

Benin ve Melanom Dışı Malin Deri Tümörlü Hastalarda Serum Total ve Lipide Bağlı Siyalik Asit Düzeyleri *

[Serum Total and Lipid Bound Sialic Acid Levels in Patients With Benign and Non-melanom Malignant Skin Tumors]

¹Cemal Kazezoğlu,
¹Selma Süer Gökmen,
¹Bendigar Sunar,
²Cemal Aygıt,
²Beyhan Çakır

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Biyokimya ve
²Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalları,
Edirne, Türkiye

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Cemal Kazezoğlu

Yatağan Devlet Hastanesi 48500
Tel: 252 5725034 / 116
Faks: 252 5726636
GSM: 532 2213976
ckazez@hotmail.com

*Bu çalışma 19. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde bildiriler olarak sunulmuştur.

Kayıt tarihi: 26 Aralık 2006, kabul tarihi: 26 Şubat 2007
[Received: 26 December 2006, Accepted 26 February 2007]

ÖZET

Siyalik asit içeren oligosakkaridlerin kanser hücreleri ve endotelial hücreler arasındaki adezyonda önemli bir rol oynadığı ve tümör hücrelerinin metastaz yeteneğinin hücre yüzeyinin siyalillenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastaların, serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerinde bir değişiklik olup olmadığı incelenerek, kanserde serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeylerinin klinik olarak rolü değerlendirilmiştir. Çalışmaya yaş ortalaması 50.78 ± 12.46 olan melanom dışı malin deri tümörlü 16'sı erkek 27 hasta; yaş ortalaması 48.59 ± 16.23 olan, benin deri tümörlü 17'si erkek 39 hasta dahil edildi. Serum total siyalik asit düzeyi Warren'in tiyobarbitürik asit yöntemi kullanılarak, lipide bağlı siyalik asit düzeyi ise Katopodis'in rezorsinol yöntemi kullanılarak ölçüldü. Sonuçların analizi için Student t ve Z testi kullanıldı. Serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri, melanom dışı malin deri tümörlü hastalarda sırasıyla 65.95 ± 7.30 mg/dl ve 16.70 ± 3.80 mg/dl; benin deri tümörlü hastalarda sırasıyla 63.01 ± 11.89 mg/dl ve 15.77 ± 2.44 mg/dl bulundu. Melanom dışı malin deri tümörlü hastalar ile benin deri tümörlü hastalar arasında total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri bakımından fark yoktu. Lipide bağlı siyalik asit yüzdeleri melanom dışı malin deri tümörlü grupta % 25.3, benin deri tümörlü grupta % 25 olarak bulundu. Yüzde lipide bağlı siyalik asit değerleri bakımından gruplar arasında fark bulunamadı. Metastaz potansiyeli bulunmayan melanom dışı malin deri tümörlü hastalar ile benin deri tümörlü hastalar arasında serum total veya lipide bağlı siyalik asit düzeyleri bakımından bir fark olmadığı bulgusu, siyalik asitlerin metastaz sürecinde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Total siyalik asit, lipide bağlı siyalik asit, melanom dışı malin deri tümörü, benin deri tümörü.

ABSTRACT

It has been reported that sialic acid containing oligosaccharides play an important role in the adhesion between cancer cells and endothelial cells and metastatic potential of tumor cells is proportional to cell surface sialylation. In the present study, we investigated whether there is a change in serum total and lipid bound sialic acid levels of patients with benign and non-melanom malignant skin tumors and, evaluated whether the measurement of sialic acid levels may be useful clinically in distinguishing patients with benign skin tumors from those with non-melanom malignant skin tumors. In this study, 27 patients with malignant skin tumors (16 men, age 50.78 ± 12.46 years), 39 patients with benign skin tumors (17 men, age 48.59 ± 16.23 years) were included. Serum total and lipid bound sialic acid determination was performed by the thiobarbituric acid method described by Warren and, the resorsinol method described by Katopodis, respectively. Student's T test and Z test were used to analyze the results. The mean serum total and lipid bound sialic acid levels were found to be 63.01 ± 11.89 mg/dl and 15.77 ± 2.44 mg/dl, respectively in patients with benign skin tumors; and 65.95 ± 7.30 mg/dl and 16.70 ± 3.80 mg/dl, respectively in patients with non-melanom malignant skin tumors. Serum total sialic acid and lipid bound sialic acid of patients with benign skin tumors were not different from those of patients with non-melanom malignant skin tumors. The percentage of lipid bound sialic acid was found to be 25.3 in patients with non-melanom malignant skin tumors, 25 in patients with benign skin tumors. There was no significant difference between the value of lipid bound sialic acid percentage in these groups. Our finding that there is no significant difference between serum total and lipid-bound sialic acid levels of patients with non melanom malignant skin tumors which are not able to metastase and patients with benign skin tumors supports the studies reporting that sialic acids play an important role in metastases.

Key Words: Total sialic acid, lipid bound sialic acid, non melanom malignant skin tumor, benign skin tumor.

GİRİŞ

Siyalik asitler, çoğunlukla moleküllerin ve hücrelerin yüzeylerindeki oligosakkarid zincirlerinin terminal kısmında bulunan, sıra dışı ve oldukça değişken bir kimyasal yapıya sahip şeker ailesini temsil ederler (1). Hücre yüzeyinin negatif yükünü sağlarlar ve hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimlerinde önemli rol oynarlar (2). Siyalik asitler bazı hücre yüzey reseptörlerinin özelleşmiş hücrenel tanınma bölgelerini maskeleyen yeteneğine sahiptir (3). Serum total siyalik asit düzeylerinin miyokard infarktüsü, diabetes mellitus, renal hastalık gibi çeşitli hastalıklarda yükseldiği bildirilmiştir (4-6). Malinite varlığında da siyalik asit metabolizmasında değişiklikler olduğu, çeşitli kanser tiplerinde siyalik asit düzeylerinin arttığı bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. (7-10). Tümör hücrelerinin yüzey özelliklerinin değişikliğe uğradığı ve plazma membranındaki farklılaşmış siyaloglukokonjugatların bu değişimden kısmen sorumlu olduğu bilinmektedir (11). Neoplastik transformasyonun tümör hücre yüzeyinden siyalik asitin dökülmesi veya salıverilmesi aracılığı ile plazma siyalik asit konsantrasyonunda bir artışı başlattığı ileri sürülmüştür (12,13). Siyalik asit düzeylerinin; hastalık evresi (14), tümör kitlesi (15), metastaz derecesi (16-19) ve hastalık nüksü ile (20) ilişkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır.

Normal hücrelerde büyüme; farklılaşma (diferensiyasyon) ve çoğalma (proliferasyon) olarak adlandırılan başlıca iki süreçten ibarettir. Hem farklılaşma hem de çoğalma normal hücrelerde çok iyi düzenlenmiştir ve bu düzen çok sıkı kontrol altındadır. Bu süreçlerden birinde veya ikisinde birden regülasyon bozulduğu zaman, normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşme riski artar. Kontrolsüz çoğalma benin ve malin tüm neoplastik hücrelerin temel özelliğidir. Benin tümörler lokalize oldukları bölge dışına yayılmazlar, cerrahi rezeksiyonla alındıktan sonra yaşamı tehdit etmezler, sağ kalımı etkilemezler. Malin tümörler ise invazyon, infiltrasyon ve metastaz yeteneği olan tümörlerdir, tedaviye yanıtları her zaman iyi olamayabilir ve ölümcül olabilirler (21, 22). Malin deri tümörlerinin büyük kısmı bazal hücreli kanser, daha azı skuamöz hücreli kanser, çok küçük bir kısmı ise melanomdur (23,24). En sık görülen benin deri tümörleri verru, nevüs ve keratozlar olup bazı keratozların ve nevüslerin malin transformasyon gösterebildiği bildirilmiştir (25).

Total siyalik asit (TSA) düzeylerinin spesifik olmamakla birlikte kanserin teşhisinde, hastalığın ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (26). Malin melanomlu hastalarda serum siyalik asit düzeylerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (27-29). Schamburg-Lever ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada pre-malin deri lezyonlarında keratinosit membran siyalilasyonu arttıkça metastaz potansiyelinin arttığını bildirmişlerdir (30). Bazal hücreli kanser olgularında yapılan bir

çalışmada ise GD3 gangliosidlerin tümör ilişkili antijen veya benin olabileceği bildirilmiştir (31).

Bu çalışmanın amacı benin deri tümörlü ve melanom dışı malin deri tümörlü hastaların serum TSA ve lipide bağlı siyalik asit (LSA) düzeylerinde bir değişiklik olup olmadığını incelemek ve kanserde serum siyalik asit düzeylerinin klinik olarak rolünü değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya yaş ortalaması 50.78 ± 12.46 olan, melanom dışı malin deri tümörlü 16'sı erkek 27 hasta ile yaş ortalaması 48.59 ± 16.23 olan, benin deri tümörlü 17'si erkek 39 hasta dahil edildi. Melanom dışı malin deri tümörlü hastaların 19'u bazal hücreli kanser, 8'i skuamöz hücreli kanser idi. Benin deri tümörlü hastaların 17'si bileşik nevüs, 7'si seboreik keratoz, 7'si intradermal nevüs ve 8'i diğer benin lezyonlardan oluşmuştu. Hastaların periferik kan örnekleri Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD'na başvuran hastalardan sağlanmıştır. Cerrahi rezeksiyon sonrası alınan doku örnekleri Patoloji AD tarafından histopatolojik olarak incelenmiştir. Diabetes mellitus, miyokard infarktüs öyküsü, başka bir malinite varlığı, renal yetmezlik ve akut enfeksiyon dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

TSA ve LSA düzeylerinin tayini için serum örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örneklerinden elde edilmiştir.

TSA düzeylerinin tayini için Warren tarafından geliştirilen tiyobarbitürik asit metodu kullanılmıştır (32). Buna göre asit ile hidrolizde serbest hale geçen siyalik asit, asidik ortamda ve periyodat varlığında okside edilir. Oksidasyon ürünü β -formilpirüvik asit, tiyobarbitürik asit varlığında pembe renkli bir ürünün oluşumuna neden olur. Pembe renkli ürünün absorbansı siyalik asit miktarı ile orantılıdır. Standard eğrisinin hazırlanması için 2, 4, 6, 8 ve 10 mg/dl konsantrasyonunda siyalik asit (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo) standard çözeltileri hazırlandı. Regresyon analizinden saptanan formül kullanılarak örneklerdeki siyalik asit düzeyleri hesaplandı.

LSA düzeyleri ise Katopodis'in rezorsinol yöntemi ile ölçüldü (33). Lipid faz ekstraksiyonu sonrası asidik ortamda parçalanan siyalik asitler rezorsinol ile mavi renkli bir ürün oluşturur. Oluşan bu ürünün absorbansı LSA miktarı ile orantılıdır. Standard eğrinin hazırlanması için 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 ve 2.0 mg/dl konsantrasyonlarda siyalik asit (Sigma Chemical Co, St Louis, Mo) çözeltileri kullanıldı. Regresyon analizinden saptanan formül kullanılarak örneklerdeki lipide bağlı siyalik asit düzeyleri hesaplandı.

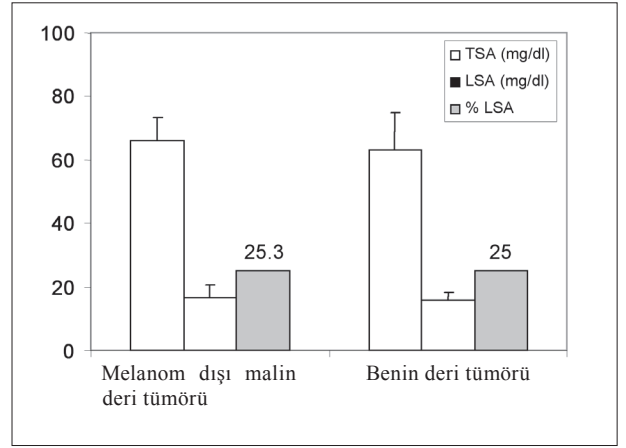
Serum TSA ve LSA değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. LSA yüzdeleri arasındaki farkın önemliliği ise Z testi ile incelendi.

BULGULAR

Melanom dışı malin deri tümörlü ve benin deri tümörlü hastaların serum TSA ve LSA düzeyleri Tablo I' de görülmektedir. Serum TSA ve LSA düzeyleri malin deri tümörlü hastalarda sırasıyla 65.95 ± 7.30 mg/dl ve 16.70 ± 3.80 mg/dl; benin deri tümörlü hastalarda sırasıyla 63.01 ± 11.89 mg/dl ve 15.77 ± 2.44 mg/dl olarak bulundu. Melanom dışı malin deri tümörlü ve benin deri tümörlü hastalar arasında anlamlı fark bulunamadı (Şekil 1). Melanom dışı malin ve benin deri tümörlü hastaların ve % LSA değerleri, melanom dışı malin deri tümörlü grupta % 25.3, benin deri tümörlü grupta % 25 bulundu. Melanom dışı malin deri tümörlü hastalar, benin deri tümörlü hastaların % LSA değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (Şekil 1).

TARTIŞMA

Tümör oluşumu, herbiri hücre metabolizmasında farklı değişikliklere yol açan birkaç mutasyonu kapsayan çok basamaklı bir süreçtir (34). Tümör hücre yüzeyinin hedef organdaki hücreler ve ekstrasellüler matriks ile etkileşimleri, yayılma ve uzak metastaz oluşumu için önemlidir. Bu nedenle tümör hücrelerinin matriks ve diğer hücrelerarasındaki adezyon datanın molekülleri olarak hücre yüzey glukokonjugatlarının rolü önemli olabilir (35). Tümör hücrelerinin değişmiş yüzey özelliklerine sahip oldukları ve bu değişikliklerden plazma membran siyalo-glukokonjugatları ekspresyonundaki değişimin kısmen sorumlu olabileceği bildirilmiştir (17,36). Malinitelerin evrenmesi, prognostik değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin izlenmesi ve nükslerin erken tespitinde serum TSA ve LSA düzeylerinin diğer tümör belirleyicilerle birlikte yararlı olabileceği bildirilmiştir (37). Yapılan bir başka çalışmada, serum LSA düzeylerinin diğer tümör belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesinin kanser tedavisinin izlenmesi ve tümör nükslerinin tespitinde yararlı olduğu bildirilmiştir (38). Bektemur ve ark. (39), akciğer kanserli hastalar ve benin tümörlü akciğer hastalarında serum LSA düzeylerinin sağlıklılardan daha yüksek olduğunu saptamış; malin ve benin akciğer tümörlü hastaların serum LSA düzeyleri arasında fark bulunamadığını



Şekil 1. Melanom dışı malin deri tümörlü ve benin deri tümörlü hastaların total siyalik asit (TSA), lipide bağlı siyalik asit (LSA) ve % lipide bağlı siyalik asit (% LSA) düzeylerinin karşılaştırılması

ancak malin grubun plevral sıvı LSA düzeyinin benin gruptan daha yüksek olduğu bildirmişlerdir. Romppanen ve ark. (40) ise meme kanserli hastalar ve benin meme tümörlü hastalarda hem TSA hem de LSA düzeylerinin sağlıklılara göre artmış olduğunu göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda malin hücrelerin metastaz yeteneğinin membran yüzeyinde bulunan siyalik asit miktarı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (19). Deneysel olarak akciğer kanseri oluşturulan farelerde, uzak metastazın inhibisyonu sonrası serum siyalik asit düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (41). Matous ve ark. yapmış oldukları çalışmada melanomlu hastalardan kitlesi büyük ve ileri evre olanların serum TSA düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirmişlerdir (42). Oral kavite kanserli hastalarda yapılan çalışmada, serum siyalik asit ve siyaliltransferaz aktivitesinin arttığı; bu parametrelerin tümörün prognostik değerlendirilmesi ve tedavisinin takibinde kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (43). Melanomlu hastalarda yapılan bir başka çalışmada, yüksek serum TSA düzeyi olan hastaların tedavi sonrası tümör tekrarlama riskinin, TSA düzeyi düşük hastalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (44). Yapılan bir çalışmada, oral kavite kanserli hastaların serum TSA ve LSA düzeylerinin prekanseröz lezyonlu hastalar ve sağlıklı bireylerden yüksek

Tablo I: Melanom dışı malin ve benin deri tümörlü hastaların serum total siyalik asit (TSA) ve lipide bağlı siyalik asit (LSA) düzeyleri.

Grup	min-maks	Ort ± SD	Medyan
Melanom dışı malin deri tümörü			
TSA (mg/dl) (n = 27)	51.71-83.01	65.95 ± 7.30*	65.95
LSA (mg/dl) (n = 27)	10.50-25.13	16.70 ± 3.80*	15.79
Benin deri tümörü			
TSA (mg/dl) (n = 39)	43.63-87.05	63.01 ± 11.89	63.52
LSA (mg/dl) (n = 39)	10.11-20.41	15.77 ± 2.44	15.89

*p > 0.05, TSA için t = -1.141, LSA için t = -1.212

olduğu rapor edilmiştir (45). Manoharan ve ark. (46) oral kanserli hastaların plazma ve tümör dokularındaki glukokonjugat düzeyinin evre II'den evre IV'e doğru dereceli olarak artarken, eritrosit membranındaki glukokonjugat düzeyinin azaldığını saptamış; plazmadaki artmış glukokonjugat düzeylerinden tümör dokusu yada eritrosit membranından dolaşıma glukokonjugat geçişinin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Hücre yüzeyindeki siyalik asit miktarının tümörün metastaz yeteneği ile ilişkili olduğu ve tümör yüzeyindeki siyalik asitin dolaşıma salınabileceğini ileri süren çalışmalar gözönüne alındığında, metastaz potansiyeline sahip malin deri tümörlü hastaların serum siyalik asit düzeylerinin metastaz yeteneği olmayan benin deri tümörlü hastalardan daha fazla olacağı açıktır. Ancak çalışmamızda benin deri tümörlü hastalar ile melanom dışı malin deri tümörlü hastaların serum TSA ve LSA düzeylerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamadı.

Skuamöz hücreli ve bazal hücreli kanserlerin her ikisi de epidermal hücrelerden kaynaklanmasına rağmen birbirlerinden oldukça farklı klinik özellikler gösterirler. Bazal hücreli kanserin skuamöz hücreli kansere göre daha benin seyrettiği bilinmektedir. Diğer taraftan, skuamöz hücreli kanser bazal hücreli kansere göre daha hızlı büyür ve daha agresiftir (47). Çalışmamızda malin deri tümörlü hastaların büyük bir kısmını (% 70) bazal hücreli kanser hastaları oluşturmaktadır. Bir başka deyişle malin deri tümörlü hasta grubumuz, metastaz yeteneği sınırlı olan ve daha çok benin seyir izleyen bazal hücreli deri tümörlü hastalardan oluşmaktadır. Bu durum, malin deri tümörlü hastalar ile benin deri tümörlü hastalar arasında serum siyalik asit düzeyleri bakımından bir fark bulunamamasını açıklayabilir. Metastaz yeteneği daha fazla olan skuamöz hücreli kanser hastaları ile benin deri tümörlü hastaların serum siyalik asit düzeyleri bakımından karşılaştırılacağı ayrı bir çalışmanın bu konuda daha iyi fikir verebileceğini düşünüyoruz.

Plazmadaki siyalik asitin çoğu proteine ya da lipide bağlıdır, az bir kısmı serbest formdadır (48). Tertov ve arkadaşları (49), desiyalilasyon sonucu açığa çıkan siyalik asitin dolaşımında serbest bir havuz oluşturmadığını ve serbest siyalik asitin glikoproteinlere veya glikolipidlere bağlı hale geldiğini ileri sürmüşlerdir. Bunun da iki farklı yolla oluşabileceği bildirilmiştir: (i) Saliverilmiş siyalik asit, plazmadaki siyaliltransferazlar aracılığıyla protein ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerine transfer edilebilir. (ii) Siyaliltransferazlar LDL'nin karbonhidrat zincirlerindeki siyalik asiti plazmadaki diğer alıcılara aktarabilir. Ancak siyaliltransferazlar substrat olarak CMP-nöraminik asitleri tanırlar ve serbest yada N-bağlı siyalik asitleri kullanıp kullanmadıkları tam olarak aydınlatılmamıştır. Tümörlü hastalarda siyalik asit düzeylerinde totale göre lipide bağlı fraksiyonda bir değişiklik olup olmadığını gösterebilmek amacıyla

çalışmamızda % LSA değerleri de hesaplanmıştır. Yüzde LSA değerleri melanom dışı malin deri tümörlü hastalarda % 25.3, benin deri tümörlü hastalarda % 25 olarak bulunmuştur.

Çalışmamız; (i) benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastalar arasında serum TSA ve LSA düzeyleri bakımından bir fark olmadığını ve, (ii) benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastaların serum % LSA değerlerinde sağlıklılara göre bir fark bulunmadığını göstermiştir. Metastaz potansiyeli bulunmayan melanom dışı malin deri tümörlü hastalar ile benin deri tümörlü hastalar arasında serum total veya lipide bağlı siyalik asit düzeyleri bakımından bir fark olmadığını gösteren bu çalışmanın, siyalik asitlerin metastaz sürecinde önemli rol oynadığını ileri süren çalışmaları desteklediğine inanıyoruz.

Kaynaklar

- [1] Traving C, and Schauer R. (1998) Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci.* 54: 1330-1349.
- [2] Jeanloz RW, Codington JF. (1976) In: Biological roles of sialic acid. Rosenberg A, Schengrund CL. (Eds) New York: Plenum Press. 201-238.
- [3] Schauer R. (1985) Sialic acids and their role as biological masks. *Trends Biochem Sci.* 10: 357-360.
- [4] Gökmen Süer S, Kılıçlı G, Özçelik F, Gülen Ş. (2000) Serum total and lipid-bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 38 (12): 1249-1255.
- [5] Tomino Y, Inoue W, Yagame M, Nomoto Y, Sakai H, Ito K. (1988) Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy. *J Diabet Complications.* 2: 175-178.
- [6] Özben T. (1991) Elevated serum and urine sialic acid levels in renal disease. *Ann Clin Biochem.* 28: 44-48.
- [7] Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE. (1990) Plasma lipid bound sialic acid alterations in neoplastic disease. *Experientia.* 46: 91-94.
- [8] Süer S, Sönmez H., Karaarslan İ, Baloğlu H, Kökoğlu E. (1996) Tissue sialic acid and fibronectin levels in human prostatic cancer. *Cancer Letters.* 99: 135-137.
- [9] Lopez-Saez JJ, Senra-Varela A. (1995) Evaluation of lipid bound sialic acid (LSA) as a tumor marker. *Int J Biol Markers.* 10: 174-179.
- [10] Kakari S, Stringou E, Toubis M, Ferderigos AS, Poulaki E, Chondros K. (1991) Five tumor markers in lung cancer: Significance of total and lipid bound sialic acid. *Anticancer Res.* 1: 2107-2110.
- [11] Evans IM, Hilf R, Murphy M, Bosmann B. (1980) N-Acetylneuraminic acid transferase activity with growth of the R 3230 AL mammary tumor in rats and relationship of serum activity to tumor burden. *Cancer Res.* 40: 3103-3111.
- [12] Emmelot P. (1973) Biochemical properties of normal and neoplastic cell surfaces. A review: *Eur J Cancer.* 9: 319-333.
- [13] Singhal A, Hakomori S. (1990) Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioassays.* 12: 223-30.
- [14] Sebza T, Saleh Y, Gburek J, Warwas M, Andrzejak R, Siewinski M, Rudnicki J. (2006) Total and lipid-bound plasma sialic acid as diagnostic markers in colorectal cancer patients: correlation with cathepsin B expression in progression to Dukes stage. *J Exp Ther Oncol.* 5 (3): 223-9

- [15] Rao VR, Krishnamoorthy L, Kumaraswamy SV, Ramaswamy G. (1998) Circulating levels in serum of total sialic acid, lipid-associated sialic acid, and fucose in precancerous lesion and cancer of the oral cavity. *Cancer Detect Prev.* 22 (3): 237-40.
- [16] Albuquerque Garcia Redondo P, Nakamura CV, de Souza W, Morgado-Diaz JA. (2004) Differential expression of sialic acid and N-acetylgalactosamine residues on the cell surface of intestinal epithelial cells according to normal or metastatic potential. *J Histochem Cytochem.* 52 (5): 629-40.
- [17] Passaniti A, Hart GW. (1988) Cell surface sialylation and tumor metastasis. Metastatic potential of B16 melanom variants correlates with their relative numbers of specific penultimate oligosaccharide structures. *J Biol Chem.* 263 (16): 7591-603.
- [18] Fogel M, Altevogt P, Schirmmacher V. (1983) Metastatic potential severely altered by changes in tumor cell adhesiveness and cell-surface sialylation. *J Exp Med.* 157 (1): 371-6.
- [19] Yogeewaran G, Salk PL. (1981) Metastatic potential is positively correlated with cell surface sialylation of cultured murine tumor cell lines. *Science.* 212 (4502): 1514-6.
- [20] Feijoo-Carnero C, Rodriguez-Berrocal FJ, Paez de la Cadena M, Ayude D, de Carlos A, Martinez-Zorzano VS. (2004) Clinical significance of preoperative serum sialic acid levels in colorectal cancer: utility in the detection of patients at high risk of tumor recurrence. *Int J Biol Markers.* 19 (1): 38-45.
- [21] Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K and, Watson JD. (1994) *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edn. Garland publishing. USA 1255-1294.
- [22] Wu JT. (1966) Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. In: Henry JB (Editor) *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th edn. Philadelphia, WB Saunders Company. 1064-1080
- [23] Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çeviri: Patroğlu TE). *Temel Patoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti; 1995: 210-15.
- [24] Casson PR, Robins P. Tumors of the head & neck and skin. Editors: Mc Carthy JG, May J W, Littler J W, In *Plastic Surgery*. London: W B Saunders Co; 1990: 3614-38.
- [25] Popkin GL. (1990) Tumors of the skin: A dermatologist's viewpoint. In: Mc Carthy JG, May JW, Littler JW. (Editors), *Plastic Surgery*, Saunders Company, USA 3560-3613.
- [26] Tewarson SL, Mittal VP, Singh M, Gupta GP. (1993) Serum sialic acid-an important cancer marker. *Indian J Cancer.* 30 (3): 125-31.
- [27] Ros-Bullon MR., Sanchez-Pedreno P, Martinez-Liarte JH. (1999) Serum sialic acid in malignant melanom patients: An ROC curve analysis. *Anticancer Reserch.* 19: 3619-3622.
- [28] Holzhauser R, Faillard H, Klose W, Huber W, Stickl H, Landthaler M. (1988) Alterations of Acyl-Neuraminic Acids on T-Lymphocytes in cases of melanom. *Klin Wochenschr.* 66: 540-544.
- [29] Matous B, Ciganek EF, Budesinska A, Duchon J. (1987) Biochemical markers of malignant melanom. *Neoplasma.* 34 (1): 77-84.
- [30] Schaumburg- Lever G, Alroy J, Ucci A, Lever WF. (1986) Cell surface carbohydrates in proliferative epidermal lesions. *J Cutan Pathol.* 13: 163-171.
- [31] Fahr C, Schauer R. (2001) Detection of sialic acids and gangliosides with special reference to 9-O-acetylated species in basalio-mas and normal human skin. *J Invest Dermatol.* 116: 254-260.
- [32] Warren L. (1959) The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem.* 234: 1971-75
- [33] Katopodis N, Hirsaut Y, Geller NL, Stock CC. (1982) Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res.* 42: 5270-5275.
- [34] Zubay G. (1993) *Carcinogenesis and oncogens*. In: *Biochemistry*. 3rd ed. Wm. C. Brown Communications, Inc. USA, 979-991.
- [35] Thomas P. (1996) Cell surface sialic acid as a mediator of metastatic potential in colorectal cancer. *Cancer J.* 9: 1-6.
- [36] Yogeewaran G. (1983) Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res.* 38: 289-350.
- [37] Cylwik B, Chrostek L, Szmitkowski M. (2005) Diagnostic value of total and lipid-bound sialic acid in malignancies. *Pol Merkuriusz Lek.* 19 (110): 237-41.
- [38] Schutter EM, Visser JJ, van Kamp GJ, Mensdorff-Pouilly S, van Dijk W, Hilgers J, Kenemans P. (1992) The utility of lipid-associated sialic acid (LASA or LSA) as a serum marker for malignancy. A review of literature. *Tumour Biol.* 13 (3): 121-32.
- [39] Bektemur G, Ozer F, Kanat F, Imecik O. (2003) Diagnostic efficiency of serum lipid-bound sialic acid level in malignant pleural effusions. *Tuberk Toraks.* 51 (3): 265-70.
- [40] Rompanen J, Eskelinen M, Tikajona S, Manonen I. (1997) Total and lipid bound sialic acid in benign and malignant breast cancer. *Anticancer Res.* 17 (2B): 1249-53.
- [41] Menon LG, Kuttan R, Nair MG, Chang YC, Kuttan G. (1998) Effect of isoflavones genistein and daidzain in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16 F-10 melanom cells. *Nut Cancer.* 30: 74-77.
- [42] Matous B, Ciganek EF, Budesinska A, Duchon J. (1987) Biochemical markers of malignant melanom. *Neoplasma.* 34 (1): 77-84.
- [43] Raval GN, Patel DD, Parekh LJ, Patel JB, Shah MH, Patel PS. (2003) Evaluation of serum sialic acid, sialyltransferase and sialoproteins in oral cavity cancer *Oral Dis.* (3): 119-28.
- [44] Silver HK, Murray NR, Worth AJ, Salinas FA, Spinelli JJ. (1983) Prediction of malignant melanom recurrence by serum N-acetylneuraminic acid. *Int J Cancer.* 31: 39-43.
- [45] Rajpura KB, Patel PS, Chawda JG, Shah RM. (2005) Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral precancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 34 (5): 263-7.
- [46] Manoharan S, Padmanabhan M, Kolanjiappan K, Ramachandran CR, Suresh K. (2004) Analysis of glycoconjugates in patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Chim Acta.* 339 (1-2): 91-6.
- [47] Stal S, Spira M. Basal and squamous cell carcinoma of the skin. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th ed. New York:Lippincott-Raven; 1997. p.107-20.
- [48] Broquet P, Baubichon-Cortay H, George P, Lousiot P. (1991) Glycoprotein sialyltransferases in eukaryotic cells. *Int J Biochem.* 23 (4): 385-389.
- [49] Tertov VV, Kaplun VV, Sobenin IA, Orekhov AN. (1998) Low-density lipoprotein modification occurring in human plasma possible mechanism of in vivo lipoprotein desialylation as a primary step of atherogenic modification. *Atherosclerosis.* 138 (1): 183-95.