu ve bu yüzden serum CEA seviyelerinin tümör kütlesi ile korele olduğu bildirilmiştir (43). Ancak, CEA, sınırlı hastalıkta da artış gösterdiğinden stage testlerinde kullanılmamaktadır (33).

Çalışmamızda CEA seviyelerinde, metastaz saptanan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde artış gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Metastaz saptanan grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde anlamlı artış gözlemlendi ( $p < 0,01$ ). Metastaz saptanmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Alataş F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise malign akciğer hastalıklarında da serum CEA seviyelerinin yükseldiği ve sentezinin malign hücreler tarafından artırıldığı bildirilmiştir (3).

Serum CEA seviyeleri, çalışmamızda, KHDAK'nde KHAK'ne göre daha artmış olarak belirlense de bu artış istatistiksel bir anlam taşımamaktadır ( $p > 0,05$ ). KHAK'li hasta grubunda ve KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlemlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda az sayıda hasta bulunması, bu hastaların aşırı yüksek veya düşük serum CEA seviyelerine sahip olması nedeniyle, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla uyum sağlanamamıştır. CEA seviyelerinin çeşitli hastalıklarda ve sigara kullanılması gibi durumlarda da artış göstermesi bu uyumsuzluğun nedeni olabilir.

Patel P.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CEA seviyelerinin KHAK'nde arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada CEA'nın TSA ve LSA ile birlikte kullanıldığında akciğer kanserli hastaların terapotik olarak izlenmesinde yararlı olduğu, ek olarak TSA ve LSA'nın CEA'dan daha duyarlı belirteçler olduğu bildirilmiştir. Bu belirteçlerin birlikte kullanılmasının akciğer kanserli hastalar için yararlı bir tümör belirteci sistemi oluşturacağı düşünülmektedir (43).

N-asetil nöraminik asit veya sialik asit yoğun olarak araştırılan oldukça yeni bir markerdir. Serumda sialik asidin ölçümü kanserli hastaların teşhisinde ve kontrol edilmesinde yardımcı rol üstlenmektedir (11). Membran glikoproteinlerine ve glikolipidlere bağlı sialik asidin ya hücre lizisi veya membran yüzeyinden sialik asidin salınması sonucu sirkülasyona girdiği

düşünülmektedir. Sialik asit kanserle ilgili çeşitli özellikler açısından önem taşıyan glikoprotein ve glikolipidlerin en yaygın terminal sakkaritidir ve metastatik yayılım, kontak fenomen, tümör antijenitesi, transport prosesi ve viral reseptörler gibi pek çok fenomende rol oynar (41).

Çalışmamızda serum sialik asit seviyeleri, akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta metastaz saptanmayan gruba göre daha düşüktü, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiki bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Bunun nedeni ise çalışmada sınırlı sayıda hasta olması ve serum sialik asit konsantrasyonlarının da CEA gibi, sigara kullanılması, değişik hastalıkların etkisiyle de yükselmesi olabilir. Sialik asit seviyelerinde, metastaz saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0,01$ ), metastaz saptanmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Bu nedenle tümör hücre yüzeyindeki sialik asit miktarının arttığı ve bu hücreler tarafından kan konsantrasyonlarının yükseldiği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda malign hücre yüzeyinde yer alan sialik asidin miktarı metastaz yeteneği ile direkt korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (37,56).

Sialik asit düzeyleri, hastalığın evresi, tümör büyüklüğü, metastaz derecesi ve hastalığın nüksü hakkında bilgi verir. Bununla birlikte kan sialik asit konsantrasyonunun yüksekliği, tek bir kanser tipine spesifik değildir, lenfoma, malign melanoma, akciğer, prostat, mesane, kolon, mide, meme ve jinekolojik sistem gibi birçok değişik kanserde arttığı gösterilmiştir (1).

Patel P.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TSA ve LSA'yı içeren belirli biyokimyasal belirteçlerin, ilerlemiş akciğer kanserinin saptanmasında olduğu gibi akciğer kanserinin teşhisi içinde yararlı olduğu bildirilmiştir (44).

KHAK'li hasta grubunda serum sialik asit seviyeleri, KHDAK'li hasta grubundan daha yüksek olarak belirlendi ve KHAK'nde KHDAK'li hasta grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna

göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KHAK'li hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi( $p<0,001$ ). KHAK'nin daha hızlı bir şekilde ilerlediği ve KHDAK'ne göre daha ağır geçişine paralel olarak bu grupta daha yüksek seviyelerin belirdiği düşünülebilir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında serum TPS seviyelerinin akciğer kanserli hastalarda metastazın belirlenmesinde ve KHAK ve KHDAK'nin ayrılmasında etkili olmadığı, fakat aynı zamanda KHDAK'nin belirlenmesinde ise önemli bir role sahip olduğu saptandı. Serum CEA seviyelerinin, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli grubun ayrımında etkili olabileceği, ancak KHAK ve KHDAK'nin ayrımında etkili olmadığı belirlendi. Sialik asit seviyelerinin ise, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli hastaların ayrımında etkisiz olduğu, ancak, metastazın belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğu saptandı. Ayrıca, KHAK ve KHDAK'nin belirlenmesinde ve ayrımında etkili olabileceği saptandı.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada akciğer kanserinde TPS, CEA ve sialik asit seviyelerinin metastaz ve tümör aktivitesinin belirlenmesindeki rolünü araştırdık. Bu amaçla 57 olgunun serum TPS, CEA ve sialik asit seviyelerini ölçtük ve şu sonuçları elde ettik:

1. Tümör aktivitesinin göstergesi olarak bilinen TPS, metastaz saptanan akciğer kanserli hastalarda, metastaz saptanmayan gruptan daha yüksek olarak belirlense de bu yükseklik gruplar arasında istatistiksel bir fark taşımamaktadır ( $p>0,05$ ).

2. CEA seviyelerinde, metastaz saptanan grupta diğer gruba göre anlamlı düzeyde artış gözlenirken ( $p<0,05$ ) kontrol grubuna göre ise önemli düzeyde anlamlı artış gözlenmedi ( $p<0,01$ ). Metastaz saptanmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

3. Serum sialik asit seviyeleri, akciğer kanserli hastalarda metastaz saptanan grupta metastaz saptanmayan gruba göre daha düşüktü, metastaz saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiki bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Sialik asit seviyelerinde, metastaz saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde anlamlı bir artış gözlenirken ( $p<0,01$ ), saptanmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlenmedi ( $p<0,001$ ).

4. KHAK'li hasta grubunda serum TPS seviyeleri, KHDAK'li hasta grubundan daha düşük olarak belirlendi. KHAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiki bir fark gözlenmezken ( $p>0,05$ ), KHDAK'li hasta grubunun serum TPS seviyeleri kontrol grubuna göre önemli düzeyde anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

5. Serum CEA seviyeleri, çalışmamızda, KHDAK'nde KHAK'ne göre daha artmış olarak belirlense de bu artış istatistiki bir anlam taşımamaktadır

( $p>0,05$ ). KHAK'li hasta grubunda ve KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

6. KHAK'li hasta grubunda serum sialik asit seviyeleri, KHDAK'li hasta grubundan daha yüksek olarak belirlendi ve KHAK'nde KHDAK'li hasta grubuna göre anlamlı artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). KHDAK'li hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,01$ ). KHAK'li hastalarda kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak bu tez çalışmasında serum TPS seviyelerinin akciğer kanserli hastalarda metastazın belirlenmesinde ve KHAK ve KHDAK'nin ayrılmasında etkili olmadığı, fakat aynı zamanda KHDAK'nin belirlenmesinde ise önemli bir role sahip olduğu saptandı. Serum CEA seviyelerinin, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli grubun ayrımında etkili olabileceği, ancak KHAK ve KHDAK'nin ayrımında etkili olmadığı belirlendi. Sialik asit seviyelerinin ise, metastaz olan ve olmayan akciğer kanserli hastaların ayrımında etkisiz olduğu, ancak, metastazın belirlenmesinde önemli bir role sahip olduğu saptandı. Ayrıca, KHAK ve KHDAK'nin belirlenmesinde ve ayrımında etkili olabileceği saptandı.

TPS, CEA ve sialik asit akciğer kanserinde metastaz ve tümör aktivitesinin belirlenmesinde birlikte kullanıldıklarında yararlı bir tümör belirteci sistemi oluşturabileceği düşünülebilir. Bu açıdan, hasta ve kontrol grubu sayısı artırılarak yapılan geniş çalışmalarla daha kesin veriler elde edilebileceği sonucuna varıldı.



## VERİ TABLOSU

	ADI	YAŞ	EVRE	H.TİP	TPS	CEA	S.A.
1	Ö. Ç.	50	IB	KHDAK	75,1	2,6	70,29
2	Z. A.	66	IB	KHDAK	345	1,2	95,32
3	M. Y.	68	IIB	KHDAK	421	4,3	51,5
4	R. U.	55	IIB	KHDAK	221	4,8	64,08
5	İ. İ.	64	IIB	KHDAK	31,2	2,3	73,3
6	B. B.	62	IIB	KHDAK	172	5	54,1
7	Ş. Ç.	57	IIB	KHDAK	134	3,8	74,17
8	Y. T.	64	IIIA	KHDAK	423	0,82	74,17
9	İ. K.	56	IIIA	KHDAK	50,5	11,3	96,21
10	H. D.	67	IIIA	KHDAK	111	1,4	75,49
11	Y. M.	55	IIIA	KHDAK	18,7	2,5	125,55
12	H. Y.	50	IIIB	KHDAK	1897	2350	80,32
13	H. Ş.	67	IIIB	KHDAK	392	5,7	86,05
14	N. P.	58	IIIB	KHDAK	263	2,7	114,85
15	B. C.	64	IIIB	KHDAK	165	2,6	95,76
16	A. G.	51	IIIB	KHDAK	1548	6	82,08
17	A. Y.	65	IIIB	KHDAK	25,3	0,87	67,17
18	Z. K.	64	IV	KHDAK	153	10,8	91,78
19	İ. Y.	74	IV	KHDAK	121	2,6	75,93
20	H. M.	69	IV	KHDAK	259	11,2	89,58
21	M. Ö.	55	IV	KHDAK	1242	200	81,2
22	S. Ö.	74	IV	KHDAK	42,6	304	64,55
23	H. H. K.	44	IV	KHDAK	214	1850	68,48
24	B. U.	57	IIIB	KHAK	59	1,9	94,44
25	A. Ö.	40	IIIB	KHAK	71,6	22,1	119,3
26	Ş. G.	57	IIIB	KHAK	287	313	99,4
27	İ. A.	67	IV	KHAK	255	1,7	88,25
28	M. G.	40	IV	KHAK	109	1,4	76,81
29	R. D.	52	IV	KHAK	32	2,5	94,88
30	Y. K.	56	IV	KHAK	353	1,8	90,9



## KONTROL GRUBU

	ADI	YAŞ	TPS	CEA	S.A
1.	İ. C.	60	81	2	61,93
2.	Ç. Ç.	31	68,6	2,9	49,33
3.	M. T.	39	62,8	2	64,98
4.	M. O.	50	17,9	2,9	125
5.	S. İ.	64	96,9	12,2	70,67
6.	H. G.	63	87,8	6,4	68,48
7.	R. Y.	45	54,7	3,9	58,44
8.	İ. O.	43	210	3,5	52,36
9.	Ş. E.	30	105	0,75	55,2
10.	S. U.	39	158	3,9	51,06
11.	M. K.	45	46,6	7,7	61,49
12.	S. B.	44	129	6,4	52,8
13.	H. A.	50	92,7	2,3	110
14.	R. S.	37	47,3	2,2	41,14
15.	H. H. C.	46	304	1,4	49,76
16.	F. K.	52	83,3	51,3	53,66
17.	H. V. K.	73	15	0,42	71,88
18.	M. D.	80	24,6	1,1	56,7
19.	C. Ç.	76	89,1	2,6	69,42
20.	M. G.	65	15,1	2,4	55,4
21.	Ş. A.	65	16	2,6	72,42
22.	A. K.	86	49,3	1,3	66,73
23.	D.Y.	72	16,4	3,4	71,54
24.	Y. K.	70	35,2	0,33	55,84
25.	İ. K.	76	46,7	1,8	58,88
26.	H. İ. A.	77	29,6	3,3	58,88
27.	H. Ç.	80	32,1	0,42	67,17

## SİMGE VE KISALTMALAR

**TPS:** Doku Polipeptid Spesifik Antijen

**CEA:** Karsinoembriyonik Antijen

**TSA:** Total Sialik Asit

**LSA:** Lipide Bağlı Sialik Asit

**PSA:** Proteine Bağlı Sialik Asit

**KHAK (SCLC):** Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

**KHDAK (NSCLC):** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**RIA:** Radioimmunassay

**ELISA:** Enzim Bağlı İmmunosorbent Assay

**TPA:** Doku Polipeptid Antijen

**SK18:** Sitokeratin 18

**NANA:** N-asetil Nöraminik Asit

**ATP:** Adenozin trifosfat

**ADP:** Adenozin difosfat

**HCl:** Hidroklorik Asit

**CuSO<sub>4</sub>:** Bakır sülfat

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> Sialik asidin yapısı .....	21
<b>Şekil 2:</b> Sialik asidin biyosentezi .....	22

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS seviyeleri .....	32
<b>Grafik 2:</b> KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS seviyeleri .....	33
<b>Grafik 3:</b> Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum CEA seviyeleri .....	34
<b>Grafik 4.</b> KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum CEA seviyeleri .....	34
<b>Grafik 5.</b> Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum sialik asit seviyeleri .....	35
<b>Grafik 6.</b> KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum sialik asit seviyeleri .....	36

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Metastaz saptanan akciğer kanserli hasta grubu (Grup I), metastaz saptanmayan akciğer kanserli hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri ..... 36

**Tablo 2:** KHAK'li hasta grubu (Grup I), KHDAK'li hasta grubu (Grup II) ve kontrol grubunda (Grup III) serum TPS, CEA ve sialik asit seviyeleri ..... 37



## Kaynaklar

1. Akın, C., Kaya, G., Tümör İmmünolojisi I. Temel Prensipler, Türk Onkoloji Dergisi, 2(1), 301-8, 1987.
2. Akkoçlu, A., Öztürk, C., Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım, Toraks Kitapları, Sayı 1, 44-53, Eylül 1999.
3. Alataş, F., Alataş, Ö., Metintaş, M., Çolak, Ö., Harmancı, E., Demir, S., Diagnostic Value Of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA Assay In Pleural Effusions, Lung Cancer, 31: 1, 9-16, 2001.
4. Antonio, E. A., Cardner, B., The Practice of Cancer Surgery, Appleton Century Crofts, 325-330 NewYork, 1982.
5. Aydılek, R., Kurter, E., Akciğer Kanseri, 3-54 İstanbul, 1995.
6. Benchimol, S., Fuks, A., Jothy, S., CEA, A Human Tumor Marker, Function as an Intercellular Adhesion Molecule, Cell 57: 327-334, 1989.
7. Bergman, B., Brezicka, F.T., Engström, C.P., Larsson, S., Clinical Usefulness of Serum Assays of Neuron-Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen and CA-50 Antigen in the Diagnosis of Lung Cancer, Eur. J. Of Cancer 29A, 2: 198-202, 1993.
8. Bidart, J.M., Thuillier, F., Augereau, C., Chalas, J., Daver, A., Jacob, N., Labrousse, F., Voitot, H., Kinetics of Serum Tumor Marker Concentrations and Usefulness in Clinical Monitoring, Clin. Chem. 45, 10: 1695-1707, 1999.
9. Björklund, B., Tumor Markers TPA, TPA-S and Cytokeratins, Tumor Diagn. U. Ther. 13: 78-80, 1992.
10. Boher, J.M., Pujol, J.L., Grenier, J., Daures, J.P., Markov Model and Markers of Small Cell Lung Cancer: Assessing the Influence of Reversible

Serum NSE, CYFRA 21-1, and TPS Levels on Prognosis, Brit. J. of Cancer 79(9/10): 1419-1427, 1999.

11. Bruce, E.J., David, H.J., Lung Cancer,72-80 Wiley- Liss, Inc. America, 1995.

12. Burtis, C.A., Eshwood, E.R., Teetz Textbook of Clinical Chemistry 3rd Edition,734-35 USA. 1999.

13. Champe, P.S., Harvey, R.E., Lipincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1997.

14. Crook, M., The Determination of Plasma or Serum Sialic Acid, Clin. Biochem. 26: 31-38, 1993.

15. Erdinç, P., Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Prognozu ve Tedavideki Etkinliği Gösteren Markerlar. Uzm. Tez. OGÜ. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD. Eskişehir, 1994.

16. Dinçtürk, C., Metastatik Onkoloji,82-142, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara 1988.

17. Einarson, R., Comment Letter: TPS in Lung Cancer, Pandora: 1, 25-29, 1998.

18. Emerk, K., Spektrum Derlemeler Tümör Belirteçleri19-23 Açılım Yayıncılık, İzmir, 1997.

19. Erbil, K.M., Jones, J.D., Klee, G.G., Use and Limitations of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentration as Markers for Colorectal Cancer, Cancer, 55: 404-409, 1985.

20. Ferrigno, D., Buccheri, G., Biggi, A., Serum Tumour Markers in Lung Cancer: History, Biology and Clinical Applications, Eur. Respir. J. 7, 186-197, 1994.

**21.** Giovanella, L., Ceriani, L., Erba, P., Bandera, M., Prognostic Significance of Tissue Polypeptide-Specific Antigen (TPS) in Patients With Small Cell and Non-Small Cell Lung Cancer, *Pandora*, 34-38, 1998.

**22.** Gronowitz, J.S., Bergström, R., Nou, E., Pahlman, S., Clinical and Serologic Markers of Stage and Prognosis in Small Cell Lung Cancer, *Cancer*, 66: 722-732, 1990.

**23.** Hansen, M., Tumor Markers in Lung Cancer, *Scand J. Clin. Lab. Inv. (Suppl)* 206: 93-101, 1991.

**24.** Ho, Y.J., Hsieh, J.F., Tasi, S.C., TPS and SCC Antigen for Early Prediction of Recurrence in Lung Squamous Cell Carcinoma, *Lung* 178: 75-80, 2000.

**25.** Ian, D.K., *Biochemistry 2nd Edition*, 287-88, John-Wiley&Sons, Inc. 1988.

**26.** Icard, P., Regnard, J.F., Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels as a Prognostic Indicator in Resected Primary Lung Cancer, *Ann. Thorac. Surg.* 58: 811-814, 1994.

**27.** Jiang, W.G., Puntis, M.C.A., Hallett, M.B., Molecular and Cellular Basis of Cancer Invasion and Metastasis: Implications for Treatment, *Brit. J. of Surg.* 81: 1576-1590, 1994.

**28.** Kakari, S., Stringou, E., Toumbis, M., Ferderigos, A.S., Five Tumor Markers in Lung Cancer: Significance of Total and «Lipid»-Bound Sialic Acid, *Anticancer Res.* 11: 2107-10, 1991.

**29.** Karaoğlu, D., Kizir, A., Yasasever, V., Dalay, N., Akciğer Kanserinde CYFRA21-1, DNA ve TPS Düzeylerinin Araştırılması, *Türk Onk. Der.* 11:1, 54-56, 1996.

**30.** Katopodis, N., Hirshaut, Y., Geller, L.N., Stock, C.C., Lipid-Associated Sialic Acid Test for the Detection of Human Cancer. *Can. Res.* 42: 5270-5275, 1982.

**31.** Kennedy, R.O., Berns, G., Moran, E., A Critical Analysis of the Use of Sialic Acid Determination in the Diagnosis in Malignancy, *Can. Lett.* 58, 91-100, 1991.

**32.** Koca, Ş., Böbrek Yetmezliğinde Diyaliz Öncesi ve Diyaliz Sonrası Sialik Asit Düzeylerinin İncelenmesi, Y. Lisans Tezi Biyokimya ABD., Eskişehir, 1997.

**33.** Krischke, W., Niederle, N., Schütte, J., Pfeiffer, R., Hirche, H., Is There Any Clinical Relevance of Serial Determinations of Serum Carcinoembryonic Antigen in Small Cell Lung Cancer Patients ? *Cancer*, 62: 1348-1354, 1988.

**34.** Krolikowski, F.J., Reuter, K., Waalkes, T.P., Sieber, S.M., Adamson, R.H., Serum Sialic Acid Levels in Lung Cancer Patients, *Pharmacology*, 14: 47-51, 1976.

**35.** Laberge, F., Herbert, A.F., Umsawasdi, T., Carr, D.T., Use of Carcinoembryonic Antigen in Small Cell Lung Cancer, *Cancer*, 59: 2047-2052, 1987.

**36.** Lawrence, A., *Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations 4th Edition*, 522-26 Lippincott Williams&Wilkins 2000.

**37.** Ledinko, N., Fazely, F., Reversibility of Retinoid Effect on Sialyltransferase Activity, Sialic Acid Content and Invasive Ability of Human Lung Carcinoma Cells, *Anticancer Res.* 9: 1669-1672, 1989.

**38.** Liu, N.S., Spitz, M.R., Kemp, B.L., Adenocarcinoma of The Lung in Young Patients, *Cancer*, 88(8): 1837-1841, 2000.



- 39.** Maritta, P., Hannu, A., Seppo, T.N., Olsson, U., Rydberg, U., Sillanaukee, P., Serum Sialic Acid in a Random Sample of the General Population, *Clin. Chem.* 45: 1842-1849, 1999.
- 40.** Max, E.R., James, A.H., *Basic Biochem.* 4th Edition 101-102, Macmillan Publishing Co., Inc. 19980.
- 41.** Narayanan, S., Sialic Acid as a Tumor Marker, *Ann. Clin Lab. Sci.* 24:4, 376-384, 1994.
- 42.** Pannal, P., Kotasod, D., *Cancer&Clinical Biochemistry*, London, 124-27, 1997.
- 43.** Patel P.S., Raval, G.N., Rawcl, R.R., Assessing Benefits of Combining Biochemical and Immunological Markers in Patients With Lung Carcinoma, *Cancer Lett.* 82:2, 129-133, 1994.
- 44.** Patel, P.S., Baxi, B.R., Balar, D.B., Significance of Serum Sialoglycoproteins in Patients With Lung Cancer, *Neoplasma*, 36: 53-59, 1989.
- 45.** Petru, E., Sevin, B.U., Averette, H.E., Koechli, O.R., Perras, J.P., Hilsenbeck, S., Comparison of Three Tumor Markers-CA125, Lipid-Associated Sialic Acid (LSA), and NB/70K- in Monitoring Ovarian Cancer, *Gynecol. Oncol.* 38, 181-186, 1990.
- 46.** Pina, T.C., Zapata, T.I., Lopez, J.B., Perez, J.L., Paricio, P.P., Hernandez, P.M., Tumor Markers in Lung Cancer: Does the Method of Obtaining the Cut-off Point and Reference Population Influence Diagnostic Yield? *Clin. Biochem.* 32: 467-472, 1999.
- 47.** Pujol, J.L., Grenier, J., Parrat, E., Lehmann, M., Lafontaine, T., Quantin, X., Michel, F-B., Cytokeratins as Serum Markers in Lung Cancer: a Comparison of CYFRA21-1 and TPS, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 725-33, 1996.

**48.** Pujol, J.L., Cooper, E.H., Grenier, J., Purves, D.A., Lehman, M., Ray, P., Clinical Evaluation of Serum Tissue Polypeptide-Specific Antigen (TPS) in Non-Small Cell Lung Cancer, *Eur. J. Cancer*, 30A:12, 1768-1774, 1994.

**49.** Robert, K.M., Daryl, K.G., Harper's Biochemistry, 25. Edition, 807-28 USA 2000.

**50.** Rylander, L., Ziegler, E., Bergman, T., Molecular Characterization of a Tissue Polypeptide-Specific Antigen Epitope and its Relationship to Human Cytokeratin 18, *Eur. J. Biochem.* 241: 309-14, 1996.

**51.** Susan, E.B., Clinical Applications of Serum Tumor Markers, *Ann. of Int. Med.* 115: 623-638, 1991.

**52.** Şimşek, B., Gürman, I., Ertem, U., Çocukluk Çağı Malign Hastalıklarında Serum Lipid-Bağlı Sialik Asit Değerleri, *Biyokimya Dergisi*, XVIII, 2: 43-57, 1993.

**53.** Şit, M., Tüberküloz ve Akciğer Kanserlerinde Adenozin Deaminaz (ADA) ve 5' Nükleotidaz (5'-NT) Enzim Aktiviteleri, Y.Lisans Tez. *Biyokimya ABD. Eskişehir*, 2000.

**54.** Taş, F., Aydın, A., Yasasever, V., Clinical Usefulness of Serum Assays of Carcinoembryonic Antigen and Beta 2-Microglobulin in the Diagnosis and Discrimination of Metastasis of Lung Cancer, *Turkish J. of Cancer*, 30:4, 148-154, 2000.

**55.** Teshima, S., Tamai, K., Hayashi, Y., Emi, S., New Enzymatic Determination of Sialic Acid in Serum, *Clin. Chem.* 34:11, 2291-2294, 1988.

**56.** Thomas, P., Cell Surface Sialic Acid as a Mediator of Metastatic Potential in Colorectal Cancer, *The Cancer J.* 9:1, 18-21, 1996.



**ADI SOYADI** :ESRA OKTAR  
**ADRES** :MAMURE M. H. POLATKAN C.  
ARIN APT. 36/4  
ESKİŞEHİR  
**TELEFON** :0 222 2332232

**KİŞİSEL BİLGİLER**

**DOĞUM YERİ VE TARİHİ** : ESKİŞEHİR 11.09.1978

**MİLLİYET** :T.C.

**MEDENİ HALİ** :BEKAR

**EĞİTİM**

**YÜKSEK LİSANS** :OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI 1999-

**ÜNİVERSİTE** :OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN EDEBİYET FAKÜLTESİ  
BİYOLOJİ BÖLÜMÜ 1994-1998

**LİSE** :YUNUSEMRE LİSESİ 1991-1994

**YABANCI DİL** :İNGİLİZCE

OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
MÜHÜRÜ