

Sialik Asid (SA): Tümör Belirleyici Olarak Önemi

Uzm.Dr.Mustafa ŞAHİN*
Prof. Dr. Yücel ARITAŞ*
Dr.Eyüp ÖZEREN**
Uzm.Dr.Recep HARMANDA*

Kanser teşhisinde kesin tanı histopatolojik incelemelerle konur. Histopatolojik inceleme için kanser şüphesi olan bölgelerden biyopsi alınması gerekmektedir (8,42,45).

Son yıllarda kanser teşhisinde "Tümör Belirleyicileri (T8)" adı verilen biyolojik ajanlarla ilgili çalışmalar çok geniş boyutlara ulaştı. Bugüne kadar birçok madde TB olarak tanımlandı. Bunlardan en önemlileri CEA, aFP, Sialik Asid, Prostatik Asit Fosfataz, Onkofötal Protein (oFP), p-HCG. CA 125, CA 72-4, Fukozlar, MCA, Pankreatik Onkofötal Antijen, Dupan-2 vb. sayılabilir (2,9,31,33,35). Bunlar normalde ya hiç bulunmazlar ve hücrenin malign aktivitesiyle ortaya çıkarlar ya da belli miktarlarda bulunurlar ve malign dejenerasyona bağlı olarak miktarları artar veya azalır. Bu maddelerin serum, doku ve organizmanın çeşitli sıvılarındaki miktarları ölçülerek kanser hakkında karar verilebilmektedir (9,33,43).

Kanserli doku organizmadan uzaklaştırılınca bu maddeler normal seviyelere dönerler. Nüks olunca yine bu maddelerin miktarlarında değişiklikler olur (9,43).

Bu makalede genel bir TB olan Sialik Asid hakkında bilgi verilecektir.

Sialik Asid

Sialik Asid (SA)'ler olarak adlandırılan bileşiklerin ilk üyesi 1936'da Blix tarafından kristal formda izole edildi ve tükürükten elde edildiği için Sialik Asid adı verildi. Daha sonra bu grubun diğer üyeleri olan Nöraminik asid, Hemataminik asid, Laktaminik asid, Serolaktaminik asid ve Ginaminik asid izole edildi (54). Dokuz karbon atomundan oluşan SA'ler ketozların önemli bir grubunu oluşturmaktadırlar (17,29).

Oldukça stabil bir yapıya sahip olan SA'i ilk olarak Cornforth ve ark. kimyasal olarak sentezlediiler. Daha

sonra Suhn ve Baschang bu konuda oldukça önemli gelişmeler sağladılar (54).

Sialik Asidlerin Doğal Mevcudiyeti

insanda vücut sıvıları ve dokularda nadiren ve çok az miktarlarda serbest SA'ler bulunur, Melitürde SA artmış miktarlarda idrarla atılır (29,54).

Kural olarak SA'ler doğada oligo sakkaridlerin, homo- ve heteropolisakkaridlerin, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin yapısal bir ünitesi olarak glikozidik bağı ile bağlıdırlar. Doğada mevcut olduğu bildirilen SA'ler Tablo 1 'de gösterilmiştir (29,54).

Kienk ve Failla'd ilk olarak 1954'te SA'ı sığır submaksillar bezinden hazırladılar. Daha sonra SA influen-za virusu ve sığır sindirim bezlerinden izole edildi. Blix buna orijinal olarak 0-sialik asid adını verdi. İnek kolostromundan elde edilene "laktaminik asid", insan sütünden elde edilene "ginaminik asid", at serumundan elde edilene "seto-laktaminik asid" adı verildi (54).

Warren yaptığı bir inceleme sonunda SA'lerin bütün vertebralılar, sefalokordlar, hemikordlar ve deniz kestanesi türlerinde mevcut olduğunu bildirdi (54). Vertebralı canlıların çoğundaki SA N-Glikolil-nöraminik asid şeklinde ortaya çıkmaktadır (29,54). Bazı bakterilerde de SA bulunduğuna dair deliller mevcuttur (54).

Warren çiçekli bitkiler, eğrelti otu, yosunlar, mantarlar, Algler, funguslar, protozoalar ve küllerde sialik asid olmadığını bildirdi. Buna karşın Mayer ve Arkadaşları Soyafasulyesi ve alfalfa tohumunda N-asetil glikolu nöraminik asid olduğunu gösterdiler (54).

1968'e kadar N-Asefil Nöraminik Asid (NANA)'ın insanda mevcut olan tek SA olduğuna inanılmaktaydı. NANA değişik insan dokuları, vücut sıvıları ve sekresyonlardan elde edilmiştir. 1968'de eser miktarda N-glikolii nöraminik asidin insan HLA hücreleri ve insan serumunda mevcut olduğu bildirildi (54).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği,
KAYSERİ

** Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi,
ANKARA

Tablo 1. Doğada bulunan SA'ler

Açık İsim	Kısa İsim
N-Asetil nöraminik asid	Neu 5 Ac
N-Asetil-4-0-asetil-nörominik asid	Neu 4,5 Ac 2
N-Asetil-7-0-asetil-nöraminik asid	Neu 5,7 Ac 2
N-Asetil-8-0-asetil-nöraminik asid	Neu 5,8 Ac 2
N-Asetil-7,8-dl-asetil-nöraminik asid	Neu 5,7,8 Ac 3
N-Asetil-4,9-di-0-asetil-nöraminik asid	Neu 5,4,9 Ac 3
N-Asetil-7,8,9-tri-0-asetil-nöraminik asid	Neu 5,7,8,9 Ac 4
N-Glikolil-nöraminik asid	Neu 5 Gc
N-Glikolil-4-0-asetil-nöraminik asid	Neu 4 Ac 5 Gc
N-Glikolil-8-0-metil-nöraminik asid	Neu 5 Gc 8 S

Normalde serumda serbest SA bulunmaz. SA'in %85-90'lık kısmı a ve p globulinlere bağlı olarak bulunur. Buna Proteine Bağlı Sialik Asid (PSA) denir. Geri kalan %10-15'lik kısım ise Lipide bağlıdır. Buna da Lipide Bağlı Sialik Asid (LSA) denir. Bu iki fraksiyon Total Sialik Asidi (TSA) oluşturur (44,46,49). SA miktarları cinsiyete bağımlı değildir. Serum ve plazmada farklılık göstermez (10,18).

Normal bireyin SA düzeyleri değişiklik göstermez ancak çeşitli hastalıklar, gebelik ve özellikle kanser gibi hücre dejenerasyonuna neden olan durumlarda SA düzeyleri artar (5,10,16,25,37,39,41,46,51). İnsan vücudunda serum, çeşitli vücut sıvıları ve dokularda bulunan SA'in en yüksek düzeylere semende ulaştığı bildirilmektedir (58). Bazı malign hastalıklarda LSA artışı ön plandayken, bazılarında TSA artışı daha önemlidir. Bunlardan Akciğer, GIS, jinekolojik ve Hematolojik maligniteler LSA değerlerinin en yüksek olduğu hastalık gruplarıdır (16,41,46,51). Tümör kitlesinin büyüklüğü ve metastazın varlığı ile paralel olarak yüksek NANA değerleri ölçülebilir (16,41,46,51).

Peptik ülser, Romatizmal ve Hematolojik hastalıklar, Enfeksiyonlar, Behçet hastalığı gibi benign patolojik durumlarda da SA değerleri artmaktadır, ancak malign hastalıklardaki düzeylere ulaşmamaktadır (16,26,37,41,46).

Sialik Asidin İzolasyonu ve Saflaştırılması

SA'leri glikoproteinler, glikolipler, ve diğer kompleks moleküllerde glikozidik bağlarla bağlı bulunduğu karbonhidrat ünitelerinden açığa çıkarmak için ya orta dereceli asid hidrolizi (PH 1-2'de, 1 saat, 60-90 derece) ya da bakteriyel veya viral nöraminidaz'ın katalitik aktivitesi kullanılmaktadır (54). Nöraminidaz enziminin diğer bir adı da Sialidaz'dır. Bu enzim sialooligo sakkaridlerin katabolizmasında önemlidir (20,50). Canlı türlerinin çoğunda mevcut olan sialidazlar fizyolojik sınırların üzerinde toksik etki gösterirler. Bu enzimin azalması veya yokluğu da hastalıklara yolaçar (44).

Sialidaz enzimi tümör hücrelerinin agregasyonunu engeller ve böylece tümör hücrelerini immün hücrelere karşı duyarlı hale getirir (24).

Sialil transferaz enzimi de SA metabolizmasında etkili olan ve tüm canlılarda bulunan bir enzimdir (54). Hücre yüzeyindeki görevi tam olarak bilinmemekle birlikte membran komponentlerinin resialilasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (49). Çeşitli kanser türlerinde serumdaki sialiltransferaz aktivitesi artar (6,12). Tümörün büyümesi ve metastaz yapmasına paralel olarak enzim seviyesi artar. Tümör dokusunun çıkartılmasıyla serum düzeyleri azalır (1,3).

Serbest SA'ler daha önce liyofilize edilmiş hidroli zatlardan metanol ile açığa çıkartılır veya anyon değiştirici reçine kromatografisi ile saflaştırılır. Bu işlemin NA-NA'in kan serumu, süt ve mekonyum, kazein, inek kolostromu ve colominik asiddeden elde edilmesinde kullanıldığı bildirilmiştir (54).

SA'lerin tanımlanmasında kimyasal ve fiziko-kimyasal metodlar kullanılabilirler. Nitrojen, toplam asettil ve 0-asetil grupları glikolil-gruplarının analizi SA örneklerinin ve SA içeren maddelerin karakterizasyonunda önemli derecede yardımcı olmaktadır (54).

SA'lerin infrared spektrumu farklılıklar göstermekle birlikte tiplendirmede başarılı olmaktadır. NANA ve bunun metil esterinin nükleer manyetik rezonans spektrumu gösterilebilmiştir. X-ışını difraksiyonu SA'leri karşılaştırma ve tanımlamada sıklıkla kullanılmaktadır. N-asetil ve N-glikolil nöraminik asitler karışık kristal yapı gösterebilirler (54).

Kalitatif analizler ve düşük miktarlardaki SA'lerin ölçülebilmesi için kağıt kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi yaygın olarak kullanılmaktadır (54).

Biyolojik örneklerdeki SA'leri belirlemek için birçok kolormatik reaksiyon kullanılabilir. Ehrlich, orcinol, resorcinol, perodate-benzidine ve periodate-thiobarbutüric asid reaksiyonlarının, kağıt ve ince tabaka kromatogramlardaki SA'leri gösterdikleri ve doğrulukları ispatlanmıştır. Kantitatif ölçümler için kağıt kromatografisi ve kolormatik reaksiyonların birlikte kullanıldığı yöntemler geliştirilmiştir (54).

Total SA'in ölçümünde fotometrik yöntem büyük hassasiyeti nedeniyle eşsizdir. N-açil nöraminik aside olan spesifitesi nedeniyle enzimatik metod diğerlerinden daha üstündür (54).

Sialik Asidin Biyolojik Fonksiyonları

Hücre membranında bulunan SA'ler negatif yükleri dolayısıyla hücre davranışında etkili olurlar (44). Negatif yükü nedeniyle hücreler üzerinde itici güç oluşturur. Bu da agregasyonu önler. Ayrıca hücre sertliği bu itici güç sayesinde oluşur. Bu mekanizma ile tümörlerin vücudun savunma sisteminden korundukları ileri sürülmektedir (7,38). SA katyonların makromoleküllere ve hücrelere bağlanmasını sağlar (44).

SA solunum, sindirim ve ürogenital sistemleri ve gözün salgılarının viskozitesini artırır (44). Ayrıca sialoglikoproteinleri proteolitik ajanlara karşı korur (47,58).

Mide epiteli SA'den zengin bir müsin salgılar. Bu salgı intrinsek faktörü korur (59). Organizmadaki çeşitli biyolojik ajanların yapısında da SA vardır (29,30,59).

Gebelikte artan SA fötüsü anne antikorlarına karşı korunmaktadır (34). Bu etkisini hücre yüzeyindeki antijenleri maskeleyerek gösterir (54). Bakteri enzimleri hücre yüzeyinden SA'yi uzaklaştırır ve proteolitik etkiyi artırır. Bu durum enfeksiyonun yayılmasını kolaylaştırır (44).

Yaşlanmakla SA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (44,54).

SA'in Kansere Dokusu ile İlişkisi

Kanselerde serum glikoproteinlerinde bir artışın olabileceği 1957'den buyana savunulmaktadır (55). Yapılan çalışmalar tümör hücrelerinin farklı tipte glikoprotein sentezleyen enzimler taşıdığını ve sentezlenen maddelerin çok miktarda SA içerdiğini ortaya koymuştur (6,24,55,57).

Carter ve Martin 1961'de normal ve çeşitli hastalık gruplarında insanların serumlarında SA düzeylerini araştırdılar. Romatoid Artrit ve Amiloid gibi hastalıklarda SA'in arttığını belirlediler (5). Serumda SA'in proteine (%85-90) ve Lipide (%10-15) bağlı olduğu gözönüne alınarak, serumda a ve p globulin artışına neden olan sebeplere bağlı olarak SA'in arttığını ileri sürdüler (5,46).

Macbeth ve ark. 1962'de malign hastalıklarda plazma proteinlerine bağlı Karbonhidratların plazmada arttığını belirlediler. Glukoz, Galaktoz, NANA ve Fucose gibi karbonhidratların hastalıklarla artış gösterdiğini ancak bunlardan NANA ve Fucose'un özellikle malign hastalıklar olmak üzere dokuda dejenerasyon gösteren her türlü hastalıkta arttığını bildirdiler. NANA'yı erken evredeki meme kanseri hariç diğer malignitehler hep-sinde normal bireylerden yüksek buldular (28).

Daha sonra Brozmanova ve ark. (1971), Khadopkar ve ark. (1975), Mrocek ve ark. (1976), Silver ve ark. (1976), Shearer ve ark. (1977), Coombes ve ark. (1977), Katapodis ve ark.(1982) ve diğer bazı araştırmacılar TSA ve LSA'in kanserli hastaların serumlarında, hastalığın erken döneminde artmaya başladığını belirlediler. Bu çalışmalarda SA'in benign hastalıklarda da plazmada arttığı ancak bu artışın kanserdeki düzeylere ulaşmadığı bildirildi (4,6,11,21,22,23,27,47,48,53).

SA'in tümör dokusunda artışı ile ilgili olarak birçok teori ileri sürülmüştür. Bilindiği gibi SA hücre membranında proteinler, polisakkaridler ve lipidlere bağlı olarak bulunur. SA'ler özellikle virüs gibi çeşitli hastalık etkenlerinin hücreye giriş yeri olarak kabul edilmekte ve hücrede çeşitli patolojilerin gelişiminde rol oynadığına

inanılmaktadır. Malignite gelişiminde virüs teorisi çok savunulmuş ve SA'in malign transformasyonda aracı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca SA'in hücre membranında bir bariyer oluşturarak malign hücreyi konağın immün sistemine karşı koruduğu da bildirilmektedir (4,22,32,47,58). Benzer şekilde SA'in plasenta ve fötüs'u annenin immün sisteminin reddetmesine karşı koruduğu gösterilmiş ve hamilelikteki SA artışı buna bağlanmıştır (4,13,22). SA'in tümör hücreleri yüzeyindeki anti-kor reseptörlerini maskeleyerek bu hücrelerin immün kontrolden kurtulmasına yol açtığı ve direkt olarak malignitenin gelişmesinden sorumlu olduğu da savunulmaktadır (13,33,56). Horgan kanser dokusundaki LSA artışının konağın immün sistemini baskıladığını ve malign hücrenin aktivitesini artırdığını ileri sürmektedir (18). SA artışının mı immün sistemi baskıladığı, yoksa immün sistemin baskılanması sonucu mu SA sentezinin arttığı halen yoğun bir şekilde tartışılmaktadır (4,13,18,22,32).

Malign hücrede sentezlenen SA komşu hücrelere de geçebilmektedir. Plazmada SA artışı malign hücre yıkımının bir yansıması olarak kabul edilmektedir. Ayrıca karaciğerde de SA sentezlenmektedir. Bunun yanı sıra yaşlı eritrositlerin yıkımına bağlı olarak plazma SA düzeyi artmaktadır (14,40,52). Çeşitli ilaçların da plazma SA düzeyini artırdığı bildirilmiştir (16). Tümör dokusunda hücre yapım ve yıkımı normal dokuya kıyasla %70 daha fazladır. Çoğalan tümör hücreleri dokuda kısa bir süre içinde ölmektedir. Sonuçta hücre kaybı faktörü fazla olan tümörde, hücrede fazla miktarda bulunan glikoproteinlerin plazmaya ve doku sıvılarına yansımaları doğaldır (55). Benzer şekilde hızlı hücre sentezinin olduğu durumlarda, karaciğerinin bir kısmı çıkartılan hastalarda karaciğer rejenerasyonuna, hamilelerde hızla büyüyen fötüs'a, laktasyonda meme dokusundaki epitel proliferasyonuna bağlı olarak SA'in plazmada arttığı gösterilmiştir. Hastalıklarda SA'in yüksekliğinin patojenitenin şiddetini yansıttığı savunulmaktadır (13,22).

Hücre membranındaki SA artışı hücre adezyonunun azalmasına ve tümör hücrelerinin kolay invazyon yapmasına imkan sağlamaktadır. Böylece SA tümör hücrelerinin damarlara invazyon yaparak yakın ve uzak metastaz geliştirmesinde etkili olmaktadır (16,32).

SA'in tümör hücrelerinin yüzeyini maskeleyerek hücreyi konağın immün sisteminden korumasının anlaşılmasından sonra (47), SA'lerin tümör hücrelerinden uzaklaştırılmasının etkileri araştırılmaya başlandı. Irimura ve ark. ve bunlardan ayrı olarak Kijima-Suda ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalarda Sialil Transferaz (SİT) enzim aktivitesinin artmasının kolon kanserinin akciğere metastaz yapma oranını artırdığını gösterdiler. Aynı çalışmalarda SİT aktivitesinin engellenmesiyle bu metastaz oranının azaldığı gösterilmiştir (19,24). Bilindiği gibi SİT SA metabolizmasında görevli bir enzim olup SA sentezinde rol alır (15). Kanserli hastalarda plazmadaki SA artışına paralel olarak SİT aktivitesinin de arttığı bildirilmektedir (19,24).

Coombes ve ark. mide kanserinde SİT aktivitesinin plazma SİA'ine paralel olarak arttığını gösterdiler (6). Kijima-Suda ve ark. **KI-8110** (Disakkarit nükleotid) ile SİT aktivitesi inhibe edilen hücrelerin diğer dokulara tutunmasının azaldığını gösterdiler (24). Yüzeyinde SA miktarı düşük olan kanser hücrelerinin meastatik aktivitesinin düşük olduğu bildirilmektedir (19). SA'in hücre-hücre ve hücre-matrix ilişkisinde önemli olduğu ve tümör hücresi ile etrafındaki ilişkiyi düzenlediği bildirildi

(57). Ogoshi ve ark. SA miktarı düşük olan tümör hücrelerinin daha geç metastaz yaptıklarını ve bu kanserlerin tedaviye daha iyi cevap verdiklerini bildirdiler (36). Buna göre SA'ın kanserin varlığını bildirmesinin yanı sıra tedaviye alınan cevap, kanserin davranışı ve nüks hakkında da yararlı bilgiler sağlayacağı kanaatindeyiz. Ayrıca bu konuda yapılacak çalışmalarla SA ve bununla ilgili enzimler kanser tedavisinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Alhadeff JA, Holzinger RT, Sialyltransferasa, sialic acü in sialoglycoconjugates in metastatic tumor and human liver tissue. *Ini J Biochem* 1982; 14:119-26.
- Ateş KB, Dalay R, Dolar ME ve ark. Gastrointestinal sistem tümör belirleyicileri. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1991; 4:105-9.
- Bradley WP, Blaset AP, Weiss Jf, et al. Correlations among Serum Protein-Bound Carbohydrates, Serum Glycoproteins, Lymphocyte Reactivity, and Tumor Burden in Cancer Patients. *Cancer* 1977; 40:2264-72.
- Brozrrtanova E, Skrovina B. Sialic Acid and Bone Tumors. *Neoplasma* 1972:115-24.
- Carter A, Martin NH. Serum Sialic Acid Levels in Health and Disease. *J Clin Path* 1962; 15:69.
- Coombes RC, Powles TJ, Gazet JC. et as. A Biochemical Approach to The Staging of Human Breast Cancer. *Cancer* 1987; 40:93-4.
- Gurne GA, Bagahwe KD. The Masking of Antigens on Trophoblast and Cancer Cell. *Lancet* 1967; 1:708
- Diñtürk C. Mide Kanseri, *Cerrahi Onkoloji*. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1389.
- Diñtürk C. Metastazlar ve Tümör Markerlen. *Metastatik Onkoloji*. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1988:111-43.
- Dnistrian AM, Mimdicino H, Schwartz D, Schwartz MK. Biochemical Markers in Cancer. *Clin Chern* 1984; 30:1000-1.
- Dnistrian AM, Schwartz MK. Plasma Lipid-bound Sialic Acid and Carcinoembryonic Antigen in Cancer Patients. *Clin Chern* 1981; 27:1737-9.
- Dobrossy L, PavelicZP, Bernacki RJ. A correlation Between Cell Surface Sialyltransferase, Sialic Acid, and Glycosidase Activities and The Impiantability of B16 Murine Melanoma. *Cancer Res* 1981; 41:2262-8.
- Doğan P, Muhtaroglu S. Pre-Eklampsı ve Eklampsıde Serum Total ve Lipide Bağlı Siyalik Asid Seviyeleri. *Erciyes 1 İp Dergisi* 1990; 12:10-6.
- Dunendorfer U, Katopois N, Dnistrian AM, et al. Plasma Lipid Bound Sialic Acid in Patients with Prostate and Bladder Cancer. *Investigative Urology* 1981; 19:194-6.
- Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE. Plasma Sialyltransferase as a Tumor Marker. *Cancer Detection and Prevention* 1988; 11:191-6.
- tibil KM, Jones JD, Klee GG. Use and Limitation of Serum Total and Lipid-Bound Sialic Acid Concentration as Markers for Colorectal Cancer. *Cancer* 1985; 55:404-9.
- Ethern E, Baysu N. *Biyokimya*. Ankara: Ankara U.Vet.Kak.Yaymlan, 1988: 92-3.
- Horgan IE. Total and Lipid-Bound Sialic Acid Levels in Sera from Patients with Cancer. *Climea Chemica Acta* 1982; 118:327-31.
- Irinura T, Carlson DA, Price j, et ai. Differential Expression of a Sialoglycoprotein with an Approximate Molecular Weight of 900,000 on Metastatic Human Colon Carcinoma Cells Growing in Culture and in Tumor Tissues. *Cancer Res* 1988; 48:2353-2350.
- Ituibe BR, KatiyarVN, Coella J. Neuraminidase Activity and Free Sialic Acid Levels in The Serum of Patients With Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. *N Engi J Med* 1981; 304:1506-10.
- Katapodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid Associated Sialic-Acid Test for The Detection of Human Cancer. *Cancer Res* 1982; 42:5270-5.
- Khadapkar SV, Sheth NA, Shide SV. Independence of Sialic Acid Levels in Normal and Malignant Growth. *Cancer Res* 1975; 35:1520-3.
- Khanderia U, Keller JH, Grossman HB. Serum Sialic Acid is a Biologic Marker for Malignant Disease, *J Surg Oncol* 1983; 23:163-6.
- Kijima-Suda I, Miyazawa T, Itch M, et al. Possible Mechanism of inhibition of Experimental Pulmonary Metastasis of Mouse Colon Adenocarcinoma 26 sublines by a Sialic Acid: Nucleosid Conjugate. *Cancer Res* 1988; 48:3728-32.
- Kökoğlu E, Uslu E, Uslu I. Tiroid Kanserlerinde Serum Lipidlerine Bağlı Statik Asid Düzeyleri. VIII.Ulusal Biyokimya Kongresi 1987: 28.
- Levisky H, Rothmarı G, Lapidot M, ASlaıof D. Red Blood Cell Membrane and Serum Sialic Acid in Relation to Erythrocyte Sedimentation Rate *Acte Haemat* 1980; 64:276-80.

27. Macartney J.C. Lecitin Histochemistry of Galactose and N-Acetyl-Galactosamine Glyco conjugates in Normal Gastric Mucosa and Gastric Cancer and the Relationship with ABO and Secretor Status. *J Pathology* 1986; 150:135-44.
28. Macbeth RAL, Bekesi JG. Plasma Glycoproteins In Various Disease States Including Carcinoma. *Cancer Res* 1962; 22:1170-6.
29. Mayes PA, Carbohydrates. *Harper's Review of Biochemistry*. In: Martin DW, Mayes PA, Rodwell VM, eds. California: Los Altos, 1981:141-50.
30. McIlwain H, Bachelarc HS. *Biochemistry and The Central Nervous System*. Fourth Edition, London: Churchill Livingstone, 1971:448-557.
31. Moody FG, McGreevy JM. Stomach in *Principles of Surgery*. In: Seymour I, Schwartz, eds, Singapore: Mc Graw-Hill Book, 1985:1113-47.
32. Mrochek JE, Dinsmore SR, Tormey DC, et al. Protein-Bound Carbohydrates in Breast Cancer. Liquid-Chromatographic Analysis for Mannose, Galactose, Fucose, and Sialic Acid in Serum. *Clin Chemistry* 1976; 22:1516-21.
33. Muhtaroglu S, Paşaoğlu H, Tümör Markerleri. *Erciyes Tıp Dergisi Ek-1*. 1992: 326-32.
34. Nishimura R, Endo Y, Tanabe K, et al. The Biochemical Properties of Urinary Human Chorionic Gonadotropin from The Patients with Trophoblastic Disease. *J Endocrinol Invest* 1981;4:349-58.
35. Nord HJ, Sodeman WA. *Mide*. Sodeman's Fizyopatoloji, Tercüme: Uğur Kandilci, Ahmet Görgü. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1992:862-91.
36. Ogoshi K, Iwata Y, Hara S, et al. Concentrations of alpha-1-antichymotripsin and other Acute Phase Beactants in Patients with Gastric Cancer. *Tokai J Exp Clin Med* 1988; 13:355-60.
37. Onat T, Eğılmez N, Cimrin A. Concentrations of Sialic Acid in Serum in Behcet's Disease. *Clinical Chemistry* 1990; 36:393,
38. Ottaway JH, Apps DK. *Biochemistry*. Fourth Edition. The English Language Book Society and Bailliere Tindall 1984: 91,174.
39. Padmanabhan M, Hegde UC, Rao SS. Sialic Acid Levels in Serum and Leucocytes During Normal Menstrual Cycle and Pregnancy. *Indian J Med Res* 1978; 87:234-8,
40. Plucinaky MC, Riley M M, Prorok JJ, Alhadef JA. Total and Lipid Associated Serum Sialic Acid Levels in Cancer Patients with Different Primary Sites and Differing Degrees of Metastatic Involvement. *Cancer* 1986; 58:234-8.
41. Raymond JS. Sialic Acid as a General Tumor Marker. *Proceedings of AACR* 1986; 27:156.
42. Remine WH. Carcinoma of the Stomach in *Maingot's Abdominal Operations*. In: Seymour i Schwartz, ed, Connecticut: Appleton-Century-Crofts/Norwalk, 1985:957-86.
43. Ritchie ¥VP, Perez AR. Stomach and Duodenum in *Essentials of Surgery*. In: David C, Sabiston eds. London: WB Saunders Company, 1987: 406-28.
44. Schauer R. Chemistry, Metabolism and Biological Function of Sialic Acids. *Adv Carbohyd Chem Biochem* 1972; 40:131-234.
45. Shackelford RT, Zuidema GD. *Stomach and Duodenum in Surgery of The Alimentary Tract*. Second ed. London: WB Saunders Company 1981: 246-69.
46. Shamberger Rj. Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22:647-51.
47. Shearer WT, Gottlieb C, Kornfeld S. Humoral Immunostimulation. VII.Sialic Acid Masks Antigenic Sites on an Antibody-Selected Varfan: Cell Line, *J Immunol* 1977; 119:614-7.
48. Silver HKB, Rangel DM, Morton DL. Serum Sialic Acid Elevations in Malignant Melanoma Patients. *Cancer* 1978; 41:1497-9.
49. Smellie RM, Beeley JG. Sialic Acids: Their Análisis and Enzimic Modification. *Biochem Soc Symp* 1974; 40:87-116.
50. Sodhi A, Prasad SB. Differential Binding of ConA and WGA on The Ceil Surface, The Role of Sialic Acid in Their Experission and The Increased Activity of Sialidase after cis-Platin Treatment. *Experientia* 1985; 41:93-5.
51. Stefanelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P, Serum Sialic Acid in Malignant Tumors, Bacterial Infection and Chronic Liver Disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 109:55-9.
52. Streichman S, Segal E, Tatarsky I, et al. Moving Boundary Electrophoresis and Sialic Acid Concent of Normal and Polycythaemic Blood Cells. *Br J Haematol* 1981; 48:273-9.
53. Tseng PC, Sprance HE, Carcangiu ML, et al. CA-125, NB/70K, and LlipidOAssociated Sialic Acid in Monitoring Uterine Papillary Serous Carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74:384-7.
54. Tuppy H, Gosttschalk A. *Gllcoproteins, Their composition, Structure and Function*. Second Edition. Amsterdam, London, Newyork: Elsevier Publishing Company, 1972: 403-48.
55. U lgenalp I. Kadın Genital Kansetlerinde Serum Lipid-Bağlı Sialik Asit (LSA) Ölçümlerinin Yeri. *GATA Bülteni* 1984; 26:63-6.
56. Vilarem JM, Jouanneau J, Bourrillon R. Differences in Sialic Acid Contents of Low Cancer Cells, High Cancer Cells and Normal Mouse Lung Counterparts *Biochem and Biophys Res Com* 1981; 98-7-14.
57. Wagner HE, Thomas P, Wolf BC, et al. Inhibition of Sialic Acid Incorporation Prevents Hepatic Metastases. *Arch Surg* 1990; 125:351-4.
58. Warren L. Sialic Acid in Human Semen and in The Male Genital Tract. *J Clin Invest* 1959; 38:755 61.
59. White A, Hadler P, Smith EL. *Principles of Biochemistry*. Fifth Edition. Mc Graw-Hill Book Company/A Blackston Publication, 1973: 35,57,871,916,976.