

Kolorektal Kanseri Olgularda Oksidatif ve Nitrozatif Stres

Oxidative and Nitrosative Stress in Patients with Colorectal Cancer

Sabriye Kaya* **Sevgi Eskiocak**** **Hüseyin Ahmet Tezel*****
Ali Rıza Soylu*** **Hasan Celalettin Ümit***** **Sedat Özdemir******
Zeliha Türkyılmaz****

*Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Diyarbakır

**Trakya Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne

***Trakya Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

****Özel Ekol Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Edirne

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserler yaşam kalitesini düşüren, iş-güç kaybına yol açan önemli bir sağlık sorunu olarak günümüzde en sık görülen kanserlerdendir. Birçok kanser tipinde olduğu gibi kolorektal kanser oluşumu ve gelişiminde de oksidatif hasar ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı kolorektal kanserde oksidatif ve nitrozatif stresi incelemek, lökosit aktivasyonu ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma gruplarımızı kolorektal kanser tanısı alan hastalar (n=21) ile kontrol grubu olarak sağlıklı kişiler (n=21) oluşturdu. Serum malondialdehid, plazma nitrotirozin, nitrik oksit ve miyeloperoksidaz düzeyleri analiz edildi.

Bulgular: Kolorektal kanserli hasta grubunda serum malondialdehid ve plazma miyeloperoksidaz düzeyleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu (sırasıyla, $p<0.05$ ve $p<0.01$). Plazma nitrotirozin ve nitrik oksit düzeyleri kolorektal kanser grubunda kontrol grubuna göre artmıştı (ikisi de $p<0.01$). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubundaki parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, kolorektal kanserli olguların plazma nitrik oksit düzeyleri ile plazma nitrotirozin düzeyleri arasında pozitif ilişki ($r = 0.569$, $p<0.01$) olduğu görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak bu bulgular kolorektal kansinomda oksidatif ve nitrozatif stresin etkili olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca, nitrozatif stresin plazma proteinlerinin oksidasyonuna yol açabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser; malondialdehid; miyeloperoksidaz; 3-nitrotirozin; nitrik oksit

ABSTRACT

Objective: Colorectal cancer is one of the most endemic cancers causing significant health problems which decreases life quality and causes job loss. As in several cancer types, it is assumed that oxidative damage and consequent inflammation may have an effect on colorectal cancer composition and development. The aim of our study was to evaluate oxidative and nitrosative stress in colorectal cancer, and to establish its correlation with leukocyte activation.

Materials and Methods: Our study groups consisted of patients with colorectal cancer diagnosis (n=21) and healthy subjects as the control group (n=21). Serum malondialdehyde, plasma nitrotyrosine, nitric oxide and myeloperoxidase levels were determined.

Results: Serum malondialdehyde and plasma myeloperoxidase levels of the cancer group were higher than those of the control group ($p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). The plasma nitrotyrosine and nitric oxide levels were higher in the colorectal cancer group compared to the control group ($p<0.01$ for both). When the groups were evaluated separately, no correlation was determined among parameters of the control group, however a positive correlation was found between plasma nitric oxide and nitrotyrosine levels in the colorectal cancer group ($r = 0.504$, $p<0.01$).

Conclusion: In conclusion, these findings indicate that oxidative and nitrosative stresses are effective in colorectal carcinoma. In addition, it may be concluded that nitrosative stress may cause plasma protein oxidation.

Key Words: Colorectal cancer; malondialdehyde; myeloperoxidase; 3-nitrotyrosine; nitric oxide

GİRİŞ

Kolorektal kanser en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Yaklaşık olarak her yıl 1.2 milyon yeni vakaya ve 608 bin ölüme yol açtığı bildirilmektedir. Erkeklerde yaygınlık bakımından prostat kanserinden sonra ikinci sırada, kadınlarda ise meme ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1,2).

Kolorektal kanser görülme oranları dünyanın değişik coğrafi bölgelerinde farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılında kolon kanseri insidansı erkeklerde %8.69, rektum kanseri insidansı %4.51'dir. Kadınlarda kolon kanseri insidansı ise %6.31 olarak bildirilmiştir (3).

Kolorektal kanser gelişiminde ileri yaş, yaşam tarzı, diyet alışkanlığı gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerin yanı sıra diğer bazı kanser türlerinde olduğu gibi kolorektal kanser gelişiminde de oksidatif ve nitrozatif stres rol oynayabilmektedir (4).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum "oksidatif denge" olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına neden olur. Serbest radikal oluşumu

ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizlik "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Serbest radikaller çeşitli makro moleküllerle reaksiyona girerek pek çok farklı ürünler oluşturup hasara neden olurlar.

Kolon lümen mukozası sürekli olarak reaktif oksijen türlerinin etkisine maruz kalmaktadır. Bu maruziyet okside gıda artıklarından, yüksek düzeyde demir iyonlarından, oksidantlardan, toksinlerden, bakterilerden ve safra asitlerinden kaynaklanmaktadır (5).

Lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehidin (MDA) karsinogenezde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Nayak ve ark. (6) kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyonunu yansıtan MDA seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Leung ve ark. (7) cerrahi şans olmayan olgularda cerrahi olarak tedavi edilebilenlere göre plazma antioksidan düzeylerinin düşük, MDA düzeyinin ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İleri evre tümör olgularının cerrahi şansını kaçırmaması nedeniyle lipid peroksidasyonunun tümör evresiyle birlikte artmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Rainis ve ark. (5) kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada kolonik tümör dokusuyla sağlam kolonik dokuda MDA ve lipid peroksid düzeylerini incelemişler ve tümör dokusundaki seviyelerin sağlam dokuya göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada kolon dokusunda lökosit

enzimleri olan myeloperoksidaz (MPO) ve adenozin deaminaz (ADA) düzeylerine ölçmüşler ve MPO düzeyinin kolon dokusunda sağlam dokuya göre iki katına çıktığını, ADA düzeylerinde de artış olduğunu göstermişlerdir.

Nitrik oksit (NO •) oldukça reaktif bir serbest radikaldir. Yarı ömrü sadece bir kaç saniyedir ve süperoksit gibi serbest radikallerle kolayca birleşir. Biyolojik sistemlerde hızla nitrit ve nitrata parçalanır (8,9). Nitrik oksidin, süperoksit radikali (O₂ •) ile in vivo reaksiyonu sonucu oluşan peroksinitrit (ONOO⁻) proteinlerdeki tirozin kalıntılarını nitratlayarak nitrotirozin (NT) yapısını oluşturur.

Lökositlerdeki solunum patlaması reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu için önemli kaynaklardan biridir. Aşırı lökosit aktivasyonu ROT oluşumunu arttırarak doku hasarına yol açabilir. Literatürde kolon kanseri olgularında lökosit aktivasyonunun göstergesi olan MPO aktivitesinin çalışıldığı çok az çalışma mevcuttur. Literatürde daha çok lipid peroksidasyon ürünleri ve NO• ile kolorektal kanserler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Nitrotirozin ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Kolorektal kanserde oksidatif ve nitrozatif stres konusunda halen yanıtlanmamış sorular bulunmaktadır.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, önemli bir sağlık sorunu olan, yaşam kalitesini düşüren, iş gücü kaybına yol açan kolorektal kanserde oksidatif ve nitrozatif stresi incelemeyi ve kolorektal kanserin lökosit aktivasyonu ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bu doğrultuda kolorektal kanser tanısı almış olan hastaların plazma örneklerinde NT, NO• ve MPO serum örneklerinde MDA düzeylerini ölçerek sağlıklı grup ile karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kolorektal kanser tanısı almış (n=21) ve sağlıklı kişiler (n=21) bu çalışmaya d aihil edildi.

Tanı konmuş diyabet, başka bir kanser, kronik böbrek yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalığı (kronik inflamatuvar barsak hastalığı) olan hastalar ve son bir hafta içinde vitamin (A, E 105 ve C vitaminleri), demir bağlayıcıları (Desferroksamin), ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopurinol), trimetazidin, N-asetil sistein içeren ilaçlar, karnitin, probukol, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kortizon, asetil salisilik asit, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar gibi oksidan stresi etkileyen ilaçları kullananlar ile alkol ve sigara kullananlar ve katılmak istemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrasında sabah venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj sonrası serum ve heparinli plazma örnekleri ayrılarak analiz gününe dek -80°C'de saklandı.

Serum MDA düzeyleri Ohkawa ve ark. (10) tanımladığı yöntemle dayanarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Plazma örneklerinde MPO ve NT analizleri sırasıyla hycult biotechnology marka HK324 ve HK501 no'lu kitler kullanılarak çift sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

Plazma NO düzeyi Cortas ve 117 ark.(11)'nin tanımladıkları metoda göre spektrofotometrik olarak yapıldı.

Bu çalışma için Yerel Etik Kurul onayı alınmış ve katılımcılara bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Her bir grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini incelemek için normal dağılıma uygunluk ve varyansların homojenliği testleri yapıldı. İki grup arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı. Elde edilen değerler ortalama±standart sapma (Ort.±SD) olarak ifade edildi ve p<0.05'in altındaki farklılıklar anlamlı olarak değerlendirildi.

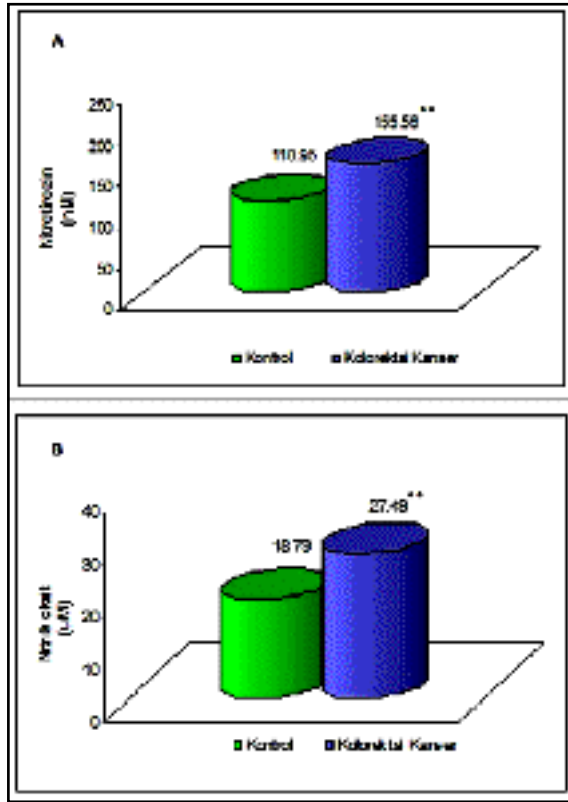
BULGULAR

Kolorektal kanser ve kontrol gruplarındaki olguların yaş ortalaması sırasıyla 60.62 ± 13.80 ve 60.29 ± 13.67 idi.

Serum MDA, plazma MPO, NT ve NO düzeyleri Tablo 1’de görülmektedir.

Kolorektal kanser grubunun serum MDA düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$, Tablo 1).

Kolorektal kanser grubunda plazma NO[•], NT ve MPO düzeylerinin kontrol grubu değer-

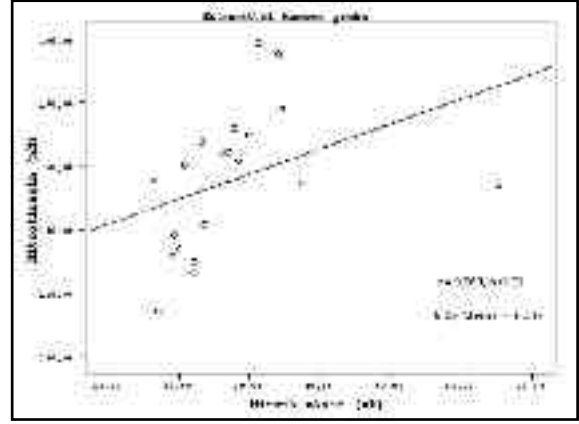


Şekil 1. Plazma nitrotyrosin (A) ve nitrik oksit (B) düzeyleri.

Tablo 1. Serum malondialdehit, plazma miyeloperoksidaz, nitrotyrosin ve nitrik oksit düzeyleri.

	Kontrol Grubu (n=21)	Kolorektal kanserli Grup (n=21)
Serum MDA (nmol/mL)	0.96 ± 0.47	$1.76 \pm 1.26^*$
Plazma MPO (ng/mL)	51.02 ± 20.93	$64.70 \pm 19.79^{**}$
Plazma NT (nM)	110.95 ± 50.17	$155.56 \pm 21.91^{**}$
Plazma NO [•] (µM)	18.79 ± 5.76	$27.49 \pm 10.53^{**}$

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



Şekil 2. Kolorektal kanserli hastalarda plazma nitrik oksit ve nitrotyrosin düzeyleri arasındaki ilişki.

lerine göre istatistiksel olarak anlamlı (hepsi $p < 0.01$) yüksek olduğu saptandı (Tablo 1, Şekil 1).

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubundaki parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, kolorektal kanserli olguların plazma NO[•] düzeyleri ile plazma NT düzeyleri arasında pozitif bir ilişki ($r = 0.569$, $p < 0.01$) saptandı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Kolorektal kanser; günümüzde en sık görülen kanserlerdendir. Kolorektal kanser ülkemizde de son yıllarda belirgin oranda artış göstermektedir. Kolorektal kanserine bağlı ölümler tüm kanser nedeniyle olan ölümlerin %10’unu oluşturmaktadır (1-3).

Birçok kanser tipinde olduğu gibi kolon kanserinin oluşumu ve gelişiminde de oksidatif hasar ve inflamasyonun etkisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kolorektal kanserli olgularda kan ve dokuda oluşan

biyokimyasal değişiklikler ve bunların hastalığın klinik evresi ve ilerlemesiyle ilişkisi hala netleşmemiştir.

Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin artması ve birbirleriyle reaksiyonları sonucu oluşan peroksinitrit gibi daha reaktif türler mitokondrial DNA, RNA, lipid ve proteinlerde nitrasyon, oksidasyon ve halojenasyon reaksiyonları ile artmış mutasyonlara neden olmaktadır. Bunun yanı sıra lipid peroksidasyon ürünleri de DNA'ya saldırıda bulunabilir. Lineolik asid hidroperoksit ile inkübe edilen SW480 kolon kanser hücre hattında genotoksisitenin ve reaktif oksijen metabolitlerinin arttığı bildirilmiştir (12).

Bayraktar ve ark. (13) yaptıkları çalışmada kolon kanserli hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum MDA düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir. Nayak ve ark. (6) ile Bhagat ve ark. (14) kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmalarda lipid peroksidasyonunu yansıtan plazma MDA seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Leufkens ve ark. (15) 521.448 katılımcının 11 yıl izlenmesi ile yaptıkları prospektif çalışmada serum reaktif oksijen türlerinin seviyelerinin kolorektal kanser riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada kolorektal kanserli hastalarda serum MDA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0.05$) yüksek saptadık. Bu bulgumuz literatürdeki bilgilerle uyum sağlamaktadır. Bu bulgular ışığında kolon kanserli hastaların serum MDA düzeyinin yüksek bulunması, serbest oksijen radikalleri ile oluşan lipid peroksidasyonunun sonuçlarından biridir. Bu sonuç kolon kanserinde oluşan doku hasarında serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin rol aldığını düşündürmektedir.

Nitrik oksit fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda hücrel toksisiteyi gösteren bir biyoregülatör moleküldür (8). Nitrik oksit oldukça reaktif bir moleküldür ve doğrudan ya da

peroksinitrit oluşumu yoluyla oksidan etki gösterir. Oldukça reaktif bir türev olan peroksinitrit proteinlerdeki tirozin kalıntılarının orto pozisyonunda nitrasyonu ile NT oluşumuna yol açar. Tirozinin geri dönüşümsüz olarak nitrasyonu, tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümünü engelleyerek, enzim aktivitesinin ve sinyal ileti mekanizmalarının düzenlenmesini etkiler. Nitrotirozin'in, peroksinitrit oksidasyonunun kararlı son ürünü olması nedeniyle NT ölçümünün $NO\bullet$ bağımlı in vivo hasarın tespitinde kullanışlı bir belirteç olduğu bildirilmektedir (16). Szaleczsky ve ark. (17) kolorektal kanserli, aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada plazma $NO\bullet$ düzeylerini kolorektal kanser grubunda ve inflamatuvar barsak hastalığı grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada HPLC metoduyla NT düzeyine baktıklarında 32 kolorektal kanser hastasının 7'sinde pik saptamışlardır. Literatürde kolorektal kanser hastalarında NT düzeylerini biyokimyasal açıdan inceleyen başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda plazma $NO\bullet$ düzeyleri kolorektal kanser grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0.01$) yüksek saptandı. Nitik oksitin oldukça sitotoksik bir türevi olan peroksinitrit hasarının belirteci olan NT düzeyinin de kolorektal kanser grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0.01$) yüksek olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada plazma $NO\bullet$ düzeyleri ile NT düzeyleri arasında kontrol grubunda ilişki bulunmazken kolorektal kanser grubunda pozitif bir ilişki olduğu görüldü. Bu bulgumuz NT oluşumu ile nitrozatif stres arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

Reaktif türlerin oluşumuna yol açan, endojen oksidan enzim olan MPO inflamasyonun bir göstergesidir. Kronik inflamasyon hücrel dengede düzensizliklere, normal hücrelerde büyüme ve maligniteye ilerleyişin başlamasına, değişik türlerde DNA hasar ürünle-

rinin oluşmasına, DNA onarım mekanizmalarının yetersizliğine, proinflamatuvar sitokinlerin artışına ve hasarlanmış hücrelerin apoptozis hızında azalmaya neden olmaktadır (18). Rainis ve ark. (5) kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada kolonik tümör dokusuyla sağlam kolonik dokuda MPO ve ADA düzeylerine bakmışlar ve tümör dokusundaki MPO seviyelerinin sağlam dokuya göre iki kat yüksek olduğunu, ADA düzeylerinin de arttığını göstermişlerdir. Roncucci ve ark. (19) kolorektal kanserli olguların kolon mukozalarında MPO pozitif hücre sayısının kontrol grubundan fazla olduğunu ve MPO pozitif hücre sayısı ile displazi arasında kuvvetli ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde kolorektal kanser olgularında plazma MPO seviyesini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmada kolorektal kanserli olgularda plazma MPO düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak ($p < 0.01$) yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgumuz literatürdeki bulgularla uyum göstermektedir. Kolorektal kanserli olgularda MPO düzeyindeki yükseklik bu olgularda oksidan moleküllerin üretiminde artış olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak, kolorektal kanser hastalarında plazma lipid peroksidasyonunu yansıtan MDA düzeyinin yüksek olarak bulunması kolorektal karsinogeneziste oksidatif stresin rol oynadığını göstermektedir. Plazma NOo ve NT düzeylerinin kolorektal kanser hastalarında yüksek saptanması RNT'nin kolorektal kanser için risk faktörlerinden olan kronik inflamatuvar süreçte iNOS enziminin indüklenmesiyle oluşup miktarlarının arttığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda prekanseröz dönemde indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibitörü kullanımının inflamatuvar nedenlerle olan hiperplaziyi engellediği gösterilmiştir (20). Tümörlü olgularda da prekanseröz dönemde iNOS inhibitörlerinin yararlı etkilerinin olabileceğini ortaya koyabilecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız bu açıdan yol göstericidir. Literatürde kolonda inflamasyon modellerinde iNOS inhibitörleri kullanımının apoptoziste azalmayla birlikte NT ve NO• düzeylerinde de azalma olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte kanserde NT ve NO• düzeyleriyle apoptozis ilişkisini gösteren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine kronik inflamasyonda rol alan enzimlerden plazma MPO düzeyinin yüksek olması bu enzim aracılıklı oluşan reaktif türlerin de kanser oluşumu üzerine etkisi olduğunu açıklamaktadır. Çalışmamız kolorektal kanser olgularında oksidatif ve nitrozatif stresi birlikte ele alan ilk çalışmadır. Yaptığımız çalışmanın ileride kolorektal kanserli hastaların tedavisinde bu enzim inhibitörlerinin ve reaktif türlerini ortamdaki uzaklaştıran antioksidanların kullanılabilirliğini göstermeye yönelik çalışmalara ışık tutacağını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-917.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri (2003, 2004, 2005). <http://www.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi: 27.11.2009.
4. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125(1): 171-80.
5. Rainis T, Maori, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2): 526-30.
6. Nayak SB, Yashwanth S, Pinto SM, Bhat VR, Mayya SS. Serum copper, ceruloplasmin, protein thiols and thiobarbituric acid reactive substance status in liver cancer associated with elevated levels of alpha-fetoprotein. *Indian J Physiol Pharmacol* 2005; 49(3): 341-4.
7. Leung EY, Crozier JE, Talwar D, O'Reilly DS, McKee RF, Horgan PG, et. al. Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008; 123(10): 2460-4.

8. Kılınc A, Kılınc K. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003. P.1-82.
9. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükara EM. Nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS)'ın fizyolojik ve patolojik özellikleri. T Klin Pediatri 2001; 10: 226-36.
10. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid peroxides animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95(2): 351-8.
11. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem 1990; 36(8 Pt 1): 1440-3.
12. Angeli JP, Garcia CC, Sena F, Freitas FP, Miyamoto S, Medeiros MH, et al. Lipid hydroperoxide-induced and hemoglobin-enhanced oxidative damage to colon cancer cells. Free Radic Biol Med 2011; 51(2): 503-15.
13. Bayraktar MR, Harputluoğlu M, Bayraktar NM. Kolon kanserli hastaların serum c-reaktif protein ve malondialdehit düzeylerinin incelenmesi. T Klin J Med Sci 2007; 27: 13-5.
14. Bhagat SS, Ghone RA, Suryakar AN, Hundekar PS. Lipid peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. Indian J Physiol Pharmacol 2011; 55(1): 72-6.
15. Leufkens AM, van Duijnhoven FJ, Woudt SH, Siersema PD, Jenab M, Jansen EH, et al. Biomarkers of oxidative stress and risk of developing colorectal cancer: a cohort-nested case-control study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol 2012; 175(7): 653-63.
16. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 83-9.
17. Szaleczky E, Prónai L, Nakazawa H, Tulassay Z. Evidence of in vivo peroxynitrite formation in patients with colorectal carcinoma, higher plasma nitrate/nitrite levels, and lower protection against oxygen free radicals. J Clin Gastroenterol 2000; 30(1): 47-51.
18. Bartsch H, Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. Langenbecks Arch Surg 2006; 391(5): 499-510.
19. Roncucci L, Mora E, Mariani F, Bursi S, Pezzi A, Rossi G, et al. Myeloperoxidase-positive cell infiltration in colorectal carcinogenesis as indicator of colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(9): 2291-7.
20. Wenzel U, Kuntz S, De Sousa UJ, Daniel H. Nitric oxide suppresses apoptosis in human colon cancer cells by scavenging mitochondrial superoxide anions. Int J Cancer 2003; 106(5): 666-75.

Yazışma adresi:

Dr. Sevgi Eskiocak
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne
E-posta: drseskiocak@hotmail.com
