Original Article

Evaluating the sensitivity and specificity of total and free sialic acid levels for the diagnosis of bladder cancer and its relation to the stage and grade of tumor malignancy

Habibi Sh[1], Djalali M[1*], Jamshidian H[2], Eshraghian MR[3], Saboor-Yaraghi AA[1], Zareie M[1]

1- Department of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
2- Department of Urology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.
3- Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

Received December 7, 2009; Accepted June 19, 2011

Abstract:

Background: Bladder cancer is the second most common urological malignancy. Cystoscopy is the "gold standard" for the detection of bladder cancer, but is invasive and relatively expensive. This study aimed to investigate the sensitivity and specificity of serum levels of free and total sialic acids as tumor markers in the diagnosis of bladder cancer.
Materials and Methods: In this study, the diagnostic value of blood samples collected from 58 patients with bladder cancer and 60 normal subjects were evaluated. The spectrophotometrical Aminoff's method was used for measuring serum levels of free and total sialic acids. After comparing the mean values for the mentioned parameters, ROC curve was used to calculate the sensitivity and specificity and other diagnostic values of markers.
Results: The mean values for total sialic acid and free sialic acid were higher in cancer patients than in normal healthy controls (P<0.001). The sensitivity and specificity of total sialic acid at the cut-off point of 48.75 mg/dL were 91% and 82%, respectively and also the sensitivity and specificity of free sialic acid at the cut-off point of 0.708 mg/dL were 81% and 80%, respectively. Moreover, a positive correlation was seen between the serum levels of total, free sialic acids and stage or grade of the tumor.
Conclusion: Our results revealed that the measurement of serum levels of these parameters using some simple, non-invasive, inexpensive, and reproducible tests can diagnose the bladder cancer and provide important clinical findings on the extent of the malignancy and also reduce the number of cyctoscopies.

Keywords: Urinary bladder cancer, Sialic acid, Tumor markers

* **Corresponding Author**
Email: jalalimahmoud@hotmail.com
Tel: 0098 21 889 54911
Fax: 0098 21 889 54911

Conflict of Interests: ***No***
Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Winter, 2012; Vol. 15, No 4, Pages 338-344

Please cite this article as: Habibi Sh, Djalali M, Jamshidian H, Eshraghian MR, Saboor-Yaraghi AA, Zareie M. Evaluating the sensitivity and specificity of total and free sialic acid levels for the diagnosis of bladder cancer and its relation to the stage and grade of tumor malignancy. ***Feyz*** 2012; 15(4); 338-44.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

بررسی حساسیت و ویژگی سطوح سرمی سیالیک اسیدهای توتال و آزاد در تشخیص سرطان مثانه و ارتباط آنها با درجه و مرحله بدخیمی تومور

شیما حبیبی [۱]، محمود جلالی [۲*]، حسن جمشیدیان [۳]، محمدرضا اشراقیان [۴]، علی‌اکبر صبور یراقی [۵]، مهناز زارعی [۶]

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان مثانه دومین بدخیمی شایع دستگاه ادراری است. استاندارد طلایی تشخیص سرطان مثانه در حال حاضر سیستو-سکوپی است که روشی گران‌قیمت و تهاجمی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی حساسیت و ویژگی سطوح سیالیک اسیدهای توتال و آزاد به‌عنوان تومور مارکر در تشخیص سرطان مثانه می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ارزش تشخیصی نمونه خون از ۵۸ فرد مبتلا به سرطان مثانه و ۶۰ فرد سالم اخذ شد. سطح سرمی سیالیک اسیدهای توتال و آزاد با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری آمینوف اندازه‌گیری شدند. میانگین داده‌های حاصل با یکدیگر مقایسه و حساسیت و ویژگی و سایر شاخص‌های ارزش تشخیصی آنها با استفاده از نمودار ROC محاسبه شد.

نتایج: میانگین سطوح سرمی سیالیک اسیدهای توتال و آزاد در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود ($P<۰/۰۰۱$). حساسیت و ویژگی سیالیک اسید توتال در نقطه برش ۴۸/۷۵ mg/dL به‌ترتیب ۹۱ و ۸۲ درصد و برای سیالیک اسید آزاد در نقطه برش ۰/۷۰۸ mg/dL به‌ترتیب ۸۱ و ۸۰ درصد به‌دست آمد. هم‌چنین، ارتباط مثبت بین افزایش سطوح سرمی سیالیک اسیدهای توتال و آزاد با پیشرفت مرحله و درجه تومور مشاهده شد.

نتیجه گیری: نتایج ما نشان داد که اندازه‌گیری سطوح سرمی این فاکتورها با استفاده از تست‌های سرمی غیرتهاجمی، ارزان‌قیمت، ساده و قابل تکرار می‌تواند با تشخیص سرطان مثانه، اطلاعات بالینی با ارزشی در مورد وضعیت بیماری و وسعت بدخیمی در اختیار قرار داده و سبب کاهش سیستوسکوپی‌های غیر ضروری شود.

واژگان کلیدی: سرطان مثانه، سیالیک اسید، شناساگر تومور

فصلنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۰، صفحات ۳۴۴-۳۳۸

مقدمه

سرطان یک مشکل گسترده پزشکی در سلامت عمومی جامعه است و پس از بیماری‌های قلبی عروقی دومین عامل مرگ و میر محسوب می‌شود. بر اساس آمارهای مربوطه سرطان مثانه چهارمین سرطان شایع در مردان و نهمین سرطان شایع در زنان است [۱].

تشخیص و مرحله‌بندی اولیه سرطان‌های مثانه سیستوسکوپی و رزکسیون از راه پیشابراه (Trans Urethral Resection; TUR) می‌باشد که استاندارد طلایی برای تشخیص سرطان مثانه بوده و حساسیتی معادل ۷۳ درصد دارد، اما روشی تهاجمی و گران‌قیمت محسوب می‌شود [۲]. از این‌رو غربالگری و پی‌گیری وضعیت بدخیمی مبتلایان به سرطان مثانه با استفاده از تست‌های سرمی از جنبه‌های مختلف از جمله باصرفه بودن از لحاظ اقتصادی، غیرتهاجمی بودن و تسهیل تکرار نمونه‌گیری بسیار اهمیت دارد [۳]. خصوصیات سطح سلول‌های در طی بیماری سرطان تغییر می‌کند. مطالعه تغییرات بیوشیمیایی صورت گرفته در طول فرایند بدخیمی نوعی بیوپسی شیمیایی محسوب می‌شود که تشخیص ناهنجاری‌های یک اندام را بسیار تسهیل می‌کند [۴]. یکی از این تغییرات مهم در طول فرایند بدخیمی، تغییر در گلیکو-زیلاسیون گلیکوکونژوگه‌های سطح سلول‌ها است که از مراحل آغازین تومورزایی شروع شده و در طول فرایند سرطان نیز ادامه پیدا می‌کند [۵]. سیالیک اسید از مشتقات ان- استیل نورآمینیک اسید می‌باشد که در انتهای زنجیره کربوهیدراتی بسیاری از گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطح سلول قرار دارد [۶]. وجود

[۱] کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۲] استاد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۳] دانشیار، گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۴] استاد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۵] دانشیار، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۶] کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه تغذیه و بیوشیمی

تلفن: ۸۸۹۵۴۹۱۱ ۰۲۱ **دورنویس:** ۸۸۹۵۴۹۱۱ ۰۲۱

پست الکترونیک: jalalimahmoud@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۱۶ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۰/۳/۲۹

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

مقادیر زیادی از سیالیک اسید در انتهای گلیکوکونژوگه‌های سلول-های سرطانی به اثبات رسیده است که به فرم گلیکوپروتئین و گلیکولیپید از سلول آزاد می‌شوند [۷]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که رابطه مثبتی بین سطوح سیالیک اسیدهای آزاد (FSA) و توتال (TSA)، با وسعت بدخیمی و خصوصیات تهاجمی سلول‌های سرطانی در تعدادی از سرطان‌ها از جمله سرطان مثانه وجود دارد و لذا از آنها می‌توان به‌عنوان مارکری در ارزیابی وضعیت و بررسی میزان پیشرفت سرطان استفاده کرد [۸]. هدف ما از انجام این مطالعه پیدا کردن روشی غیر تهاجمی و ارزان قیمت جهت تشخیص و پیگیری تومور مثانه است.

مواد و روش‌ها

گروه‌های مورد مطالعه

مطالعه حاضر با طراحی ارزش تشخیصی روی ۵۸ فرد مبتلا به سرطان مثانه و ٦٠ فرد سالم از تاریخ مهرماه ١٣٨٦ تا خردادماه ۱۳۸۸ در بخش بیوشیمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. گروه مورد از بین افراد مراجعه کننده به بخش اورولوژی بیمارستان‌های امام خمینی (ره)، میلاد و شهید لبافی‌نژاد که پس از سیستوسکوپی و نمونه برداری، جواب پاتولوژی آنها سرطان مثانه گزارش می‌شد، انتخاب شدند. درجه-بندی و مرحله بندی به ترتیب بر اساس سیستم طبقه بندی ISUP) WHO/ World Health Organization /International (Tumor Node و Society of Urological Pathology) Metastases; TNM) انجام شدند. افراد سالم نیز از بین مراجعه کنندگان به سازمان انتقال خون ایران (در تهران) و نیز بخش بیوشیمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند. اطلاعات مربوط به ابتلا به بیماری‌های دیابت، تیروئید و بیماری‌های سیستمیک و نیز مصرف سیگار و الکل و مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل ویتامین‌های A, E, D, C برای هر دو گروه که معیارهای خروج از مطالعه بودند با اظهار خود شخص و نیز مرور پرونده بیمار در پرسش‌نامه مربوطه درج و در جمع‌آوری نمونه‌ها لحاظ شدند. نمونه‌های خون وریدی پس از گرفته شدن به آزمایشگاه گروه منتقل شده و سرم آن با استفاده از سانتریفوژ با دور ۳۵۰۰g و به‌مدت ۱۰ دقیقه جدا شدند. جهت ممانعت از ذوب و فریز مجدد در حجم‌های ۱۵۰ و۲۵۰ میکرو لیتری تقسیم گردیده و تا زمان انجام آزمایش در ^{o}C ۷۰ – ذخیره شدند.

آزمایشات بیوشیمیایی

محتوی سیالیک اسید نمونه‌های سرم با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری آمینوف و با اندکی تغییر اندازه‌گیری شدند [۱۰،۹]. برای اندازه‌گیری سیالیک اسید آزاد μL ۱۰۰ سرم با μL ۲۵۰ پریودیک اسید ۰/۰۲۵ نرمال در ^{o}C ۳۷ به‌مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شد. سپس، جهت متوقف کردن واکنش μL ۲۰۰ از محلول ۲ درصد سدیم آرسنیت در HCl نیم نرمال به مواد واکنش اضافه شد. به‌محض ناپدید شدن رنگ زرد ایجاد شده (۲-۱ دقیقه بعد) mL ۱ از محلول ۱ مولار تیوباربیتوریک اسید که pH آن با NaOH به ۹ رسیده بود، افزوده شد. پس از قرار دادن لوله‌های آزمایش در حمام آب جوش به‌مدت ۷/۵ دقیقه آنها را سرد کرده و برای پایدار شدن رنگ صورتی حاصله، ۱/۵ میلی لیتر از محلول DMSO (دی متیل سولفوکساید) افزوده شد، سپس لوله‌ها را ۵ دقیقه با ۲۵۰۰g در سانتریفوژ گذاشته و پس از آن جذب با کووت کوارتز در ٥٤٩ نانومتر خوانده شد. اعداد خوانده شده روی منحنی استاندارد برده شدند. جهت تهیه منحنی استاندارد غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲، و ٤ میکروگرم بر میلی‌لیتر از سیالیک اسید خالص (sigma) تهیه شده و مراحل بالا تکرار شد. برای محاسبه TSA، ابتدا برای هیدرولیز سیالیک اسید باند شده به پروتئین‌ها و لیپیدها به μl ۱۰۰ سرم، همین مقدار اسید سولفوریک ۱ نرمال افزوده شده و به‌مدت ۱ ساعت در ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پروتئین‌ها با افزودن ۱/۵ میلی‌لیتر محلول TCA ۱۰ درصد رسوب‌گیری و لوله‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه در ۳۵۰۰g سانتریفوژ شدند. کار با ۱۰۰ میکرولیتر از محلول روئی طبق روش شرح داده شده در بالا دنبال شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

در این مطالعه، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ١٦ انجام شد. برای مقایسه میانگین متغیرها در دو گروه پس از اثبات نرمال بودن توزیع متغیرهای مورد بررسی با آزمون کولموگوروف اسمیرنوف از Student t-test استفاده شد. همچنین برای مقایسه میانگین متغیرها در درجات و مراحل مختلف تومور از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) به همراه پس آزمون Tukey استفاده شد. آزمون آماری مجذور کای نیز جهت مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از نظر متغیرهای کیفی سن و جنس مورد استفاده قرار گرفت. از ضریب همبستگی اسپیرمن برای بررسی همبستگی متغیرهای کمی با درجه و مرحله تومور استفاده شد. با استفاده از منحنی ROC بهترین نقطه برش تعیین شده و سپس حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

مثبت و منفی و نیز کارایی تست‌های مورد نظر تعیین شدند. $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

دو گروه از لحاظ سن و جنس با هم جور شدند؛ به‌طوری‌که در گروه بیمار ۴۷ مرد و ۱۱ زن با میانگین سنی ۱۲/۵۲±۶۲/۵۳ سال و در گروه سالم ۵۲ مرد و ۸ زن با میانگین سنی ۶/۱۹±۵۹/۴۷ سال قرار گرفتند (در مورد سن $P=۰/۰۹۳$ و در مورد جنس $P=۰/۴۰۵$). نتایج مربوط به توزیع بیماران بر اساس مرحله و درجه تومور در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود میانگین سطوح سیالیک اسیدهای توتال و آزاد در دو گروه بیمار و سالم اختلاف آماری معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱$) نشان می‌دهد. بر اساس جدول شماره ۳ در مورد TSA اختلاف آماری معنی‌دار بین G1 با G2، G1 با G3 و G با G3 در هر سه مورد $P<۰/۰۵$ و نیز مرحله سطحی تومور (Ta+T1) با مرحله متوسط تومور (T2 $P<۰/۰۵$) وجود دارد. در مورد FSA نیز اختلاف‌های آماری معنی‌دار بین G1 با G2، G1 با G3 ($P<۰/۰۵$) و نیز مرحله سطحی تومور (Ta+T1) با مرحله متوسط تومور T2، ($P<۰/۰۵$) ملاحظه می‌شود. جهت بررسی ارتباط بین تغییر سطح TSA و FSA با درجه و مرحله بدخیمی تومور ضریب همبستگی اسپیرمن محاسبه شد. به‌موازات افزایش وسعت بدخیمی سطوح سرمی TSA و FSA افزایش پیدا کردند، به‌طوری‌که ارتباط مثبت بین سطوح سرمی TSA با پیشرفت مرحله تومور ($r=۰/۴۸۱$ و $P<۰/۰۱$) و درجه تومور ($r=۰/۵۵$ و $P<۰/۰۱$) و نیز بین FSA با پیشرفت مرحله تومور ($r=۰/۳۱۷$ و $P<۰/۰۱$) و درجه تومور ($r=۰/۴۰۱$ و $P<۰/۰۱$) مشاهده شد. به‌منظور تعیین حساسیت و ویژگی سطوح سرمی TSA و FSA در تشخیص سرطان مثانه نمودارهای ROC ترسیم شدند (نمودارهای شماره ۱ و ۲). بر این اساس بهترین نقطه برش (cut-off) و نیز حساسیت و ویژگی برای هر یک از مقادیر سرمی TSA و FSA محاسبه شد (جدول شماره ٤). بهترین نقطه برش (cut-off) در واقع عددی است که دارای بالاترین دقت در تفکیک بیماران مبتلا به سرطان از افراد غیرمبتلا است. این نقطه برای TSA، ۴۸/۷۵ mg/dL و برای FSA، ۰/۷۰۸ mg/dL بود. سطح زیر نمودار برای TSA و FSA به‌ترتیب (AUC±sd) ۰/۹۱۱±۰/۰۲۹ و ۰/۸۶۳±۰/۰۳۸ بود (هرچه این عدد به ۱ نزدیک‌تر باشد قدرت و دقت تفکیک تست بهتر است) [۱۱]. این نتایج نشان می‌دهند که تقریبا به‌ترتیب ۹۱ و ۸۷ درصد از بیمارانی که به‌طور تصادفی از گروه مثبت (بیمار) انتخاب شوند، سطح TSA و FSA بالاتر از گروه منفی (سالم) خواهند داشت.

جدول شماره ۱- توزیع مبتلایان به سرطان مثانه بر اساس درجه و مرحله پاتولوژیکی تومور

Stage(n)	Grade(n)		
	G1(n)(درصد)	G2(n)(درصد)	G3(n)(درصد)
Ta	٤(٦/٨٩)	٤(٦/٨٩)	١(١/٧٢)
T1	٤(٦/٨٩)	١٧(٢٩/٣١)	٣(٥/١٧)
T2	٢(٣/٤٤)	٤(٦/٨٩)	١٠(١٧/٢٤)
T3	-	١(١/٧٢)	٣(٥/١٧)
T4	-	-	٥(٨/٦٢)
(١٠٠) مجموع=٥٨	١٠(١٧/٢٤)	٢٦(٤٤/٨٢)	٢٢(٣٧/٩٣)

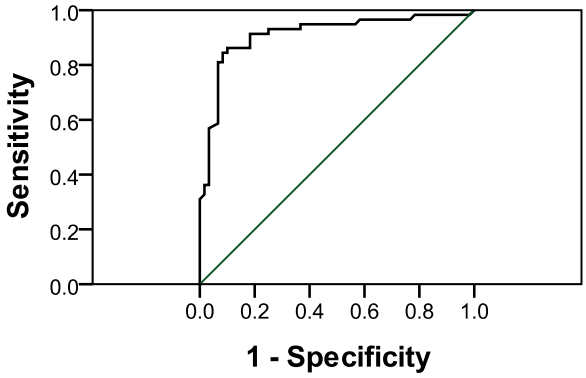
جدل شماره ۲-مقایسه میانگین سطوح TSA و FSA در دو گروه بیمار و سالم

گروه	FSA (mg/dl)	TSA (mg/dl)
	$\overline{X}\pm SD$	$\overline{X}\pm SD$
بیمار	۰/۸۳±۰/۱۱۳	۵۹/۱٦±۷/٦۹
سالم	۰/٤٦±۰/۲۵	٤٤/۹۲±٦/۰۸
P	$P<۰/۰۰۱$	$P<۰/۰۰۱$

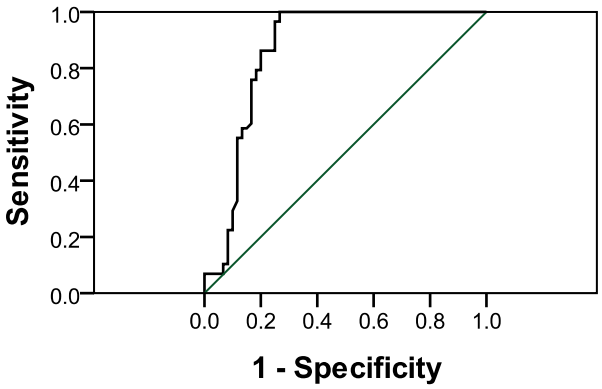
جدول شماره ۳- سطوح سرمی مارکرهای TSA و FSA در درجات و مراحل مختلف تومور و تعداد موارد افزایش یافته آنها

هیستوپاتولوژی بیمار	TSA		FSA	
	(mg/dl) $\overline{X}\pm SD$	مثبت (mg/dl٤٨/٧٥<n)	(mg/dl) $\overline{X}\pm SD$	مثبت (mg/dl۰/۷۰۸<n)
G1	۵۲/۰۷±۲/۳۵	٦/۱۰	۰/۷۲۲±۰/۰۲۳	۷/۱۰
G2	۵۸/۲۵±۱/۳۷	۲٤/۲٦	۰/۸۳۹±۰/۰۲۲	۲۳/۲٦
G3	٦۳/٤٦±۱/۲٤	۲۲/۲۲	۰/۸٦۹±۰/۰۲۱	۲۲/۲۲
Ta+T1	۵٦/۰۹±۱/۱۳	۲۹/۳۳	۰/۷۹۹±۰/۰۲۸	۲۸/۳۳
T2	٦۱/٤۹±۱/۳٤	۱٦/۱٦	۰/۷٦۷±۰/۰۱۸	۱۵/۱٦
T3+T4	٦۲/۵٦±۵/۲۷	۸/۹	۰/۸۸۸ ±/۰٤۲	۸/۹

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]



نمودار شماره ۱- ترسیم منحنی سیالیک اسید توتال. ناحیه زیر منحنی (ROC)، ۰/۹۱۱±۰/۰۲۹و سطح نقطه برش ایده‌آل mg/dL ۴۸/۷۵ می‌باشد.



نمودار شماره ۲- رسیم منحنی سیالیک اسید آزاد. ناحیه زیرمنحنی (ROC)، ۰/۸۶۳±۰/۰۳۸ و سطح نقطه برش ایده‌آل mg/dL ۰/۷۰۸ می‌باشد.

جدول شماره ٤- حساسیت و ویژگی TSA و FSA

نشان‌گر تومور	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت (PPV)	ارزش اخباری منفی (NPV)	دقت	نقطه برش (mg/dL)	سطح زیر نمودار±انحراف معیار استاندارد (AUC)
TSA	٪۹۱	٪۸۲	٪۹۱	٪۸۰	٪۸٦	٤۸/۷۵	۰/۹۱۱±۰/۰۲۹
FSA	٪۸۱	٪۸۰	٪۸۹	٪۷۸	٪۸۲	۰/۷۰۸	۰/۸٦۳±۰/۰۳۸

بحث

نتایج پژوهش حاضر افزایش مشخص و معنی‌دار TSA و FSA در سرم مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه کنترل را نشان داد. با استفاده از نمودار ROC حساسیت و ویژگی به‌ترتیب برای TSA (۹۱ درصد و ۸۲ درصد) و FSA (۸۱ درصد و ۸۰ درصد) محاسبه شد. ملاحظه می‌شود که به موازات پیشرفت وسعت بدخیمی (درجه و مرحله تهاجم تومور) مقدار این فاکتورها و نیز تعداد موارد افزایش یافته از سطح نقطه برش بیشتر می‌شود؛ به‌طوری‌که همبستگی مثبت بین درجه و مرحله تومور بدخیم با سطوح سرمی TSA و FSA نیز مشاهده می‌شود. Lagana و همکاران در مطالعه خود به بررسی مقدار TSA و FSA سرم با روش HPLC در بدخیمی‌های ادراری-تناسلی پرداختند. در مورد سرطان مثانه مطالعه روی ۲۲ فرد بیمار و ۲۰ فرد کنترل انجام شد. بین سطح TSA سرمی تفاوت معنی‌داری بین گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد که مخالف با نتیجه مطالعه ما در این مورد است. تفاوت در حجم نمونه یا تفاوت در روش اندازه‌گیری می‌تواند از دلایل این اختلاف نتیجه باشد. افزایش بسیار مشخص (بیش از سه برابر) FSA ($P<۰/۰۰۱$) در بیماران نسبت به گروه کنترل و نیز افزایش بیشتر در مراحل و درجات پیشرفته‌تر بیماری گزارش شد که در این مورد نتیجه ما مشابه ایشان است [۱۲]. Erbil و همکاران همانند ما افزایش معنی‌دار TSA در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه کنترل را مشاهده کردند. در این مطالعه با استفاده از روش HPLC و نقطه برش mg/dL ۳۱، حساسیت TSA ٦۵ درصد و ویژگی آن ۸۷/۵ درصد گزارش شد. در مطالعه ما حساسیت بیشتر و ویژگی کمتر بوده و نیز پارامترهای دقت و ارزش اخباری مثبت و منفی بیشتر به‌دست آمد. در مطالعه ایشان کارایی تست TSA، ۷۷/۳ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی به‌ترتیب ۸۱/۲ و ۷۵ درصد گزارش شد [۱۳]. در بررسی میزان حساسیت و ویژگی FSA در تشخیص سرطان مثانه گزارشی منتشر نشده است. مشخص گردیده است که ترکیب کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطح سلول‌های سرطانی تغییر می‌کند. گلیکوزیلاسیون نقش بسیار مهمی در طول فرایند بدخیمی بازی می‌کند [۱٤]. گلیکوکونژوگه‌های موجود در سطح سلول در طیف وسیعی از وقایع بیولوژیک از قبیل چسبیدن سلول‌ها به یکدیگر، شناخته شدن سلول‌ها توسط یکدیگر، آنتی ژنیسیته و تومورزایی نقش دارند [۱۵]. سیالیک اسیدها از قندهای انتهایی بسیار مهم در زنجیر کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپید-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

های غشاء سلول و از اجزاء اصلی این ترکیبات هستند. افزایش سطوح سیالیک اسید توتال و آزاد در انواع مختلفی از سرطان‌ها گزارش شده است [۱۶]. افزایش میزان سیالیک اسید، در سرم می‌تواند ناشی از افزایش بازچرخش، ترشح یا ریزش آن به داخل جریان خون باشد. هم‌چنین، افزایش فعالیت سیالیل ترانسفراز در سرم مبتلایان به تعدادی از سرطان‌ها مشاهده شده است [۱۷]. به‌علاوه افزایش میزان سیالیک اسید در ادرار مبتلایان به سرطان مثانه گزارش شده است [۱۸،۱۹] که در واقع انعکاسی از افزایش تولید این مولکول توسط سلول‌های توموری و نیز افزایش فعالیت آنزیم سیالیل ترانسفراز در بافت‌های توموری است. بررسی میزان سیالیک اسید در بافت‌های اطراف تومور نسبت به بافت‌های سالم اطراف افزایش معنی‌دار آن را در بافت‌های توموری در تعدادی از سرطان‌ها نشان داده است [۲۰]. Konukoğlu و همکاران کاهش مشخص میزان TSA در مبتلایان به سرطان مثانه در پاسخ به درمان را گزارش کردند [۱۸]. هم‌چنین، کاهش مشخص سطوح سرمی FSA و TSA در مبتلایان به سرطان سینه درمان شده توسط Ravel و همکاران [۵] و نیز TSA در مبتلایان به سرطان دهان پس از درمان توسط Rajpura و همکاران [۲۱] ملاحظه شده است. همچنین Ravel و همکاران [۳] کاهش سطح پروتئین‌ها با ریشه‌های انتهایی α 2-6 سیالیک اسید در سرم مبتلایان به سرطان دهان در پاسخ کامل به درمان نسبت به وضعیت پیش از آن را مشاهده کردند. افزایش α2-6 sialylation در گلیکو پروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطح غشاء باعث تهاجمی‌تر شدن رفتار سلول‌های سرطانی می‌شود [۲۲]. هیپرسیالیله شدن سلول‌ها با افزایش دادن بار منفی سطح سلول‌های سرطانی منجر به افزایش دافعه سلول‌ها نسبت به یکدیگر و تسهیل جدا شدن سلول‌ها و متاستاز می‌شود. هم‌چنین، در این حالت ظرفیت چسبیدن این سلول به اندوتلیوم مویرگ که مرحله نخست متاستاز است، افزایش یافته و نیز میزان شناسایی شدن سلول سرطانی توسط سلول‌های سیستم دفاعی میزبان و تخریب آنها کاهش می‌یابد [۲۳]. نتایج مطالعه ما تغییر در متابولیسم گلیکوکونژوگه‌ها در سرطان را نشان می‌دهد. بر اساس مطالعات موجود، سطوح بالاتر اشکال مختلف سیالیک اسید با پروگنوز ضعیف بیماری و مقاومت به درمان رابطه دارد [۲۴]. به‌طوری‌که در تعدادی از سرطان‌ها از جمله تومور مثانه کاهش چشم‌گیر سطوح آن پس از درمان موفقیت آمیز مشاهده شده است [۲۵]. مفیدترین کاربرد یک تست غیرتهاجمی با حساسیت و ویژگی بالا در تشخیص زود هنگام اولیه و پایش عود تومور در مبتلایان به سرطان مثانه است. چنین تستی در ارزیابی پاسخ به درمان و پایش بیماران پس از انجام درمان‌های مناسب نیز می‌تواند مفید واقع شود. به‌علت احتمال بالای عود تومور این بیماران نیازمند پایش بلندمدت هستند. شیوه استاندارد پیگیری وضعیت بیماری در مبتلایان به سرطان مثانه انجام سیستوسکوپی به فاصله هر ۳ تا ٦ ماه است که روشی تهاجمی، دردناک و پر هزینه است [۲٦]. شاید با مطالعات بیشتر تنها کسانی که سطوح بالایی از این فاکتورها را داشته باشند، تحت سیستوسکوپی و بیوپسی قرار بگیرند تا به این ترتیب از بار هزینه و درد وارده به بیمار کاسته شده و به بهبود کیفیت زندگی آنها کمک شود.

نتیجه‌گیری

مقادیر سرمی TSA و FSA از حساسیت و ویژگی خوبی در تشخیص سرطان مثانه برخوردار بودند. بنابراین، بررسی سطح این فاکتورها با استفاده از آزمون‌های سرمی غیر تهاجمی، ارزان، ساده و قابل تکرار، می‌تواند اطلاعات بالینی با ارزشی را در مورد وضعیت بیماری و وسعت بدخیمی در اختیار ما قرار داده و با کاهش سیستوسکوپی‌های غیرضروری از درد و هزینه وارده به بیمار را کاسته کند. با این وجود مطالعات بیشتر و گسترده‌تری لازم است تا کاربرد بالینی سنجش سطح سیالیک اسید در سرطان مثانه به‌درستی شناخته شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد خانم شیما حبیبی می‌باشد که با هزینه طرح تحقیقاتی شماره ٦٦٥٨، مصوب دانشکده بهداشت انجام شده است. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده بهداشت و گروه بیوشیمی و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تهران و نیز بخش‌های محترم اورولوژی بیمارستان‌های امام خمینی ره، میلاد و شهید لبافی‌نژاد و بیماران و افراد سالمی که برای انجام این طرح ما را یاری کردند، کمال تشکر و امتنان خود را اعلام می‌داریم.

References:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2010. ***CA Cancer J Clin*** 2009; 59(4): 225-49.

[2] Tanagho EA, McAninch WJ. Smith's General Urology. 6th ed. The McGraw-Hill: San Fran cisco-California; 2010.

[3] Raval GN, Patel DD, Parekh LJ, Patel JB, Shah MH, Patel PS. Evaluation ofserumsialic acid,

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]

sialyltransferase and sialoproteins in oral cavity cancer. ***Oral Dis*** 2003; 9(3): 119-28
[4] Passaniti A, Hart GW. Cell surface sialylation and tumour cell metastatic potential of B16 melanoma variants correlates with their relative number of specific penultimate with oligosscharide structure. ***J Biol Chem*** 1988; 263(16): 7591-603.
[5] Raval GN, Parekh LJ, Patel DD, Jha FP, Sainger RN, Patel PS. Clinical usefulness of alterations in sialic acid, sialyltransferase and sialoproteins in breast cancer. ***J Clin Biochem*** 2004; 19(2) 60-71.
[6] Schauer R. Sialic acids: fascinating sugars in higher animals and man: ***Zoology (Jena)*** 2004; 107(1): 49-64.
[7] Gatchev O, Rastam L, Lindberg G, Gullberg B, Eklund GA, Tornberg S. Tumours of the central nervous systemand serum sialic acid concentration in men and women. ***Br J Cancer*** 1993; 68(2): 425-7
[8] Dall'olio F, Trere D. Expressionof alpha 2,6-sialylated sugar chain in normaland neoplastic colon tissues. Detection by digoxigenin conjugated sambucusnigraaglutinin. ***Eur J Histochem*** 1993; 37(3): 257-65.
[9] Aminoff D. Methods for the quantitative estimation of Nacetylneuraminicacid and their application to hydrolysates of sialomucoids. ***Biochem J*** 1961; 81: 384–92.
[10] Surangkul D, Pothacharoen P, Suttajit M, Kongtawelert P. A periodate resorcinol microassay for the quantitation of total sialic acid in human serum. ***Chiang Mai Med Bull*** 2001; 40: 111-8.
[11] Kongtawelert P, Tangkijvanich P, Ong-Chai S, Poovorawan Y. Role of serum total sialic acid in differentiating cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. ***World Gastroenterol*** 2003; 9(10): 2178-81.
[12] Laganà A, Pardo-Martínez B, Marino A, Fago G, Bizzarri M. Determination of serum total lipid and free N-acetylneuraminic acid in genitourinary malignancies by fluorimetric high performance liquid chromatography. Relevance of free N-acetylneuraminic acid as tumour marker. ***Clin Chim Acta*** 1995; 243(2): 165-79.
[13] Erbil KM, Sen SE, Zincke H, Jones JD .Significance of serum protein and lipid-bound sialic acid as a marker for genitourinary malignancies. ***Cancer*** 1986; 57(7): 1389-94.
[14] Yogeeswaran G, Salk PL. Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine cell lines. ***Science*** 1981; 212(4502): 1514-6.
[15] Schauer R. Achievements and challenges of sialic acid research: ***Glycoconj J*** 2000; 17(7-9): 485-99.
[16] Raval GN, Patel DD, Parekh LJ, Patel JB, Shah MH, Patel PS. Evaluation of serum sialic acid, sialyltransferase and sialoproteins in oral cavity cancer. ***Oral Dis*** 2003; 9(3): 119-28.
[17] Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and lipid-associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. ***Cancer*** 1986; 58(12): 2680-5.
[18] Konukoğlu D, Akçay T, Celik C, Erözenci A. Urinary excretion of sialic acid in patients with bladder tumors. ***Cancer Lett*** 1995; 94(1): 97-100.
[19] Honglertsakul C, Opanuraks J, Kittikowit W, Boonla C, Wunsuwan R, Tosukhowong P. Increased Urinary Excretions of Oxidative Stress Biomarkers and Sialic Acid Associated with Severity of Bladder Tumors. ***Thai J Surgery*** 2007; 28: 133-7.
[20] Shimada I, Shoji M, Futu-suya R, Katoh T, Kominato Y, Sakamoto T, et al. Elevation of ratio of urinary NacetylNeuraminlactose to free sialic acids in some advanced cancer patients. ***J Gastroentrol*** 1995; 30(1): 21-7.
[21] Rajpura KB, Patel PS, Chawda JG, Shah RM. Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oralpre-cancerous conditions and oral cancer. ***J Oral Pathol Med*** 2005; 34(5): 263-7.
[22] Yamamoto H, Kaneko Y, Vandermulan D, Kersey D, Mkrdichian E, Leestma J, et al. The expression of CMPNeUAc: Gal beta 1, 4 GlcNac, alpha 2,6 sialyltransferase (E.C 2.4.99.1) the glycoprotein bearing alpha 2,6-linked sialic acids in human brain tumours. ***Glycoconjugate J*** 1995; 12(6): 848-56.
[23] Drinnan NB, Halliday J, Ramsdale T. Inhibitors of sialyltransferases: potential roles in tumor growth and metastasis. ***Mini Rev Med Chem*** 2003; 3(6): 501-17.
[24] Sillanaukee P, Pönniö M, Jääskeläinen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. ***Eur J Clin Invest*** 1999; 29(5): 413-25.
[25] Peng-Hui Wang. Altered Glycosylation in Cancer.Sialic Acids and Sialyltransferases. ***J Cancer Mol*** 2005; 1(2): 73-81.
[26] Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell–Walsh Urology. 6th ed. W.B Sanders: New York: 2007.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-25]