

SERUM TRANSFERRİN'İN TÜMÖR MARKER'I OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine ÖZÇELİK, Dr. Bahar TÜRKMEN, Dr. Şebnem CİĞERGİ, Dr. Nezaket EREN

Şişli Etfal Hastanesi Biokimya ve Klinik Biokimya Laboratuvarı

ÖZET

60 metastatik ve nonmetastatik kanserli hastada serum transferrin (TRF) düzeyleri tayin edildi. Serum TRF düzeylerini kanserli hasta grubunda $2,22 \pm 0,61$ g/L, metastatik kanserli grupta $1,81 \pm 0,30$ g/L, nonmetastatik kanserli grupta $2,63 \pm 0,58$ g/L bulduk. Kontrol grubunda ise serum TRF düzeyi $3,00 \pm 0,57$ g/L idi. Kontrol grubu ve kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p:0,0001$). Ayrıca nonmetastatik ve metastatik kanserli hasta grubu arasında ($p:0,0000$) ve kontrol grubu ile metastatik kanserli grup arasında anlamlı fark vardı ($p:0,0000$). Ama kontrol grubu ve nonmetastatik kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p:0,2466$). Bu sonuçlara göre malign hastalıklarda metastaz varlığının gösterilmesinde serum TRF tayininin kolaylıkla uygulanabilir ve yararlı bir test olduğu görüldü.

SUMMARY

Serum Transferrine value as a Tumor marker.

We analyzed the serum levels of transferrin (TRF) in 60 patients with cancer having metastasis and without metastasis. We observed the mean value of the serum TRF as $2,22 \pm 0,62$ g/L in cancer patients and $1,81 \pm 0,30$ g/L in metastatic patients and $2,63 \pm 0,58$ g/L in non-metastatic patients. The mean value of the serum TRF was $3,00 \pm 0,57$ g/L in control group. We found a significant difference between the control group and patients have non-metastasis and also between control group and patients have metastasis ($p: 0,0001$ and $p: 0,0000$, respectively). But there was not a significant difference between control group and nonmetastatic group ($p: 0,2466$). According to our results, we can suggest that in terms of the determining metastasis in patients with cancer, the serum levels of the TRF is readily applicable and usefull test.

GİRİŞ

Günümüzün en önemli hastalıklarının başında kanserler gelmektedir ve 2000'li yıllarda ölen insanların ölüm nedenini gösteren en fazla etken olacaktır (4). Artan bu kanserli hasta sayısı da tümör tanısını erken ve güvenilir şekilde gösterecek yeni araştırmaları sağlamaktadır (1). Son yıllarda malignensi tanısında ve izlenmesinde akut faz reaktanlarının kullanılması yardımcı olmuştur (2).

Biz de çalışmamızda bu amaçla kanserli hastalarda serum transferrin düzeylerini tayin ettik.

Transferrin demir transportunda temel bir plazma proteinidir. Total demir bağlama kapasitesi ve serum TRF arasında güçlü bir korelasyon vardır ve TRF negatif akut faz reaktandır (5).

TRF molekül ağırlığı 77.000 dalton olan selluloz asetat ve agar elektroforezde B fraksiyonunda göçeden

bir glikoprotein. En az 20 varyantı bildirildi, bu varyantlar kongenital defekt attransferrinemi hariç klinik öneme sahip değildir. TRF reversibl olarak demir, bakır, çinko, ve kobalt, kalsiyumu bağlar, molekülün her ucu globuler sialoprotein parçasına sahip ve burada 1 mol TRF, 2 ferric iyon ve ilgili bir anyonu (bu da genelde bikarbonat) bağlar. Bağlanma fizyolojik pH'larda daha güçlü, düşük pH'lar da daha zayıftır (5).

TRF esas olarak karaciğerde sentezlenir, bir kısmı da RES ve testis, over gibi endokrin bezlerde sentezlenir. Plasma seviyeleri muhtemelen demir mevcudiyeti ile düzenlenir. Demir eksikliğinde plasma seviyesi artar, tedavi ile normale döner. Katabolizma yeri bilinmiyor, bir kısım TRF dökülen intestinal, vd. hücrelerle vücuttan kaybolur.

TRF apoproteini hemoglobin katabolizmasından gelen ve intestinal sistemde absorbe edilen demiri bağlar. TRF-demir [(TRF-Fe (III))] kompleksi

plazmada oluşur ve sonra demiri karaciğer ve RES'deki depo yerlerine taşır. Burada demir feritin ve hemosiderine katılır. Ayrıca TRF-Fe (III) kompleksiyle demir hemoglobin, myoglobin, sitokrom gibi demir içeren bileşikler sentez eden hücrelere taşınır (5).

Dokuların da demiri alabilmeleri için hücre yüzeylerinde spesifik reseptör bulundurmaları gerekir. TRF-Fe (III) kompleksi için spesifik hücre reseptörü, karaciğer, plasenta gibi bazı organ ve tümör dokularında tesbit edilmiştir. TRF reseptör sentezi demir eksikliği ve desferroxiamine gibi demir bağlayan ajanlar ile uyarılır, hem ile inhibe edilir (6).

Plasmada TRF tayini anemilerin ayırıcı tanısı ve tedavi izlenmesinde gerekli bir testtir. Demir eksikliği ve hipokromik anemide artan senteze bağlı TRF artar. Ayrıca gebelerde ve östrojen tedavisi sırasında da yüksek seviyeleri görülür.

TRF negatif akut faz reaktandır. İnflamasyonlarda ve malignitelerde albumin, prealbumin, β lipoprotein düşük seviyeleri ile birlikte TRF'de düşer ve hastalıklarda sentezinin azalma nedeni bilinmiyor. Kronik karaciğer hastalığı, malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati gibi protein azlığına yol açan hastalarda da serum TRF düşük değerleri bulunur.

MATERYAL - METOD

Çalışmamızda 60 kanserli hasta incelendi. Yaşları 29-81 idi. 21'i akciğer, 23'ü meme, 16'sı kolorektal kanser idi.

- 1- Nonmetastatik grup (Grup I): 30 hastadan
Akciğer kanserli 5 hasta
Meme kanserli 13 hasta
Kolorektal kanserli 12 hasta idi.
- 2- Metastatik Grup (Grup II): 30 hastadan
Akciğer kanserli 16 hasta
Meme kanserli 10 hasta
Kolorektal kanserli 4 hasta idi.
13 hastada kemik
4 hastada beyin
1 hastada karaciğer
1 hastada over
1 hastada cilt
1 hastada mediasten
1 hastada beyin+böbrek

1 hastada beyin+kemik

4 hastada kemik+karaciğer

1 hastada karaciğer+dalak metastazı vardı.

Kontrol grup: 28-70 yaşlarında, 10 kadın, 10 erkek sağlıklı insan seçildi.

Hastalardan aç karnına 5 cc. kuru kan alındı. Serum TRF tayini nefelometrik yöntemle yapıldı. İstatistiki değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı ($p<0.05$).

Tablo 1'de grupların Ort \pm SD, min-max transferrin değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların Ort \pm SD, min-max transferrin değerleri

| Gruplar | Transferrin (g/Lt) Ort \pm Sd, min-max | |
|---------------------------|------------------------------------------|-----------|
| Kontrol (n: 20) | 3.00 \pm 0.57 | p: 0.0001 |
| KANSER (n: 60) | 2.42 \pm 4.58 | |
| | 2.22 \pm 0.61 | |
| | 1.18 \pm 3.41 | |
| Nonmetastatik | 2.63 \pm 0.58 | p: 0.0000 |
| Kanser (n: 30) | 1.28 \pm 3.41 | |
| Metastatik | 1.8 \pm 0.30 | |
| Kanser (n: 30) | 1.18 \pm 2.18 | |
| AKCİĞER | 1.93 \pm 0.73 | p: 0.0050 |
| KANSERİ (n: 21) | 1.20 \pm 2.92 | |
| Nonmetastatik | 2.49 \pm 0.39 | |
| Akciğer kanseri (n: 5) | 2.04 \pm 2.92 | |
| Metastatik | 1.76 \pm 0.30 | |
| Akciğer kanseri (n: 16) | 1.20 \pm 2.17 | |
| MEME KANSERİ | 2.36 \pm 0.50 | p: 0.0004 |
| (n: 23) | 1.18 \pm 3.20 | |
| Nonmetastatik | 2.78 \pm 0.47 | |
| Meme kanseri (n: 13) | 1.63 \pm 3.20 | |
| Metastatik | 1.81 \pm 0.33 | |
| Meme kanseri (n: 10) | 1.18 \pm 2.18 | |
| KOLOREKTAL | 2.40 \pm 0.60 | p: 0.0600 |
| KANSER (n: 16) | 1.28 \pm 3.41 | |
| Nonmetastatik | 2.53 \pm 0.74 | |
| Kolorektal kanser (n: 12) | 1.28 \pm 3.41 | |
| Metastatik | 2.01 \pm 0.12 | |
| Kolorektal kanser (n: 4) | 1.83 \pm 2.10 | |

BULGULAR

1- Kontrol grubu serum TRF düzeyi $3,00 \pm 0,57$ g/L, kanseri hasta grubunda $2,22 \pm 0,61$ g/L bulundu. 2 grup arasında anlamlı fark vardı (p: 0,0001).

2- Nonmetastatik kanserli hasta grubu serum TRF düzeyi $2,63 \pm 0,58$ g/L, metastatik kanserli hasta grubu ise $1,81 \pm 0,30$ g/L idi. 2 grup arasında anlamlı fark bulundu (p: 0.0000).

3- Kontrol grubu ve nonmetastatik kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.2466).

4- Kontrol grubu ve metastatik kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu (p: 0.0000).

5- Nonmetastatik akciğer kanserli hasta grubunda serum TRF düzeyi $2,49 \pm 0,39$ g/L, metastatik akciğer kanserli hasta grubunda ise $1,76 \pm 0,30$ g/L idi. 2 grup arasında anlamlı fark vardı (p: 0.0050).

Kontrol grubu ile nonmetastatik akciğer kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmazken (p:0.0892), kontrol grubu ve metastatik akciğer kanserli hasta grubu arasında ise anlamlı fark vardı (p:0.0000).

6- Nonmetastatik meme kanserli hasta grubunda serum TRF düzeyi $2,78 \pm 0,47$ g/L, metastatik meme kanserli hasta grubunda ise $1,81 \pm 0,33$ g/L idi ve 2 grup arasında anlamlı fark bulundu (p: 0.0004).

Kontrol grubu ile nonmetastatik meme kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.9120). Kontrol grubu ile metastatik meme kanserli hasta grubu arasında ise anlamlı fark vardı (p: 0.0000).

7- Nonmetastatik kolorektal kanserli hasta grubu serum TRF düzeyi $2,53 \pm 0,74$ g/L, metastatik kolorektal kanserli hasta grubunda ise $2,01 \pm 0,12$ g/L idi. 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.0600).

Kontrol grubu ile nonmetastatik kolorektal kanserli hasta grubu arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.1522). Kontrol grubu ile metastatik kolorektal kanserli hasta grubu arasında ise anlamlı fark vardı (p: 0.0019).

TARTIŞMA

TRF negatif akut faz reaktanıdır. Serum proteinlerinin β globulin fraksiyonunda yer alır. Serum seviyesi pek çok patolojik durumda değişiklik gösterir. Kanserli hastalarda hücre destrüksiyonuna bağlı olarak akut faz reaktanları serum seviyelerinde değişimler görülür. Biz bu

çalışmada kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavileri altındaki metastazı olan ve olmayan 60 kanserli hasta inceledik. Kanserli hasta grubunda kontrol grubundan ve metastatik kanserli hasta grubunda nonmetastatik kanserli hasta grubundan daha düşük değerler bulduk. Ve bu gruplarda istatistiksel anlamlı fark da vardı (p: 0.0001, p: 0.0000).

Walker ve arkadaşları kolorektal kanserli hastalarda serum TRF seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu gösterdiler. Ayrıca bu hastaların % 31'inde rekürrensi göstermede serum TRF düzeylerinin iyi bir indikatör olduğunu bildirdiler. Serum TRF'nin diğer akut faz reaktanları (seruloplazmin, α_1 antitripsin, seromuroid ve heptoglobulin) ile kombine edildiğinde malignensi varlığını göstermede daha güvenilir tümör markeri olduğunu belirttiler (2).

Turner ve arkadaşları da karşılaştıkları 182 kanserli hasta grubunda serum TRF düzeylerini kontrol grubundan daha düşük buldular. Kanser ile serum TRF'i arasında kuvvetli negatif ilişki olduğunu yayınladılar (3).

SONUÇ

Kanserli hasta grubu serum TRF düzeylerini kontrol grubundan ve metastatik kanserli grubu nonmetastatik kanserli hasta grubundan anlamlı düşük bulduk. Bu verilere göre de malign hastalığın belirtilmesinde ve metastaz varlığı gösterilmesinde serum TRF düzeylerinin tümör markeri olarak güvenilir bir test olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

- 1 Bialek E, et al.: Alpha 1 antitripsin concentration in the patients with neoplastik disease. Mater Med. Pol. J-1, Sep, 20 (3): 180-3, 1988.
- 2 Colin Walker and Bruce N. Gray. Acute phase reactent proteins and carcinoembryonic antigen in cancer of the colon and the rectum. Cancer 52: 150-154, 1983.
- 3 GA Turner, Skilles AW, et al: Relation between raised corcentrations 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.
- 4 Tietz. Textbook of Clinical Chemistry. Burtis A. Carl 1994, p: 897-904
- 5 Tietz. Textbook of Clinical Chemistry. Burtis A. Carl 1994, p: 711-713.
- 6 Williams-Hematology, 1991.