

BEYİN TÜMÖRLÜ OLGULARDA TÜMÖR BELİRLEYİCİSİ (MARKER) OLARAK BEYİN-OMURİLİK SIVISI SİYALİK ASİT/TOTAL PROTEİN ORANI *

Dr. Gültekin YÜCEY, Dr. Recai TUNCER, Saadet GÜMÜŞLÜ, Dr. Tanju UÇAR, Dr. Mustafa KARASOY

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya (GY, SG) ve Nöroşirürji (RT, TU, MK) Anabilim Dalları, Kepez, Antalya

Türk Nöroşirürji Dergisi 1 : 169-172, 1990

ÖZET : 43 beyin tümörlü hastada, serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) siyalik asit düzeyleri ölçüldü ve BOS siyalik asit / Total protein (SA/TP) oranları hesaplandı.

Grade I-II (n=12) ve III-IV (n=19) beyin tümörlü hastaların serum ve BOS'larından kontrollere göre artışlar saptandı, ancak grade I-II ve grade III-IV tümörlü olguların serum ve BOS siyalik asit düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmadı ($p < 0.05$). BOS SA/TP oranı grade I-II ve III-IV tümörlü olgularda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0.01$). Ayrıca grade III-IV tümörlü olgularda BOS SA/TP oranı grade I-II tümörlü olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Çalışmadaki bulgulardan BOS SA/TP oranının, beyin tümörlerinin gradelerinin saptanmasında, serum ve BOS siyalik asit düzeylerine kıyasla daha güvenilir bir tümör belirleyicisi (marker) olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Beyin-omurilik sıvısı, beyin tümörleri, siyalik asit.

SUMMARY : CEREBROSPINAL FLUID SIALIC ACID / TOTAL PROTEIN RATIO AS A TUMOR MARKER IN BRAIN TUMORS.

Serum and cerebrospinal fluid (CSF) sialic acid concentrations and sialic acid / total protein (SA/TP) ratios were analyzed in the patients with brain tumors and compared with control.

It was found in increased levels in the patients with grade I-II (n=12) and grade III-IV tumors (n=19), but serum and CSF levels of Sialic acid in grade I-II and grade III-IV tumor patients were not found significantly different. CSF SA/TP ratios increased in grade I-II and grade III-IV tumor patients and also SA/TP ratios were significantly higher in grade III-IV than the ration in grade I-II ($p < 0.01$). So, SA/TP ration in CSF exists a more reliable marker which reflects the grade of brain tumors when compared to serum and CSF sialic acid levels.

Key Words : Brain tumor, cerebrospinal fluid, sialic acid.

GİRİŞ

Glukoprotein ve glukolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgen olmayan ucunun en son komponenti olan sialik asit veya N-Asetil nörominik asit, memelilerde yaygın olarak bulunan bir bileşiktir (3). Neoplazmlarda, sıklıkla, tümörlü hücre yüzeyinde sialik asit konsantrasyonunda bir artış görülür ve tümöral hücrelerin bazılarında sialoglukoproteinler kana salınarak sialik asit konsantrasyonu yükselir (3). Son yıllarda kanserli hastaların serumunda sialik asit konsantrasyonunun arttığını bildiren pek çok yayın vardır (1,2,3,4,9,11). Sialik asitteki artışın kanserin basamakları ile ilgili olduğu da bildirilmiştir (2,6), ancak bu artışlar herhangi bir neoplazm türüne özel değildir.

Intrakranial tümörlerde serumda ve özellikle beyin omurilik sıvısında (BOS) sialik asit ile ilgili çalışma sayısının az olduğu dikkat çekmektedir.

Bu çalışma, beyin tümörlü hastalarda serum ve BOS sialik asit ölçümünün klinik açıdan değerini araştırmak amacıyla düzenlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Beyin tümörlü 43 hastanın serum ve beyin omurilik sıvısında sialik asit düzeyi ölçüldü. Ayrıca BOS'da total protein düzeyleri ölçüldü ve BOS sialik asit / total protein (SA/TP) oranı hesaplandı. Çalışmalara Şubat 1988'den Nisan 1990'a kadar devam edildi. Kan örnekleri cerrahi müdahaleden önce, BOS örnekleri de cerrahi girişim sırasında serebral sistem ve ventriküllerden alındı. Her hastanın tanısı histopatolojik olarak kesinlik kazandı.

Beyin tümörleri, benign tümörler (n=12), grade I-II tümörler (n=12) ve grade III-IV tümörler (n=19) olmak üzere 3 grupta incelendi.

Tümörlerin dağılımı, Tablo I'de gösterilmiştir.

43 sağlıklı kişinin serumu, serum sialik asit kontrol grubu ve 11 lomber intervertebral disk hernili kişinin beyin-omurilik sıvısı BOS kontrol grubunu oluşturdu.

NANA, tiyobarbitürk asit ve diğer kimyasal maddeler Sigma'dan sağlandı. BOS protein ölçümünde

Tablo 1 : Tümörlerin Dağılımı

Grade	Tümörün Türü	Olgu Sayısı
Grade IV	(Glioblastom, medulloblastom, metastaz)	10
Grade III	(Malign astrositom)	9
Grade I-II	(Astrositom, oligodendrogliom, ependimom)	12
Grade 0	(Meningiomi, koroid pleksus papillomu, üçüncü ventrikül kolloid kisti, epidermoid veya dermoid tümör, schwannoma)	12

Sigma total protein kit no : 5656 (Lowry yöntemi) kullanıldı.

Septrofotometrik ölçümlerde Beckman 26 UV-vissible spektrofotometre kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde "Student t test" kullanıldı.

Serum sialik asit ölçümü : 0.1 ml serum, en son konsantrasyon 0.1 N H₂SO₄ olacak şekilde 2 ml'ye sulandırıldı. 80°C su banyosunda 1 saat inkübasyondan sonra 0.2 ml örnek bir deney tüpüne aktarıldı ve Warren'in tiyobarbitürik asit yöntemi (12) uygulandı. Her deney serisinde 40, 60, 80 ve 100 mg/dl'e karşılık gelen "N-Acetyl neurominic acid" standartları kullanıldı.

BOS sialik asit ölçümü : 1.9 ml beyin omurilik sıvısı bir deney tüpüne alındı ve üzerine 0.1 ml 2 N H₂SO₄ konsantrasyonu 0.1 N idi. 80°C su banyosunda 1 saat inkübasyondan sonra 0.8 ml BOS, diğer bir deney tüpüne aktarıldı ve Horgan'ın modifiye spektrofotometrik yöntemi kullanıldı (6). Bu yöntemde kromofor ekstraksiyonu asidik n-butanol ile yapılmaktadır (6). 0.25, 0.50, 1, 2 ve 3 mg/dl'ye karşılık gelen NANA, standart olarak kullanıldı.

BOS protein düzeyi ölçümü, Lowry yöntemi temelinde dayanan Sigma total protein kit No : 5656 ile yapıldı.

BULGULAR

Beyin tümörlü hastaların serum sialik asit düzeyleri Tablo : 2'de özetlenmiştir. Kontrol grubunda (n=43) ortalama serum sialik asit düzeyleri 63.34+13.85 mg/dl, benign tümör grubunda (n=12) 61.8+9.2 mg/dl, grade I-II tümör grubunda (n=12) 71.41+12.54 mg/dl ve grade III-IV tümör grubunda (n=19), 74.57+14.47 mg/dl bulundu. Serum sialik asit düzeyleri bakımından benign tümör ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p<0.05).

Grade I-II ve grade III-IV tümör gruplarında, serum sialik asit düzeyleri, benign tümör grubundan önemli derecede yüksek bulunurken (p<0.05), grade I-II grubunda sialik asit düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0.05), grade I-II grubundaki serum sialik asit değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmadı (p=0.05). Ayrıca grade III-IV ve grade I-II tümör grupları arasında, serum sialik asit değerleri bakımından önemli bir fark saptanmadı (p<0.05). Serum ve BOS sialik asit düzeyleri bakımından çeşitli gruplar arasında saptanan istatistiksel analiz sonuçları Tablo : 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2 : Beyin tümörlü hastalarda ve kontrol grubunda serum sialik asit düzeyleri

	Olgu Sayısı	Serum Sialik Asit Düzeyleri (mg/dl)
Sağlıklı kişiler	43	63.34+13.85
Benign tümörler	12	61.80+ 9.2
Grade I-II tümörler	12	71.41+12.54
Grade III-IV tümörler	19	74.57+14.47

Tablo 3 : Sialik asit düzeylerinin istatistiksel analizi (Student's t test)

Karşılaştırma	Serum Sialik Asit Düzeyleri	BOS Sialik Asit Düzeyleri	BOS Sialik Asit/Total Protein Oranı
Kontrol grubu + Benign tümörler	p 0.05	p 0.05	p 0.5
Kontrol grubu + Grade I-II tümörler	p 0.05	p 0.01	p 0.01
Kontrol grubu + Grade III-IV Tümörler	p 0.05	p 0.01	p 0.01
Grade I-II tümörler + Benign tümörler	p 0.05	p 0.05	p 0.05
Grade II-III tümörler + Benign tümörler	p 0.05	p 0.01	p 0.01
Grade I-II-Grade III-IV	p 0.05	p 0.05	p 0.01

Beyin tümörlerinde ve kontrol grubunda BOS sialik asit düzeyleri ve BOS sialik asit/total protein oranları Tablo : 4'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki lomber intervertebral disk hernili II olgunun ortalama

ma BOS sialik asit düzeyleri $0.48+0.184$ mg/dl, benign tümörlü olgularda $0.745+0.38$ mg/dl, grade I-II tümörlü olgularda $1.730+0.733$ mg/dl ve grade III-IV grubunda ise $2.224+1.31$ mg/dl bulundu. Tablo II'de görüldüğü gibi, grade I-II ve grade III-IV tümörlü olgularda BOS sialik asit düzeyleri benign tümör ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). BOS sialik asit düzeyleri açısından, grade I-II ile grade III-IV tümör grupları arasında ve kontrol grubu ile benign tümör grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p<0.05$).

Tablo 4 : Beyin tümörlü olgularda ve kontrol grubunda BOS sialik asit düzeyleri ve sialik asit/total protein oranı

	Olgu Sayısı	Sialik Asit Düzeyleri (mg/dl)	Sialik Asit /Total Protein Oranı
			(ug sialik asid /mg protein)
Kontrol grubu (Lumbar, disk hernisi)	11	0.484+0.184	14.36+3.23
Benign tümörler	12	0.745+0.38	14.67+2.0
Grade I-II tümörler	12	1.730+0.733	31.89+13.49
Grade III-IV tümörler	19	2.224+1.31	55.98+20.88

BOS'da sialik asit / total protein oranı grade I-II ve III-IV gruplarında benign tümör ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Ayrıca SA/TP oranı grade III-IV tümör grubunda grade I-II tümör grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). BOS SA/TP oranı bakımından benign tümör ve kontrol grubu arasında önemli bir fark bulunmadı (Tablo : 3).

TARTIŞMA

Sialik asit düzeylerinin yalnız kanser tanısında değil, kanserin gradelerinin saptanmasında, prognozunda ve erken rekürrenslerin anlaşılmasında yararlı olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmamızda grade III-IV tümör grubunda, serum sialik asit düzeylerinin benign tümör ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Fakat grade I-II grubunda serum sialik asit düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Ayrıca, grade I-II ve grade III-IV gruplarının serum sialik asit düzeyleri anlamlı derecede farklı değildir. Bu bulgulardan, beyin tümörlerinde serum sialik asit düzeylerinin yükselebileceği, ancak bu yükselmelerin beyin tümörlerinin gradelerinin belirlenmesinde her zaman yararlı olmayabileceği düşünüldü. Ayrıca, düşük gradeli tümörlerde bazan normal se-

rum değerleri elde edilme olasılığının bulunduğu kanısına varıldı.

BOS sialik asit düzeyleri, grade I-II ve grade III-IV tümörlerde benign tümörlerden anlamlı derecede yüksek bulundu, fakat grade I-II ve grade III-IV tümörlülerde BOS sialik asit düzeyleri arasında önemli bir fark yoktu (Tablo : 3). Kakari ve ark. (7) ve Oktar ve ark. (8) da beyin tümörlü olgularda BOS sialik asit konsantrasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir.

BOS SA/TP oranları dikkate alındığında, bu oran grade I-II ve grade III-IV tümörlerde, benign tümör ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ve ek olarak BOS SA/TP oranı grade III-IV tümörlerde grade I-II tümör grubundan önemli derecede yüksekti. Bu bulgular BOS SA/TP oranının önemini vurgulamaktadır. Kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, BOS içine kanamalar, beyin omurilik sıvısının spinal subaraknoidal bloku, sıklıkla BOS protein konsantrasyonunun artışına neden olmaktadır (10-13) ve BOS'da total protein miktarı arttığında, proteine bağlı sialik asit konsantrasyonundaki artışlar beklenen bir sonuçtur. BOS'da SA/TP oranının kullanılışı, BOS proteinlerindeki artışlar nedeniyle elde edilecek sialik asit konsantrasyonundaki relatif artışların ortaya çıkmasını önleyerek beyin tümörlerinin tanısında ve gradelendirilmesinde daha yararlı olabilecektir.

Sonuç olarak beyin tümörlerinde, serumda ve BOS'da sialik asit düzeylerinin artabileceği, ancak bu artışların beyin tümörlerinin gradelendirilmesinde her zaman yararlı olmayabileceği, buna karşın BOS sialik asit / total protein oranının kullanılmasının beyin tümörlerinin gradelerinin saptanmasında daha güvenilir bir tümör belirleyicisi (marker) olabileceği düşünüldü.

Yazışma Adresi : Dr. Gültekin YÜCEL
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biokimya Anabilim Dalı,
Kepez, ANTALYA

KAYNAKLAR

1. Dnistrian AM, Schwartz MK, Katopoldis N, et al: Serum lipid bound sialic acid as a marker in breast cancer. *Cancer* 50 : 1815-1819, 1982
2. Dwivedi C, Dixit M, Kumar SS, et al : Plasma sialic acid alterations in neoplastic diseases. *Journal of Medicine* 18 : 323-327, 1987
3. Erbil KM, Jones JD, Klee GG: Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as marker for colorectal cancer. *Cancer* 55 : 4045-409, 1985
4. Gressner AM, Henn WKH: Zur klinischen wertigkeit der sialisnäure im serum bei benignen und malignen erkrankungen. *J Clin Chem Clin Biochem* 25 : 423-430, 1987
5. Harvey HA, Lipton A, White D, Davidson E : Glycoproteins and human cancer. II. correlation between circulating level and disease status. *Cancer* 47 : 324-327, 1981
6. Horgan IE : A modified spectrophotometric method for determination of nanogram quantities of sialic acid. *Clin Chem Acta* 116 : 409-415, 1981

7. Kakari S, Avgoustatos G, Ferderigos AS et al: Total and lipid-bound sialic acid in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors. *Anticancer Res* 4 : 313-316, 1984
8. Oktar N, Çakır Y, Övüm İ et al: Total and lipid-bound sialic acid in the serum and cerebrospinal fluid of patients with brain tumors. *Turkish Neurosurg* 1 : 76-81, 1989
9. Shamberger RJ: Serum sialic acid in normals and in cancer patients. *J Clin Chem Biochem* 22 : 647-651, 1984
10. Tourtenlatte WW and Shorr RJ: Cerebrospinal fluid, in Youmans JR (Ed): *Neurological Surgery*, WB Saunders Company, 1982, Vol I, pp. 423-486
11. Turner GA, Skiler AW, Buomah P, et al: Relation between raised concentrations of fucose, sialic acid and acute phase proteins in serum from patients with cancer. Choosing suitable serum glycoprotein markers. *J Clin Pathol* 38:588-592, 1985
12. Warren L: The thiobarbituric acid assay of sialic acid. *J Biol Chem* 321 : 1971-1975, 1959
13. Wood JH: Cerebrospinal fluid, in Wilkins RH, Rengachary SS (Eds): *Neurosurgery*, Mc Graw Hill Company, 1985, Vol I, pp. 161-174