

Lektinler ve *Viscum Album Agglutinin* (VAA)'nın Antikarsinojen Etkileri

Kemal Ö. ÖZTABAK¹

¹ İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul-TÜRK YE

Özet : Lektinler hücre yüzeyi ve organellerindeki ekerlere spesifik olarak ba lanabilen protein yada glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Lektinlerin normal ve kanserli hücre yüzeylerine ba lanma özelliklerini ve antikarsinojen etkilerini ara tırmak üzere çe itli çalı malar yapılmı tır. Çalı malar daha çok ökse otundan elde edilen bir lektin olan *Viscum album Agglutinin* (VAA) üzerinde yo unla mı tır. Bu çalı maların sonucunda VAA'nın kanserin geli imini yava lattu ı belirtilmi tir. Bu derleme, Avrupada ticari preparatları da bulunan VAA'nın anti-karsinojen etkisini ortaya çıkartmak üzere yapılan ara ırmalar hakkında bilgi vermeyi amaçlamı tır.

Anahtar Kelimeler: Antikarsinojen aktivite, lektinler, VAA.

The Anti-Carcinogen Activities of Lectins and *Viscum Album Agglutinin* (VAA)

Summary : Lectins are protein or glycoprotein compounds that bind sugar on cell surfaces. Due to this characteristic of lectins, there have been numerous studies searching the binding pattern of normal and cancer cell surfaces and its anti-tumor activity. Most of studies have focused on *Viscum album Agglutinin* (VAA) and its anti-carcinogen activity. As a results of these studies, it was reported that VAA curbs the improving of cancer. The aim of the review is to give some information about the studies on the anti-carcinogen activity of VAA launched commercially products in the European market.

Key Words: Anti-carcinogen activity, lektins, VAA.

Giri

Günümüzde kanser hastalarının sayısı hızla artmaktadır. Murray ve ark. (31)'in bildirdi ine göre, ABD'de kanserden ölümler tüm ölümlerin %25'ni olu turmaktadır. Yapılan tahmini hesaplamalar, her yıl do an dört erkekten ve be kadından birisinin kanser ve bu hastalı a ba lı geli en komplikasyonlardan ölece ini göstermi tir (31). Bu nedenlerle bilim dünyası kanser sava nda her yolu denemektedir ve günümüzde klasik tedavi yöntemlerinin yanısıra, özellikle bitkisel kökenli maddelerin kullanıldı ı alternatif tedavi yöntemleri de denmektedir (33).

Tümör hücreleri üzerinde yapılan çalı malarda normal hücrelerin tümör hücresine dönü mesinde hücre üst yüzeyi glikoproteinlerinin oligosakkaritlerinde de imler meydana geldi i saptanmı tır (31). Tümörlerin üst yüzeyindeki bu özel yapılı glikoproteinlere ba lanabilecek bazı maddeler sayesinde vücudun hücre sel savunma sistemlerince daha kolay tanınıp, yok edilebilece i ileri sürülmü tür (7). Bu do rultuda yapılan çalı malar sırasında bitkilerden elde edilen ve hücrelerin üst yüzey glikoproteinleriyle organellerindeki eker kalıntılarına ba lanabilen lektinlerin, immunsistem hücrelerini uyararak hücre sayısını ve aktivitelerini artırdıkları saptanmı tır (2,13,18,40). Bu etkileriyle lektinlerin kanser teda-

visinde kullanılabilece i dü ünülmü ve lektinlerin antikarsinojen etkilerinin ara tırıldı ı birçok çalı ma yapılmı tır (11,14,26,27,28,29).

Lektinler Hakkında Genel Bilgiler

Lektinler genellikle ekerlere spesifik olarak ba lanabilen protein ya da glikoprotein yapısındaki maddelerdir (11,35,37). Lektin kelimesi latince kökenlidir ve seçmek anlamına gelir (11). Lektinlerin virus, bakteri, mantar, bitki, hayvan ve insanlarda birçok çe idinin oldu u bildirilmi tir (8,11). Franz (11), ilk lektinin 1888'de Stillmark tarafından yüksek bir toksik etkiye sahip olan Ricin adlı bir bitkiden elde edildi ini ve bu lektinin eritrositleri çöktürdü ünü belirtmi tir.

Endojen Lektinler

Memeli hayvanlarda bulunan lektinlere "Endojen lektinler" ismi verilmi tir (24). Bu lektinlerden insan plasentasında bulunan galektin-1 (9,13,15,21) ve sı ır kalbinde bulunan da sarcolektin olarak adlandırılmı tır (13,15). Endojen lektinler tümörlü (13) ve tümörsüz (23) dokularda bulunmaktadır. Fakat bunların görevleri henüz aydınlatılmamı tır.

Kayser ve ark. (23) yaptıkları çalı mada insan embriyonik kalp ve karaci erini, N-asetilgalktozaminli ortamda 10-50 hafta bekletmi ler ve son haftalara do ru N-asetilgalktozaminin organlarda galektin-1 ve sarkolektine ba landı ını bildirmi lerdir. Godt ve Gabius (19) yaptıkları çalı -

mada jel filtrasyonu kullanarak 100 g. plasentada 1.5 mg sarcolektin oldu unu saptadıklarını açıklama lardır.

Eksojen Lektinler

Lektinler, do ada birçok bitkide tespit edilmi lerdir. Bu lektinler tespit edildikleri bitkilerin isimleri ile anılmaktadırlar. Örne in: Soya fasulyesinden elde edilen lektine "*Soya fasulyesi Agglütinin*" (SBA), bu day tohumundan elde edilen lektine "*Bu day tohumu Agglütinin*" (WGA), ökse otundan elde edilen lektine "*Ökse otu Agglütinin*" (VAA) adı verilmi tir (11,22,39).

Hücre yüzey ve organellerindeki eker kalıntılarında spesifik olarak ba lanabilme özelli ine sahip (2,3,16) olan lektinlerin normal (1,10,34) ve kanserli (1,34) hücre yüzey ve organellerine ba lanma özelliklerini inceleyen birçok çalı ma yapılmı tır. Naritat ve ark. (34) normal ve metastazik gastrik yüzey mukozası, gastrik adenoma ile intestinal ve diffuz tip gastrik karsinoma doku örneklerinde lektinlerin ba lanma biçimlerini ara tırdıkları çalı mada metastazik mukozada normal gastrik mukozaya göre sitoplazmada *Canovalia ensiformis Agglutinin* (ConA) ba lanmasında artı , *Arachis hipogaea agglutinin* (PNA), *Ulex europaeus Agglutinin* (UEA-1) ve *Dolichos billorus Agglutinin* (DBA) ba lanmasında azalma saptamı lardır. Aynı çalı mada, intestinal karsinomalarda sitoplazmada ConA, PNA ve UEA-1 ba lanması gastrik yüzey mukozasındaki gibiyken, diffuz tip karsinomada sitoplazmada *Triticum vulgare Agglutinin* (WGA) ve UEA-1 ba lanmasının normal gastrik mukozadaki gibi oldu unu bildirmi lerdir. Yine aynı çalı mada adenomlarda, sitoplazmada ConA ve UEA-1 ba lanması intestinal karsinomadaki gibiyken, lümenin yüzeyinde ConA ve UEA-1 ba lanmasının intestinal karsinomalardan farklı oldu unu rapor etmi lerdir. Sıçanlarda kolon kadeh hücrelerinde endoplazmik retikulumun lektinler ile histokimyasal karakterizasyonunu inceleyen Elinger ve Pavelka (10) ise yaptıkları çalı mada *Helix pomatia Agglutinin* (HPA), *Grrifonia simplicifolia Agglutinin* (GSA-I), *Ricinus communis Agglutinin* (RCA), sialik aside spesifik *Limax flavus Agglutinin* (LFA) ve UEA-1'i kullanmı lardır. eker ba lanma deneyleri sonucunda endoplazmik retikulumda da lektin ba lanmasının çok yo un oldu unu ve bunun da adı geçen bölgede yo un laktoz kalıntısının bulunmasından kaynaklandı ını ileri sürmü lerdir.

Viscum album Agglutinin (VAA) Hakkında Genel Bilgiler

Ökse otundan elde edilen lektin de i ik kaynaklarda *Viscum album Agglutinin* (VAA), b-galaktozitespesifik lektin ve mistlotea lektin-I (ML-I) olarak farklı biçimlerde isimlendirilmi tir (11,14). Bird (6) yaptı ı çalı mada, VAA'nın eritrositleri çöktürdü ünü belirtmi ve Ökse otunda bulunan lektini lektin-I (ML-I), lektin-II (ML-II) ve lektin-III (ML-III) olarak ayırmı ve molekül a ırlıklarını sırasıyla 115000, 60000, 50000 dalton olarak bulmu tur. *Viscum album Agglutinin*, A ve B olmak üzere iki zincirlerinden olu maktadır. Bu iki zincir birbirlerine disülfid ba ları ile ba lanmı tır. B zinciri lektinin haptoforik kısmını olu turmakta ve gerçek lektin olarak adlandırılmaktadır. *Viscum album Agglutinin*'in glikokonjugatlara ba lanan kısmı budur. A zinciri ise toksoforik kısmı olu turmaktadır (11,14). *Viscum album Agglutinin*'in immunmodilatör dozundan daha yüksek dozlarının çe itli hücre popülasyonlarında tanımlanamayan toksik bir etkiye neden oldu u bildirilmi ve bu toksik etkinin VAA'nın b-galaktozite ve a-2,6-sialillaktozid ile sonlanan glikokonjugatlara olan spesifikli inden kaynaklanabilece i ileri sürülmü tür (26). Luther ve ark. (30) ML-I'in A ve B zincirinin amino asit kompozisyonlarının farklı oldu unu, fakat her iki zincirin de glikoprotein yapısında oldu unu bildirmi ler ve A zincirinin %10.1, B zincirinin ise %11.0 eker içerd i ini saptamı lardır.

Viscum album Agglutinin (VAA) Anti Kanserojen Etkisi

Viscum album Agglutinin, immunmodulatör etkisi olan bir maddedir. Bu etkisini immunsistem hücrelerinin sayısını ve aktivitesini artırarak göstermektedir (5,25,40). Bunun yanı sıra tümörlü hücre yüzeyine ve organellerine ba lanmasının tümör hücrelerinin immun sistem hücrelerince daha kolay ortadan kaldırılmasını sa layaca ı dü ünülmektedir (15,32). *Viscum album Agglutinin* bu özelliklerinden dolayı kanser tedavisinde kullanım olana ı bulmu ve VAA içeren *Iscador*, *Helikxor*, *Plenosol*, *Vysorel* gibi birçok ticari preparatın de i ik ülkelerde kullanıldı ı bildirilmi tir (30,33,17).

Viscum album Agglutinin'nin non toksik immunmodilatör dozunun belirlenmesi amacıyla yapılan çalı malarda birbirinden farklı birçok doz önerilmi tir (4,12,36). Beuth ve ark. (4) ML-I'in immunmodulatör dozları olan 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 ng/kg vücut a ırlı ndan en uygun olanının 1 ng/kg vücut a ırlı na oldu unu ileri sürerken, Franz ve ark. (12) ise 10, 100, 300 ng uygulamalarında pozitif sonuçlar elde ettiklerini belirtmi lerdir. Buna

kar ilik ara tırmacıların ço u VAA'nın 1 ng/kg vücut a ırlı ina dozunu non toksik immunmodilatör doz olarak kabul etmektedirler (4,5,26,27).

Pryme ve ark (38) non-hodgkin lenfoma tümörlü farelere ML-I'i günlük diyetlerinde 10 mg/kg vucut a ırlı ina olacak ekilde almalarını sa ladıklarında tümörün mikotik aktivitesinin %75 oranında azaldı- nı ileri sürmü lerdir. Beuth ve ark. (5) ise BALB/c farelerde sarcoma L-1 ve RAW 117 deneysel kanser modellerini olu turmu lar ve bu farelere VAA' yı immunmodülâtör dozda subkutan (s.c.) olarak uyguladıklarında peritoneal makrofaj sayısında, do al öldürücü hücre sitotoksitesinde, granüler lenfosit sayısında, granüositlerin fagositotik aktivitesinde, tümör nekrosiz faktör a'da, interlökin-1 ve interlökin-6 salgısında artı oldu unu bildirmi lerdir. Hajto ve Lanzerein (20) 20 adet meme kanserli hastada VAA'nın ticari preparatı olan Iscador'u bir defada 0.36 mg/kg vücut a ırlı ı dozunda intra venöz (i.v.) olarak uyguladıklarında, do al öldürücü hücre sitotoksitesinde ve granüler lenfositlerin fagositotoksik aktivitesinde artı meydana geldi ini bildirmi lerdir. Klett ve Anderer (25) ise VAA'nın bir ba ka ticari preparatı olan Heliksor'un periferik kan mononükleer hücrelerine 72 saat etkimesinden sonra do al öldürücü hücre aktivitesinde artı meydana getirdi ini bulmu lardır.

Kunze ve ark. (26) idrar kesesi tümörlü sıçanlara tedavi amacıyla, VAA'yı immunmodülâtör dozda (1ng/kg vucut a ırlı ı) 6 ay boyunca s.c. olarak uygulamı lar ve sıçanlarda tümör geli iminin % 29.3'ten, %27.9'a geriledi ini bildirmi lerdir. Kuttan ve ark. (28) ise yaptıkları çalı mada Ehrlich ascitesli Swiss albino farelere VAA'nın ticari preparatı olan Iscador'u 83 mg/kg vücut a ırlı ina tek doz intraperitoneal (i.p.) olarak uyguladıklarında tedavi grubunun ya am süresinin tümör grubuna göre %75.0 uzadı nı saptamı lardır. Leroi (29)'de sviçrede Lukas klini ine ba vuran rektum, kolon, rektum ve kolon kanserini beraber içeren hastalar üzerinde Iscador'un etkisini ara tırmı tır. Kolon kanseri bulunan hastalara 17 ay boyunca Iscador vermi ve bu hastaların ya ama oranının %48.0, Iscador ile tedavi edilmeyen hastaların ya ama oranının %12.0 oldu unu bildirmi tir. Aynı çalı mada, rektum kanserli hastalarda Iscador tedavi grubunun ya ama oranı %63.0, tedavi edilmeyen grubun ya ama oranı ise %35.0 olarak bulunmu - tur. Keza, rektum ve kolon kanserinin beraber bulundu u hastalarda Iscador ile tedavi edilen grubun ya ama oranının %54.0, tedavi edilmeyen grubun ya ama oranının ise %24.0 olarak bulundu u belirtilmi tir. Benzer ekilde Kuttan ve ark. (27) tarafından yapılan bir ba ka çalı mada da farelere kimyasal bir karsinojen olan 20-

metilkolantren enjeksiyonunun yanısıra 15 hafta boyunca haftada 2 kez 1ng/kg vücut a ırlı ina Iscador verilm ve bu dozun tüm hayvanlarda tümör olu umunu engellerken etkin dozun altındaki 16.6×10^{-2} , 16.6×10^{-3} , 16.6×10^{-4} ng/kg vücut a ırlı ina doz uygulamalarında sırasıyla hayvanların %35, %50, %83'ünde sarkom geli ti i bildirilmi tir.

Tüm bu çalı maların ı ı ı altında VAA ve VAA'nın ticari preparatlarının kanser tedavisinde kullanımının umut vaadetti ini söylemek yerinde olur. Maddenin özellikle kanser hastalarında ya am süresini uzatması kanser tedavisinde pratikte preparat e-killilerinin de kullanılmasını sa lamı tır. VAA'nın de i ik kanser tiplerinde ve safhalarında daha fazla denenmesi bu maddenin kanser tedavisi için de daha kesin bir yer almasını sa layabilecektir.

Kaynaklar

1. Aoki T, Kawano JJ, Oinuma T, Haraguchi Y, Eto T, Suganuma T, 1993. Human colorectal carcinoma-specific glycoconjugates detected by pokeweed mitogen lectin. *J Histochem Cytochem.*, 41: 1321-1330.
2. Arnusch CJ, Andre S, Valentini P, Lensch M, Russwurm R, Siebert HC, Fischer MJE, Gabius HJ, Pieters RJ, 2004. Interference of the galactose-dependent binding of lectins by novel pentopeptide ligands. *Bioorg Med Chem Lett.*, 14:1437-1440.
3. Bardost A, Brkovic D, Gabius HJ, 1991. Localization of endogenous sugar-binding proteins (lectins) in tumors of the central and peripheral nervous system by biotinylated neoglycoproteins. *Anticancer Res.*, 11:1183-1188
4. Beuth J, Ko LH, Babius HJ, Pulverer G, 1991. Infuence of treatment with the immunomodulatory effective dose of the b-galactoside-specific lectin from mistletoe on tumor colonization in BALB/c-mice for two experimental model systems. *In vivo*, 5: 29-32
5. Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, Burrichter H, Oette K, Pulverer G, 1992. Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. *Clinical Invest.*, 70: 658-661.
6. Bird G, 1986. Erythrocyte agglutinins from plants. In: Franz H. Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology*, 43: 23-34.

7. Bovin NV, Gabius HJ, 1995. Polymer-immobilized carbohydrate ligands: Versatile chemical tools for biochemistry and medical sciences. *Chem Soc Rev.*, 23: 413-421.
8. Bulgakow AA, Park K, Kwang-sik C, Lim HK, Cho M, 2004. Purification and characterisation of a lectin isolated from the manila clam *ruditapes philippinarum* in Krea. *Fish Shellfish Immun.*, 16: 487-499.
9. Chang YY, Chen SJ, Liang HC, Sung HW, Linn CC, Hvang RN, 2004. The effect of galectin-1 on 3T3 cell proliferation on chitosan membranes. *Biometerials*, 25: 3603-3611.
10. Elinger A, Pavelka M, 1992. Subdomains of the rough endoplasmic reticulum in colon goblet cells of rat: Lectin-cytochemical characterization. *J Histochem Cytochem.*, 40: 919-930.
11. Franz H, 1986. Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology*, 43 : 23-34.
12. Franz H, Friemel H, Buchwald S, Plantikow A, Kopp J, Körner I, 1990. The A chain of lectin I from European mistletoe (*Viscum album*) induces interleukin-1 and interleukin-2 in human mononuclear cells. *Lectin Bio Biochem Clinical Biochem.*, 7: 247-250.
13. Gabius HJ, 1987. Endogenous lectin in tumors and the immune system. *Cancer Invest.*, 5: 39-46.
14. Gabius HJ, 1990. Influence of type of linkage and spacer on the interaction of b-galactoside-binding proteins with immobilized affinity ligands. *Anal Biochem.*, 189: 91-94.
15. Gabius S, Kayser K, Bovin VN, Yamazaki N, Kojma S, Kaltner H, Gabius HJ, 1996. Endogenous lectins and neoglycoconjugates: A sweet approach to tumor diagnosis and targeted drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.*, 42: 250-261.
16. Gabius S, Wawoizny R, Wilholm S, Martin U, Wormann B, Gabius HJ, 1993. Adhesion of human lymphoid cell lines to immobilized carbohydrates and to bone-marrow stromal cell layers by surface sugar receptors. *J Cancer.*, 54: 1017-1021.
17. Galanina OE, Kaltner H, Khraltsova LS, Bovin NV, Gabius HJ, 1997. Further refinement of the ligand-binding characteristics for the galactoside-binding mistletoe lectin, a plant agglutinin with immunomodulatory potency. *J Mol Recognit.*, 10 (3): 139-147.
18. Gatman B, Wang K, Han J, Zhu ZY, Huang X, Wang GQ, Robinowich H, Gorelik E, 2004. A novel apoptotic pathway as defined by lectin cellular initiation. *Biochem Biophys Res Comm.*, 316:263-271.
19. Godt KB, Gabius HJ, 1989. Heparin-binding lectin from human placenta: Purification and partial molecular characterization and its relationship to basic fibroblast growth factors. *Biochem.*, 28: 6531-6537.
20. Hajto T, Lanzerin C, 1986. Immunomodulatory effect of iscador: A *Viscum album* preparation. *Oncology*, 43: 51-65.
21. Imbe H, Okamoto K, Kadoya T, Horie H, Senba E, 2003. Galectin-1 is involved in the potentiation of neuropathic pain in dorsal horn. *Brain Res.*, 993: 72-83.
22. Itoh A, Itzuka K, Natori S, 1985. Antitumor effect of sarcophaga lectin on murine transplanted tumors. *Jpn J Cancer Res.*, 76: 1027-1033.
23. Kayser K, Andre S, Böhm G, Donaldo S, Fritz P, Kaltner H, Kayser D, Kunze WP, Nehrlich A, Zeng FY, Gabius HJ, 1995. Developmental regulation of presence of binding sites for neoglycoproteins and endogenous lectins in various embryonic stages of human lung, liver and heart. *Roux's Arch Dev Biol.*, 204: 344-349.
24. Kayser K, Bovin NV, Korchagian EY, Zeilinger C, Zeng FY, Gabius HJ, 1994. Correlation of expression of binding sites for synthetic blood group A-, B- and H- trisaccharides and for sarcolectin with survival of patients with bronchial carcinoma. *Euro J Cancer*, 30: 653-657.
25. Klett CY, Anderer FA, 1989. Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by low molecular weight component from *Viscum album* extract. *Arzn Forsch/Drug Res.*, 39: 1580-1585.
26. Kunze E, Schulz H, Ahrens H, Gabius HJ, 1997. Lack of an antitumoral effect of immunomodulatory galactoside-specific mistletoe lectin on N-methyl-N-nitrosourea-induced urinary bladder carcinogenesis in rats. *Exp Toxic Pathol.*, 49: 1-10.
27. Kuttan G, Menon GL, Kuttan R, 1996. Prevention of 20-methylcholanthrene-induced sarcoma by a mistletoe extract, Iscador. *Carcinogenesis*, 17: 1107-1109.

28. Kuttan G, Vasudevan DM, Kuttan R, 1990. Effect of a preparation from *Viscum album* on tumor development in vitro and in mice. *J Ethnopharm.*, 29: 35-41.
29. Leroi R, 1979. Iscador therapy of inoperable colorectal carcinoma. *Krebsgeschehen*, 6:163-165.
30. Luther P, Mehnert W, Graffi A, Prokop O, 1986. Reaktioneneiniger antikörperähnlicher Substanzen aus Insekten. In: Franz H. Mistletoe lectins and their A and B chains. *Oncology*, 43: 23-34.
31. Murray RK, Mayes AP, Granner DK, Rodwell M, 1993. *Harper'in Biyokimyası*. Barı Kitapevi, İstanbul, 832-835.
32. Müller EA, Anderer FA, 1990. A *Viscum album* oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon γ inducer. *Cancer Immunol Immun.*, 32: 221-227.
33. Naresh, AR, Udupa N, Umadevi P, 1996. Niosomal plumbagin with reduced toxicity and improved anticancer activity in BALB/c-mice. *J Pharm Pharmacol* 48: 1128- 1132.
34. Narita T, Numao H, 1992. Lectin binding patterns in normal, metaplastic, and neoplastic gastric mucosa. *J Histochem Cytochem.*, 40: 681-687.
35. Nishikawa T, Kajii S, Sato C, Yasukawa Z, Kitajima K, Isobe M, 2004. -C-mannosyltryptophan is not recognized by conventional mannose-binding lectins. *Bioorg Med Chem.*, 12:2343-2348.
36. Öztapak K, 1998. Lektin verilen normal ve tümörlü farelerde serum, karaciğer, böbrek AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktiviteleri. Doktora Tezi. İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Biyokimya Programı. İstanbul.
37. Pégard CD, Ponard D, Colomb MG, 2004. Analysis of low molecular weight intracellular association of a human mannan binding lectin (MBL). *Mol Immunol.*, 40: 795-801.
38. Pryme JFP, Bardoez B, Ewen SW, Pusztai A, Pfüller U, 2004. A mistletoe lectin (ML-I)-containing diet reduces the viability of a murine non-Hodgking lymphoma tumor. *Cancer Detect Prev.*, 28: 52-56.
39. Rodriguez AM, Ayude D, Berrocal FJR, Cadena MP, 2004. Concanavalin A chromatography coupled to two-dimensional gel electrophoresis improves protein expression studies of serum proteome. *J Chromatogr B*, 803:337-343.
40. Türkmen G, Gürel A, Öztapak KÖ, Mengi A, 1997. Ratlarda tümör gelişimi üzerine lektinin etkisi. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg.*, 23:255-27

Yazın Adresi:

Araştırma Göz. Dr. Kemal Özdemir Öztapak
 İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi
 Biyokimya Anabilim Dalı
 Avcılar/ İstanbul
 Tel: 0212 470 73 73/17126
 E-mail: oztapak@istanbul.edu.tr