

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KOLON KANSERLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ
VE ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ**

**Zeynep Deniz YILDIZ
1108203054**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ**

**Tez No: 2013 / 4
2013 – TEKİRDAĞ**

KABUL ve ONAY

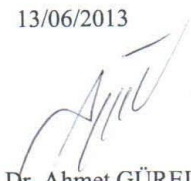
Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı


çerçevesinde Yrd. Doç. Dr. Feti TÖLÜBAŞ danışmanlığında yürütölmüş
bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

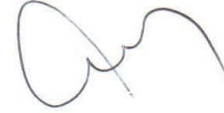
13/06/2013



Prof. Dr. Ahmet GÜREL
Namık Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı



Yrd. Doç. Dr. Feti TÖLÜBAŞ
Namık Kemal Üniversitesi
Üye



Yrd. Doç. Dr. Rafet METE
Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Zeynep Deniz Yıldız' ın "Kolon Kanseri Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesi" başlıklı tezi 13 Haziran Pazartesi günü saat 11.30' da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Niyazi GÜLER
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın başından sonuna her safhasında beni yönlendiren yardımını esirgemeyen, bana her zaman yol gösteren çok değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Feti TÜLÜBAŞ' a, bilimsel yaklaşımları ile daima yol gösteren her zaman örnek aldığım çok değerli Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma, çalışmamızın klinik kısmında büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Rafet METE' ye ve gastroenteroloji polikliniği çalışanlarına, tez çalışmamda istatistiksel analizlerde bana büyük kolaylık sağlayan hocam Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU' ya en derin saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum biyokimya laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez dönemimdeki tüm sıkıntı ve mutlulukları benimle paylaşan, hayatım boyunca maddi manevi her konuda yanımda olan güzel ailem biricik annem Nermin MUT' a, sevgili babam Fahri MUT' a, sevgili ablam Serap MUT' a, her konuda beni destekleyen hayat arkadaşım değerli eşim Ahmet Mithat YILDIZ' a en içten sevgi saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

YILDIZ, D. Z. Kolon Kanserli Hastalarda Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2013.

Amaç: Bu çalışmada, kolon kanseri (KK) tanısı alan hastaların serum bazal ve indüklenebilir paraoksonaz-1 (PON1) ve arilesteraz (ARE) enzim aktivite değerlerinin sağlıklı bireylerin değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız KK tanısı alan 30 tedavi edilmemiş hasta grubu ve benzer yaş-cinsiyetteki sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan oluşmaktadır. Her iki gruptaki bireylerin demografik bilgileri, serum lipid, protein ve tümör belirteci parametreleri kayıt altına alındı. Tüm bireylerin serum bazal ve indüklenebilir PON1 ile ARE aktiviteleri ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi için bağımsız örneklem t – Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Bulgular: KK grubunda serum protein düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunurken karbohidrat antijen 19-9 (CA-19-9) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) tümör belirteci düzeyleri ise istatistiksel olarak yüksek bulundu. Bazal ve indüklenebilir PON1 aktiviteleri sağlıklı kontrol grubuna göre KK grubunda istatistiksel olarak düşerken ARE aktivitesinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Sonuç: KK hastalarda serum bazal ve indüklenebilir PON1 aktivitelerindeki anlamlı azalma, bu antioksidan enzim aktivitesinin KK kanseri patogenezi ile ilişkili olduğunu ve bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri, paraoksonaz, arilesteraz, antioksidan

ABSTRACT

YILDIZ, D. Z. Paraoxonase and Arylesterase Activity in Patients with Colon Cancer, Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdag, 2013.

Objectives: In this research, it is aimed to compare the basal and inducible paraoxonase-1 (PON1) and arylesterase (ARE) enzyme activities in healthy individuals and patients with colon cancer (CC).

Material and Methods: This research is comprised of 30 untreated patients diagnosed with CC and healthy individuals with similar age-gender background. The serum lipid, protein and tumor marker levels, and demographical information of every individual in both groups were recorded. Serum basal and inducible PON1 and ARE activities of every individual were determined. Statistical analysis of the data was made by using Independent Samples t-Test and Mann-Whitney U test.

Conclusion: The significantly decrease in serum basal and inducible PON1 activities in CC patients shows the fact that this antioxidant enzyme activity is related to CC pathogenesis and can be used as a marker.

Results: Serum protein levels were found to be significantly lower in the patients with CC compared to healthy control group. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) tumor marker levels have been found to be significantly higher in the CC group compared to healthy control group. Basal and inducible PON1 activities were found significantly lower in CC group compared to healthy control group, however there was not a significantly change in ARE activity.

Key Words: Colon cancer, paraoxonase, arylesterase, antioxidant

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolon Kanseri	2
2.1.1. Kanser Biyokimyası	2
2.1.2. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Kolon Kanseri Risk Faktörleri	3
2.1.4. Kolon Kanseri Etiyolojisi	4
2.1.4.1. Diyet	4
2.1.4.2. Obezite	4
2.1.4.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	4
2.1.4.4. Çevresel Faktörler	5
2.1.4.5. Lokalizasyon	5
2.1.4.6. Özgeçmişte Adenom ve Karsinom	5
2.1.4.7. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü	5
2.1.4.8. Diğer Faktörler	5
2.1.5. Kolonda Tümör Gelişimi	6
2.1.6. Kolon Kanseri Tanısında Kullanılan Testler ve Yöntemler	6
2.1.6.1. Tümör Belirteçleri	6
2.1.6.2. Kolonoskopi	7
2.1.6.3. Patoloji	7
2.2. Serbest Radikaller	8

2.2.1. Süperoksit Radikali	8
2.2.2. Hidrojen Peroksit	8
2.2.3. Hidroksil Radikali	8
2.2.4. Singlet Oksijen	9
2.3. Serbest Radikal Kaynakları	9
2.3.1. Biyolojik Kaynakları	9
2.3.2. İntrasellüler Kaynakları	9
2.3.3. Serbest Radikallerin Oluşumu	9
2.4. Serbest Radikallerin Etkileri	10
2.4.1. Lipitlere Etkileri	10
2.4.2. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	10
2.4.3. Proteinlere Etkileri	10
2.4.4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	10
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	11
2.5.1. Antioksidan Etki Tipleri	11
2.6. Paraoksonaz	12
2.6.1. PON1 Enziminin Yapısı ve Aktiviteleri	13
2.6.2. PON 2	14
2.6.3. PON 3	14
2.6.4. Arilesteraz	14
2.6.5. İndüklenebilir PON	15
2.6.6. PON1 Polimorfizm	15
2.6.7. PON1 Sentezi ve Salgılanması	15
2.6.8. Paraoksonaz Aktivitesini Etkileyen Faktörler	17
2.7. Kanser ve Paraoksonaz	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta seçimi	18
3. 2. Biyokimyasal Testler	18
3. 2. 1. Glukoz, Lipit ve Protein Düzeyleri Ölçümleri	18
3. 2. 2. Tümör Belirteci Düzeyleri Ölçümleri	18
3. 2. 3. PON Aktivite Ölçümü	18
3. 2. 4. İndüklenebilir PON Aktivite Ölçümü	20

3. 2. 5. Arilesteraz Aktivite Ölçümü	20
3. 3. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31
EKLER	
EK 1- Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A°	Angström
APC	Adenomatous Polyposis Coli
ARE	Ariesteraz
Ca	Kalsiyum
CA19-9	Karbohidrat Antijen 19-9
CaCl ₂	Kalsiyum Klorür
CAT	Katalaz
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
Co ⁺²	Kobalt
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
FAP	Ailesel Adenomatöz Polipoziskoli
GPx	Glutasyon Peroksidaz
Gr	Gram
GST	Glutasyon Transferaz
HCL	Hidroklorik Asit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
H ₂ O	Su
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksid
HNPCC	Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
kDa	Kilodalton
KK	Kolon Kanseri
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
M	Molar
MDA	Malondialdehit
Mg ⁺²	Magnezyum

Mg	Miligram
ml	Mililitre
μ L	Mikrolitre
mM	Milimolar
Mn ⁺	Mangan
mRNA	Haberci RNA
NaCl	Sodyum Klorür
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
Nm	Nanometre
O ₂	Moleküler Oksijen
OH	Hidroksil Radikali
Ort \pm sd	Standart Sapma
Ph	Potansiyel Hidrojen
PON	Paraoksanaz
PON 2	Paraoksonaz 2
PON 3	Paraoksonaz 3
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SAA	Serum Amyloid A
SOD	Süperoksit dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
TNF α	Tümör Nekroz Faktör α
U/ml	Ünite\mililitre
U/L	Ünite\litre

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1.Paraoksonazın yapısı	13
Şekil 2.2.Paraoksonaz reaksiyonu	19
Şekil 2.3.Arilesteraz aktivitesi	21
Şekil 4.1.Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait PON1 aktivitesi	24
Şekil 4.2.Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait indüklenbilir PON1 aktivitesi	25
Şekil 4.3.Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait ARE aktivitesi	26

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 3.1.Serum PON1 Aktivitesi Ölçümü	19
Tablo 3.2.Serum İndüklenebilir PON Aktivitesi Ölçümü	20
Tablo 3.3.Serum Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü	21
Tablo 4.1.Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik, metabolik, biyokimyasal ve hormonal parametreler (ort±s.d)	23

1. GİRİŞ

Kanser dünyada ve ülkemizde en önemli sağlık sorunlarından birisini oluşturmaktadır. Kanser hem dünyada hem de ülkemizde % 20' lik oran ile kardiyovasküler hastalıklardan sonra 2. ölüm nedenidir (Jemal ve diğ. 2004). Kolorektal kanserler, tüm kanserler arasında sıklık sırasına göre, dördüncü, kanser mortalitesi açısından ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (Hawk ve diğ. 2002).

Kanser oluşumu kimyasal ajanlar, virüsler, radyasyonik etkiler, genetik faktörler, herediter özellikler, yaşam biçimi, obezite, diyet gibi çok çeşitli etkenlerle tetiklenmektedir. Kanser muhtemel sebepleri arasında hastalığın hem başlangıcında hem de gelişiminde suçlanan major risk faktörleri, deoksiribonükleik asit (DNA) ve diğer hücrel moleküllerin serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından hasarlanması sayılabilir.

Oksidatif stresin kanserde klinik progresyonu artırdığı bilinmektedir (Khanzode 2004). Endojen ve ekzojen antioksidanlar, kansere neden olan SOR'u nötralize ederek veya etkisini engelleyerek kanser gelişimini önleyebilmektedirler (Borek 1986).

Antioksidanlar normal hücreleri uzun ve kısa dönemde SOR'e bağlı hasarlanmadan korumaktadır (Borek 1986). Paraoksanaz (PON1), karaciğerde ve serumda bulunan lipofilik bir antioksidandır (Blatter 1993). PON1'in antioksidan rolü düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna karşı koruyucu etkisinden kaynaklanır (Mackness 1991). Tümör gelişimine yol açan doku hasarında SOR'un yükselmesi karşısında antioksidan aktivitenin azalması da önemli rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, kanser etyolojisinde rolü olduğu düşünülen antioksidan enzimlerden PON1 ve arilesteraz (ARE) aktivitelerindeki değişimin kolon kanseri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kolon Kanseri

2. 1. 1. Kanser Biyokimyası

Kanser vücudun herhangi bir yerindeki bir hücre grubunun kontrolsüz olarak çevresindeki normal hücrelerden daha hızlı çoğalması, farklılaşmasının bozulması, çevre dokulara infiltrasyonu ve kanser hücrelerinin dolaşıma geçerek vücudun farklı bölgelerine metastazı ile karakterize bir hastalıktır (Connolly 2003). Kanser hücrelerinde büyüme denetimi azalır veya ortadan kalkar ve çevresindeki dokuları işgal ederek vücudun diğer bölümlerine yayılır (Murray 1996).

Organizma, organ, doku gelişimi, hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını içerdiği gibi hücre ölümlerini de sağlar. Hasarlı dokuların onarımı somatik hücrelerin ve destek dokunun çoğalması ile gerçekleşmektedir. (Lodish ve diğ. 2000). Hücre büyümesi, farklılaşması ve çoğalmasında rolü olan proto-onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar tümör gelişimine, tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar ise hücre döngüsünün inhibisyonunu engelleyerek anormal hücre büyümesine neden olur (Vermeulen ve diğ. 2003).

Tümör benign ve malign olmak üzere 2 çeşittir. Benign tümörde, tümör hücrelerinin büyüme denetiminde azalma görülse de bunlar yerel dokuları istila etmez veya vücudun diğer bölümlerine yayılmazlar (Murray 1996). Benign tümörler kapsül oluştururlar ve canlının yaşamını çok fazla tehlikeye atmazlar. Bununla birlikte sinir sistemi, damarlar ve kanallara basınç yaparak hastalık belirtileri oluştururlar. Ancak iyi huylu bir tümör zamanla malign tümöre dönüşebilir (insan kolon adenomları gibi), ya da kendiliğinden gerileme gösterebilir (Erer ve Kıran 2005). Malign hücreler tümörlerden ayrılıp vücudun başka bir bölgesine gittiğinde ikinci bir tümöre sebep olur. Buna metastaz denir (Gardner ve diğ.1991). Malign tümörler kapsül oluşturmazlar ve başka dokulara yayılmak için dolaşım sistemine katılırlar ve gittiği dokularda kansere sebep olurlar (Darnell ve diğ. 1990).

2. 1. 2. Kolon Kanseri Epidemiyolojisi

Kolon kanseri, görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümler bakımından; kadınlarda akciğer ve meme, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserlerinden sonra

üçüncü sıradadır. (Siegel ve diğ. 2011). Kolon kanseri insidansı genel olarak, dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artmıştır. Kolon kanseri, Kuzey Amerika, Batı Avrupa, İskandinavya, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak rastlanan ve kanser ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur (Kuşakçıoğlu ve diğ. 2003).

2. 1. 3. Kolon Kanseri Risk Faktörleri

- Kolon kanseri için yaş, dominant risk faktörlerindedir. Kolon kanserli olgular her yaşta görülebilmekle beraber 50 yaşın üzerinde görülme sıklığı artmaktadır. Kolon kanserlerinin % 80' i sporadik olarak görülmekte, % 20' sinde ise aile hikayesi ve kalıtsal faktörler rol almaktadır. (Frezza ve diğ. 2006).
Epidemiyolojik çalışmalar; aşağıdaki durum ve karakteristiklere bağlı olarak kolorektal kanser riskinin arttığını göstermiştir. (Bruce ve diğ. 1983)
- Kolorektal kanser aile hikayesi, kolorektal kanser gelişim riskini artırır. Eğer birinci derecede aile yakınında kolorektal kanser varsa risk 1,7 kat artar.
- Batılı/şehirli toplumlar
- Kırmızı etten zengin diyet
- Artmış anaerobik barsak florası
- Diabetes mellitus / insülin direnci: non-diabetiklerle karşılaştırıldığında diabetiklerde kolon kanser riski % 30 fazladır.
- İnflamatuar barsak hastalığı olan Crohn ve ülseratif kolitin yaygınlığı kanser süresi ile ilişkilidir ve insidansı arttırdığı görülür. Ülseratif kolitte kolon kanser riski 10 yılda yaklaşık %10, 20 yılda %20 ve 30 yılda %35'tir. Total kolektomi kolon kanser riskini ortadan kaldırır.
- Sigara içimi
- Alkol bağımlılığı
- Üreterosigmoidostomi
- Streptokok bovis bakteriyemi
- Pelvik radyoterapi
- Uzun süreli barsak hastalığı
- Sedanter yaşam

2. 1. 4. Kolon Kanseri Etiyolojisi

2. 1. 4. 1. Diyet: Kolon kanseri, yağ tüketimi az olan toplumlarda daha az sıklıkta görülür. Kolon kanseri görülme sıklığı yüksek olan batı ülkelerinde ortalama yağ oranı, toplam kalorinin % 40-50' sini oluştururken, düşük sıklıkta görülen toplumlarda yalnızca % 10-15' ini oluşturmaktadır. Diyetle yağ alımıyla karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Kolon bakterileri bu bileşikleri sekonder safra asitlerine, kolesterol metabolitlerine ve diğer toksik metabolik bileşiklere dönüştürür. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Balık ve tavuk eti yerine kırmızı et tüketiminin artması, kolon kanseri insidansını artırdığı bulunmuştur (Gönen ve diğ. 2004). Epidemiyolojik çalışmalarda sebze ve meyvenin bol tüketimi, kolon kanseri riskiyle ters orantılıdır. Diyetteki lif, dışkı hacmini ve buna bağlı transit hızını artırarak intraluminal karsinojenlerin mukozaya ile temasını azaltır. Ayrıca lifli gıdalar, barsaktaki karsinojen safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltırlar (Kuşakçioğlu ve diğ. 2003).

2. 1. 4. 2. Obezite: Epidemiyolojik çalışmalarda bel çevresi, bel-kalça oranı ve kolon kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivite de kolon kanseriyle ters ilişkili bulunmuştur. Adiponektin, adipoz doku tarafından salgılanan yakın zamanda tanımlanmış bir mediatör olup obezitede düzeyi azalmaktadır. Kolonik epitelyal kanser hücreleri üzerine proinflamatuvar ve büyümeyi uyarıcı etkileri vardır. Kolorektal adenomların sayısı ve adenomun boyutu, artmış visseral yağ birikimi ve azalmış plazma adiponektin düzeyleri ile ilişkilidir (Otake ve diğ. 2005).

2. 1. 4. 3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda risk artmıştır. Distal kolitte risk en düşüktür. Uzun süreli kolit, yaygın tutulum (pankolit), ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit ve hastalığın süresi risk artışına neden olmaktadır. Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda % 2, 20 yılı geçenlerde % 8 ve 30 yıl olanlarda % 18-20 olarak bulunmuştur. Kolon kanseri, Crohn hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalığında kalın barsak karsinomu gelişme riski, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek, ülseratif kolitten daha düşüktür (Nuako ve diğ. 1998).

2. 1. 4. 4. Çevresel Faktörler: Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi kolon kanserinin az görüldüğü bölgelerden, sık görüldüğü bölgelere göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının göç ettikleri bölgede yaşayanların düzeyine çıkması, çevresel faktörlerin etyolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Çok düşük kolon kanser sıklığı bulunan Japonya'dan ABD'ye göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının 2,5-3 kat arttığı belirlenmiştir (Gönen ve diğ. 2004).

2. 1. 4. 5. Lokalizasyon: Kolon kanserlerinin daha çok sigmoid kolon ve rektumda yerleşmekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar anatomik dağılımın distalden proksimale yer değiştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir (Majerus ve Picus 2002).

2. 1. 4. 6. Özgeçmişte Adenom ve Karsinom: Yapılan çalışmalara göre kolon kanserlerinin büyük bir kısmı daha önce var olan adenomlardan kaynaklanmaktadır. Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ile artar. Çapı 1 cm' den büyük olan, villöz karakterde, şiddetli displazi gösteren adenomlarda kanser riski artmıştır. Meme, endometriyal, over kanseri öyküsü olan kadınlarda da kolorektal kanser riski yüksektir (Gönen ve diğ. 2004).

2. 1. 4. 7. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü: Sporadik kolorektal kanserlilerin birinci derece yakınlarında kolorektal kanser gelişme riski 2-4 kat artmaktadır. Eğer kanser, aile üyesinin 50 yaşından küçük bir bireyinde ortaya çıkmış ise risk daha da artmıştır (Kuşakçioğlu ve diğ. 2003). Herediter kolorektal kanserler, tüm vakaların % 6-10' unu oluşturmaktadırlar. Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) otozomal dominant kalıtımla geçerler. FAP, genetik bir pankolonik adenomatöz polipozistir. Gençlik yaşlarında oluşmaya başlar ve profilaktik total kolektomi yapılmazsa tüm hastalarda kolon kanseri oluşması hemen hemen kaçınılmazdır. Predispozisyon yaratan defektli APC tümör-süpresör geni taşıyan hastaların hepsinde 55 yaşına gelindiğinde kolon kanseri gelişmektedir. Hastaların tüm hücrelerinde spesifik mutasyonların olduğu kalıtsal hastalığın aksine, kanserle ilişkili genetik mutasyonlar tümörün kendisiyle sınırlıdır. Hastalığın kalıtsal modellerine ilişkin çalışmalar kanserin çok daha sık olan sporadik şeklinin genetiğinin büyük ölçüde anlaşılmasını sağlamıştır (Erarslan 2007).

2. 1. 4. 8. Diğer Faktörler: Diyabet hastalarında kolon kanseri insidansında artış olduğu gösterilmiştir (Otake ve diğ. 2005). Kolesistektomi ve

üretorosigmoidostominin kolon kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (Mercer ve diğ. 1995). Akromegalide gerek kolon adenomları gerekse gastrointestinal kanser sıklığı artmıştır (Bogazzi ve diğ. 2006).

2. 1. 5. Kolonda Tümör Gelişimi

Kolondaki tümör gelişiminde birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikiminin görüldüğü iki farklı yol vardır. Bu mutasyonlar, gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklılık gösterirler. Adenom-karsinom süreci olarak da adlandırılan ve sporadik kolon karsinomlarının yaklaşık % 80' inde görülen APC/B-katenin yolu; kromozomal dengesizlik ile karakterize moleküler olayların yanısıra morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalarla gerçekleşir. APC geninin ürünü olan APC proteini 2843 aminoasitten oluşmaktadır ve 310 kD molekül ağırlığına sahiptir. APC hücrede birçok biyomolekül ile etkileşim halinde bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle multidomain bir proteindir. Birçok bağlanma bölgesi içeren bu proteinin WNT/B katenin sinyal yolunda görev alan B-katenin ve yıkıcı kompleksi oluşturan GSK3B enzimi ile axin proteinine bağlandığı belirlenmiştir (Spink ve diğ. 2000; Fearnhead ve diğ. 2001). Tümör baskılayıcı bir gen olan APC geninin mutasyon sonucu hastalık oluşturabilmesi için her iki allelde de bozukluk olması gerektiği ifade edilmektedir (Segditsas ve diğ. 2009).

Bu bozuklukların sonucu olarak da kolorektal kanser, gastrik kanserler, asiner hücre karsinomları, prostat kanseri gibi birçok kanserin meydana geldiği literatürde geniş yer almaktadır. Bu mutasyonlar sonucu APC proteini işlev yapamadığı için kompleksin B-katenin' i fosforilleme etkisi ortadan kalkmakta ve sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonu gerçekleşmektedir.

Lokalize bir epitel proliferasyon ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili olan ikinci yol ise sporadik vakaların % 10-15' inde saptanmıştır. Bu yolda mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir. Tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur (Otake ve diğ. 2005). WNT/B-katenin sinyal yolu erişkin dokularda apoptozis, adipogenez, anjiogenez, sinaps oluşumu gibi olaylarda rol almaktadır. Bununla birlikte bu sinyal yolunda meydana gelen bozuklukların

kanser başta olmak üzere birçok ciddi hastalığın etiyojisinde rolü olduğunun düşünülmesi, son yıllarda bu sinyal yolu ile ilgili araştırmaları arttırmıştır.

2. 1. 6. Kolon Kanseri Tanısında Kullanılan Testler ve Yöntemler

2. 1. 6. 1. Tümör Belirteçleri: Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbohidrat antijen (CA19-9), kolorektal tümörlerde kullanılan tümör belirteçleridir. CEA, klinikte kolorektal kanserler dışında, meme, mide, pankreas kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçtir. Malignite dışında, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı ile mide, barsak sistemi, karaciğer ve akciğerin iyi huylu patolojilerinde de yükseldiği görülebilir. CA19-9, klinikte kolorektal kanserler dışında, mide, pankreas, safra yolları ve over kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçtir. Malignite dışında, sarılık, mide, barsak, pankreas, karaciğer, safra kesesinin benign lezyonları, diabetik nefropati ve çeşitli romatizmal hastalıklarda da yükseldiği görülebilir. Her iki belirteçten herhangi birinin cerrahi sonrası düzeyinin artması tümör rekürrensini düşündürür (Türkçapar ve diğ. 2005).

2. 1. 6. 2. Kolonoskopi: Kalın bağırsağın içinin görölerek incelendiği teşhis yöntemine kolonoskopi denir. Kolonoskopi sırasında dışarıdan içeriye doğru tüm kalın bağırsak bölümleri (anüs, rektum, sigmoid kolon, inen koloni transvers kolon ve çıkan kolon) ve gerekirse ince bağırsağın son kısmı (terminal ileum) incelenir. Konvansiyonel kolonoskopi, tüm kolonun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (Walsh ve diğ. 2003).

2. 1. 6. 3. Patoloji: Kolon kanserlerinin büyük çoğunluğu (% 95) adenokarsinomdur. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom, karsinoid tümörler, adenoskuamöz ve indiferansiye karsinomun yanı sıra nadiren sarkom ve lenfomalar gibi nonepitelyal tümörler de görölmektedir (Küpelioğlu ve diğ. 2004). Kolorektal kanserlerin sadece %25' i rijit sigmoidoskopi ile görölebilecek seviyede olup %60' ıda fleksibl sigmoidoskopi ile erişilebilecek seviyededir. Kolon tümörlerinin yaklaşık 1/3' i rektumda yerleşirken kalan 2/3' lik bölümü kolonun diğer kısımlarında ve özellikle sol kolonda yerleşim gösterir.

2. 2. Serbest Radikaller:

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller normal metabolik olaylar sırasında

oluşabilecekleri gibi çok çeşitli dış etkenlere bağlı olarak da oluşabilirler (Barber ve Harris 1994). Çok kısa yaşam sürelerine rağmen, yapılarındaki dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir. Eşlenmemiş elektron bu molekülleri oldukça reaktif hale getirir. Etkileşime girdikleri molekülden bir elektron alarak veya ona bir elektron vererek molekülün yapısını bozarlar. Böylece radikal olmayan bir yapı, radikale dönüşmüş olur. (Halliwell 1994; Bast ve diğ. 1991; Onat ve Emerk 1997; Kazzaz ve diğ. 1996; McCord 1993). Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonuyla, çok sayıda ve yüksek derecede ROS oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son su (H_2O)'ya indirgenir (Cheeseman ve Slater 1993; Halliwell 1991; Uysal 1998).

2. 2. 1. Süperoksit radikali: Aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşan ilk ürün süperoksit radikalidir. Oksijenin potansiyel olarak toksik bir madde sayılmasının asıl nedeninin bu dönüşüm olduğu ileri sürülmektedir. Endojen oksijen radikallerinin en büyük kaynağı olan süperoksit radikali hem oksitleyici, hem de redükleyici özelliğe sahiptir. Süperoksit radikali, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarını indirgemesi nedeniyle çok önemlidir (Akkuş 1995; Bruce 1983; Halliwell 1984; Scandalios 2002).

2. 2. 2. Hidrojen Peroksit: Moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşerek hidrojen peroksidi (H_2O_2) meydana getirir. H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. (Markesbery 1997).

2. 2. 3. Hidroksil Radikali: Hidroksil radikali ($OH\cdot$) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Suyun iyonize radyasyona maruz kalması ile oluşur. (Cheeseman ve Slater 1993; Akkuş 1995; Reiter ve diğ. 1997). Nükleer ve mitokondriyal DNA, membran lipitleri ve karbonhidratları gibi, hücrenin makro molekülleri üzerine yıkıcı etki yapmaktadır (Halliwell 1993; Halliwell 1994).

2. 2. 4. Singlet Oksijen: Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için bir radikal değildir. Ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir (Akkuş 1995).

2. 3. Serbest Radikal Kaynakları: Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu normal metabolik olayların seyri sırasında ve organizmanın çeşitli dış etkilere maruz kalmasıyla meydana gelir. Serbest radikaller, iyonize radyasyon, stres yapıcı durumlar, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucunda vücuttaki biyolojik fonksiyonların yan ürünü olarak oluşurlar (Basagal 1990).

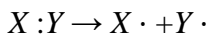
2. 3. 1. Biyolojik Kaynakları: Aktive olmuş fagositler, antineoplastik ajanlar (nitrofurantoin, bleomisin, doxorubicine ve adriamicine), radyasyon, alışkanlık yapan maddeler (alkol ve uyuşturucular), çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi pestisidler, sigara dumanı, solventler, anestezipler, aromatik hidrokarbonlar) ve stres sonucu oluşan katekolaminlerin oksidasyonu serbest radikal kaynağıdır (Poyrazoğlu ve diğ. 2005).

2. 3. 2. İntraselüler Kaynakları: Küçük moleküllerin otooksidasyonu (tioller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidropterinler, antibiyotikler), enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin), mitokondrial elektron transportu, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri (sitokrom P-450, sitokrom b5), peroksizomlar (oksidazlar, flavoproteinler), plazma membranı (lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, lipid peroksidasyonu), oksidatif stress yapıcı durumlar sayılabilir (iskemi, travma, intoksikasyon) (Poyrazoğlu ve diğ. 2005).

2. 3. 3. Serbest Radikallerin Oluşumu

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler (Cheeseman ve Slater, 1993):

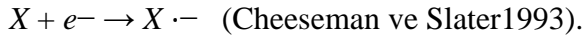
1- Kovalent bağı oluşturan elektronlardan birinin bağı atomlarından birinde, diğerinin ötekisinde kalmasıyla sonuçlanan bağı kırılması.



2- Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı. Kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalır. Böylece serbest radikaller değil iyonlar meydana gelir.



3- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



2. 4. Serbest Radikallerin Etkileri

2. 4. 1. Lipidlere Etkileri (Lipid peroksidasyonu): Bütün biyolojik moleküller içerisinde serbest radikallere karşı en hassas olan ve onlardan en çok etkilenen lipidlerdir. Yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Ayrıca reaktif oksijen türleri karakteristik etkileriyle diğer bileşiklerden olduğu gibi lipidlerden de elektron kopararak lipid radikalleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımına lipid peroksidasyonu denilmektedir. Bu durum yeni radikaller üreterek zincir reaksiyonlara neden olduğu için çok zararlıdır ve meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (Cheeseman, 1993; Bottje ve diğ. 1995; Odeleye 1990).

2. 4. 2. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri: Glukoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 , peroksitler ve okzalaldehyitler oluşabilir. Okzalaldehyitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Akkuş 1995; Chopineau ve diğ. 1994).

2. 4. 3. Proteinlere Etkileri: Proteinler de serbest radikallerin hedefleridirler. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve $-SH$ grubu (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein) ihtiva eden proteinler kolayca okside olabilirler (Aruoma 1998).

2. 4. 4. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri: DNA yapısında oksidatif hasara sebep olan pek çok faktör vardır. İyonize radyasyon, artmış oksijen konsantrasyonu, ksantin oksidaz ve çeşitli kimyasallar aşırı radikal oluşumuna neden olarak direkt hasara yol açarlar. DNA, serbest radikallerden kolay zarar görebilen önemli bir hedeftir (Winrow 1993; Halliwell 1994; Yıldız ve Çiçek 2004).

2. 5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizması vardır. (Yesilkaya ve diğ. 2000; Scandalios 2002). Organizmada SOR oluşurken eş zamanlı olarak serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek için antioksidan savunma mekanizması gelişmektedir. Vücut biyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için oksidan ve antioksidan iki sistemi dengelemeye çalışır. Ancak SOR aşırı miktarda veya antioksidan savunmanın tam olarak fonksiyon görmediği durumlarda meydana gelirse oksidatif stresin olumsuz etkileri ortaya çıkabilir. (Allen ve Tresini 2000). Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu verip, bu radikalleri kendilerine bağlayarak ya da onları daha zayıf bir moleküle çevirerek radikal hasarını önlerler. Antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler (Freeman ve Crapo 1982; Cheeseman ve Slater 1993).

2. 5. 1. Antioksidan Etki Tipleri

Antioksidan savunma sistemleri etkilerini 4 şekilde gösterir:

Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini daha zayıf bir moleküle çevirme ya da tutma etkisi.

Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen iyonu vererek inaktif hale getirme veya etkisini azaltma.

Tamir Edici Etki: Bu etki ile okside proteinler proteolitik enzimler tarafından; membran lipidleri ise lipazlar, acil transferazlar ve peroksidazlar tarafından ortadan kaldırırlar.

Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak reaksiyon zincirini kırarlar (Marzatico ve Cafe 1993).

Antioksidan türleri; antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (Akkus 1995; Scandalios 2002). Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial sitokrom oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α - tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini

oluşturmaktadırlar (Akkus 1995; Scandalios 2002; Gupta ve diğ. 2004). Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (Akkus 1995; Scandalios 2002).

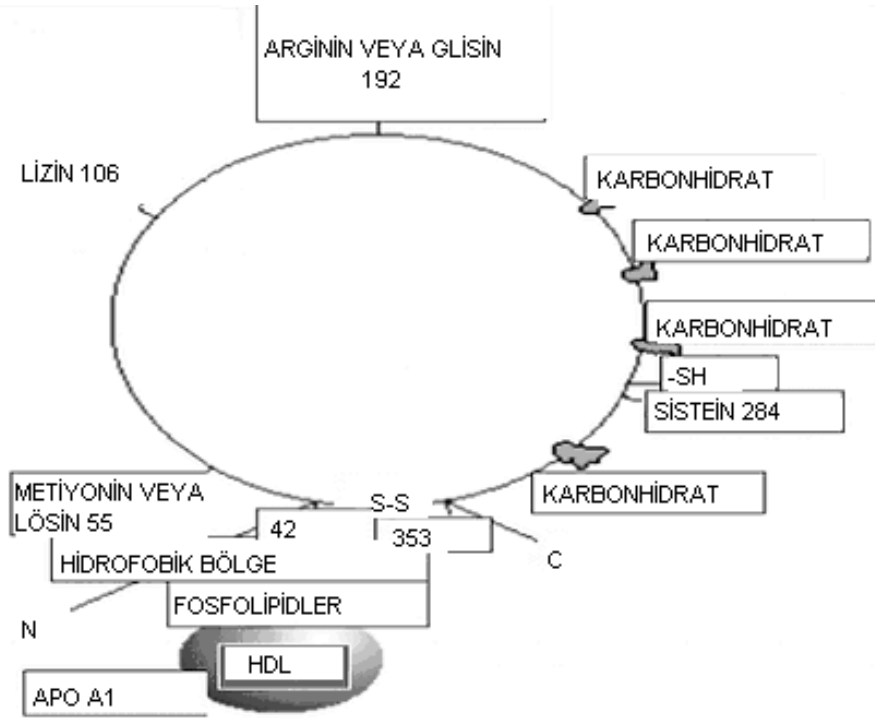
Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. (Halliwell ve Gutteridge 1990).

Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar.

Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır.

2. 6. Paraoksonaz

PON1, 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır. (Canales ve Sanchez 2003). Paraoksonaz enzimi karaciğerden sentezlenen yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili kalsiyum (Ca) bağımlı bir serum esteraz proteinidir (Başkol ve Köse 2004). 1953 yılında esteraz sınıflandırma yöntemine dayanılarak organofosfatlar, "A" esteraz ve "B" esteraz olarak ikiye ayrılmıştır. "A" - esterazlar, organofosfatları hidrolize ederken, "B" - esterazlar ise inhibe etmektedir. "A" - esterazlar arildialkilfosfatazları (paraoksonaz) ve diizopropilfluorofosfatazları içermektedir. "B" - esterazlar ise karboksilesteraz ve kolinesterazları içermektedir (Aldridge 1953). PON1, hem aktivite hem de stabilite için kalsiyuma ihtiyaç duyar. Bu özellik PON1' i diğer A - esterazlardan ayırmaktadır. Çünkü diğer esterazlar aktiviteleri için Co^{+2} , Mn^{+} , Mg^{+2} a ihtiyaç duyarlar. İnsan serum PON1' i kalsiyum bağımlı anti-aterojenik özellikleri olan organofosfat ve lakton gibi esterleri hidrolize eden bir enzimdir.



Şekil 2.1. Paraoksonazın Yapısı (Öztürk 2008).

Paraoksonaz, hem arilesteraz (E.C.3.1.1.2) hem de paraoksonaz arildialkil fosfataz, organofosfat hidrolaz, paraokson hidrolaz (E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. İnsektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlemekte ve bu nedenle in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikoloji çalışmaları için büyük önem taşımaktadır (Humbert ve diğ. 1993).

Antioksidan özellikleri nedeniyle pek çok hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülen paraoksonaz ve arilesteraz enzimleri son yıllarda çok sayıda çalışmaya konu olmaktadır.

2. 6. 1. PON1 Enziminin Yapısı ve Aktiviteleri

İnsan serum PON1 enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, kalsiyum bağımlı ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (Suchocka 2006; Aviram ve diğ. 1999).

Üç boyutlu yapıda β -tabakaların merkezinde $7,4 \text{ \AA}$ aralıklı iki adet kalsiyum iyonu bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi yapısal Ca olup yapıdan uzaklaştırılması,

tersinmez denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte rol alan Ca'dur. Ca, direkt katalitik reaksiyonda yer alarak veya aktif alanın uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak etkisini göstermektedir. Ca iyonunun aktivitede oynadığı önemli rolden dolayı enzim aktivitesinin ölçümünde serum ya da etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) plazma kullanılır. EDTA bir kalsiyum bağlayıcı olduğundan, varlığı PON1' i inhibe etmektedir. (Mackness ve diğ. 1998; Bayrak ve diğ. 2005).

PON1 enzim aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (Biasioli ve diğ. 2003; James ve diğ. 1998).

Karaciğerde sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığı ile HDL-kolesterole kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apo AI ve Apo J (klusterin) proteinleri de içerdiğinden, Apo AI ve Apo J' nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (Başkol ve Köse 2004).

HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL' deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir (Steinberg 1997).

2. 6. 2. PON 2

PON2 diğer üyelerden farklı olarak plazmada bulunmamaktadır. Ancak beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi pek çok dokuda sentezlenmektedir (Carey ve diğ. 2005; Mackness ve diğ. 1998).

2. 6. 3. PON 3

PON3 enzimi de PON1' e benzer şekilde büyük çoğunlukta karaciğerden sentezlenir ve serumda HDL' ye bağlı olarak bulunur. Ayrıca PON3 daha düşük seviyelerde böbrekte sentezlenmektedir (La Du ve diğ. 1999).

2. 6. 4. Arilesteraz

PON1 ve ARE aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. PON1' in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE' nin doğal

substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yeteneğidir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Gürsu ve Özdin 2002).

2. 6. 5. İndüklenebilir PON

PON1 fenotiplenmesi, sodyum klorür ile stimüle olmuş PON1 seviyesinin ARE seviyesine oranlanmasıyla (PON1/ARE) tespit edilmektedir. Buna göre PON1 AA fenotipi düşük aktiviteyle BB fenotipi yüksek aktiviteyle AB ise intermediate aktiviteyle ilişkilidir (Adkins ve diğ.1993).

2. 6. 6. PON 1 Polimorfizm

Paraoksonaz aktivite polimorfizminin moleküler temeli, PON1'in kodlanma bölgesinde kendiliğinden olan mutasyonlar sonucu iki aminoasitin yer değiştirmesi ile ilişkilidir. Bu mutasyonlardan birincisi kodlanma bölgesindeki 192. kodonda glutaminden (Q) arjinine (R) olan değişimdir (Humbert ve diğ.1993). Bu PON1 aktivitesindeki polimorfizm substrata bağımlıdır. Kodlanma bölgesindeki ikinci değişim 55. pozisyonda lösinden (L), metiyonine (M) olan değişimdir. Bu mutasyonun PON1'in aktivitesi üzerinde etkisi çok az iken, serumdaki protein seviyesini etkilediği tespit edilmiştir (Brophy ve diğ. 2001; Davies ve diğ.1996).

2. 6. 7. PON1 Sentezi ve Salgılanması

PON1 enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur. (Sorenson ve diğ. 1999). PON1'in salınım mekanizması çok önemlidir çünkü enzimin salınımını etkileyen faktörler enzimin serum düzeylerini etkilemektedir. HDL yaklaşık 10 nm çapında, bileşiminde öncelikle membran bileşenleri (fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri), Apo AI ve amfipatik helikslerin yer aldığı bir partiküldür.

HDL'ye bağlı olan enzimlerden üç boyutlu yapısı ilk aydınlatılan PON1 enzimidir (Harel ve diğ. 2004). PON1, N - terminal hidrofobik sinyal dizisine

sahiptir. PON1 salınımından önce bu bölgenin çıkarılmasıyla oluşturulan mutant-PON1' in HDL' ye bağlanamadığı gösterilmiştir. Bu da, PON1 'in HDL' ye hidrofobik N - terminal sinyal dizisi ile bağlandığını göstermektedir. N-terminalin tamamı membranı geçen heliks yapıdadır. N – terminal yapının 19-18 kalıntısı hidrofilik heliks yapıdadır ve heliks1 (H1) olarak adlandırılmaktadır. Heliks H2' de H1 gibi amfipatik yapıdadır. H1 ve H2 yapılarının birbirine yakın hidrofobik kısımları bir araya gelerek potansiyel membrana bağlanma yüzeyi oluştururlar. Hepatositlerin zarlarındaki fosfolipid çift tabakasında bulunan PON1 hidrofobik N-terminal sinyal dizisi ile HDL'deki fosfolipidlere bağlanır. Kan dolaşımı ile HDL periferdeki arterlere ulaşır ve burada PON1 endoteldeki fosfolipidlere taşınır. İnterstisyumda PON1 antioksidan olarak görev yapar (Harel ve diğ. 2004).

PON1'de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yani PON1 aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir (Gulcu ve Gursu 2003).

Her ne kadar PON1 antioksidan etkiye sahip olarak bilinse de biz hala tam olarak biyokimyasal temel fonksiyonlarını bilmemekteyiz. Antioksidan aktivite değerlendirmesinde kullandığımız paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri gerçekte hidrolitik aktivite izlemi olup, bu artifical substratlar varsayılan redoks aktiviteyi göstermez.

Laktonaz aktivitesinin bu endojen substrat aktivitesini göstermede daha iyi olabileceği son yıllardaki çalışmalarda iddia edilmektedir. Özellikle homosistein tiyolaktonaz aktivitesi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Lipid substratlar da son yıllarda öne çıkmaktaysa da PON1 ölçümünde lipit oksidasyon ürünlerini değerlendirmek stabilitelelerinin az olması ve oksidasyon sürelerinin uzunluğu dikkate alındığında teknik olarak zordur (Erel 2005; Costa ve diğ. 2005).

PON1 enziminin bir diğer aktivite ölçümü için lipid hidroperoksitlerinin hidroksitlere indirgenmesi kullanılabilir bu peroksidaz benzeri aktivite PON1 için

önemlidir. Hidrojen peroksit gibi temel bir ROS türevi ajanını yıkıma uğratar ve oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar (Costa ve diğ. 2005).

2. 6. 8. Paraoksonaz aktivitesini etkileyen faktörler:

İnsan serum PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişen bir yapıya sahip değildir. Ancak diyet, sigara, gebelik ve akut faz proteinleri serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini etkiler.

Yapılan çalışmalarda oksidatif stresi arttıran diyabet, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlar bazı hasta gruplarında PON1 aktivitesinin düşük bulunmasına neden olmuştur.

PON1' in HDL ile birlikteliğinin anlaşılmasından sonra koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisine yönelik çalışmalar artmıştır. Düşük PON1 aktivitesinin KAH ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Günümüzde metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklar için majör risk oluşturduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Derneği' nin kriterlerinden birisi olan dislipideminin koroner kalp hastalığı için de risk faktörlerinden olması nedeniyle Metabolik Sendrom ve ateroskleroz ilişkisine yönelik çalışmalar gittikçe yoğunluk kazanmaktadır.

Bundan dolayı metabolik sendromda düşük PON1 aktivitesinin artmış oksidatif stresi yansıtabileceği ileri sürülmüştür (Yılmaz ve diğ. 2007).

2. 7. Kanser ve Paraoksonaz

ROS' un reaktivitesi yüksektir ve hemen hemen tüm hücre komponentlerine saldırarak dokularda hasara yol açabilirler. Oksidatif stresin ve serbest oksijen radikallerinin artması, çeşitli kanser türlerinin riskinin artmasıyla ilişkilidir. Lipid peroksidasyonu son ürünleri ve çöpçü sistem elemanlarının onkogenез için başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir (Valko ve diğ. 2006; Dreher ve Junod 1996).

Lipid peroksidasyonu sonucunda karsinojenik yağda çözünen radikaller oluşur ve PON1, bu radikallerle bağlanır. PON1' in, yağda çözünen radikalleri metabolize etme özelliğine sahip olduğu düşünülmektedir ve PON1 aktivitesinin serumda ve makrofajlarda oksidatif stres ile ters orantılı olduğu öne sürülmektedir (Rozenberg ve diğ. 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Hasta Seçimi:

Bu çalışmaya Nisan 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine uzun süre kabızlık, ishal ve rektal kanama vb. bağırsak şikayetleriyle başvurup muayene sonucunda kolonoskopik inceleme yapılması istenen ve kolonoskopi sonucunda kolon bölgesinde kanserli doku tespit edilen ve bu dokudan alınan biyopsi örneğinde patolojik olarak kolon kanseri tespit edilen 18 yaşından büyük kişiler ile uzun süre kabızlık, ishal ve rektal kanama vb. bağırsak şikayetleriyle ilgili dal uzman doktorlarına başvurup muayene sonucunda da kolonoskopik inceleme yapılması istenen ve kolonoskopi sonucunda da kolon bölgesinde kanserli doku tespit edilmeyen 18 yaşından büyük sağlıklı kişiler dahil edilmiştir.

3. 2. Biyokimyasal Testler

Çalışmaya dahil olan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 10 ml. venöz kan, jelli biyokimya tüplerine alınarak yarım saat oda ısısında bekletildikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır.

3. 2. 1. Glukoz, Lipit ve Protein Düzeyleri Ölçümleri

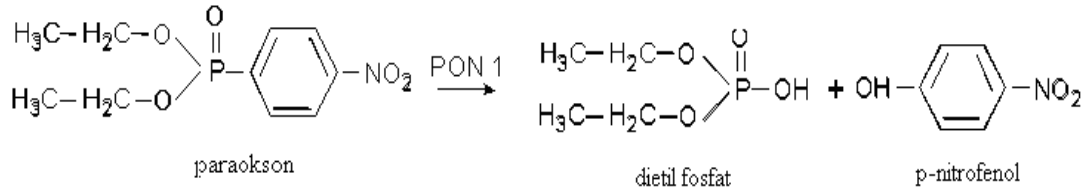
Serumlarda Beckman Coulter AU680 biyokimya otoanalizörü kullanılarak glukoz düzeyi heksokinaz, total protein düzeyi biüret, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL düzeyleri; gliserol fosfat oksidaz yöntemiyle ölçüldü.

3. 2. 2. Tümör Belirteci Düzeyleri Ölçümleri

Immulate 2000 hormon otoanalizörü kullanılarak, tümör belirteçlerinden CA 19-9 ve CEA düzeyleri kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü.

3. 2. 3. PON Aktivite Ölçümü

Organofosfat bileşiklerinden paratyonun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil-o-p-nitrofenil fosfat), enzime adına verdiği gibi, aktivite tayininde de en çok kullanılan substratlardan birisidir. PON1' in hidrolik aktivitesiyle açığa çıkan p - nitrofenol veya fenolün konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi spektrofotometrik olarak tayin edilebilmektedir (Gan ve diğ. 1991).



Şekil 2. 2. Paraoksonaz Reaksiyonu

Reaktifler:

100 milimolar (mM) pH: 8 Tris base- Hidroklorik asit (HCl) Tampon Hazırlama:

6,057 gram (gr) Tris base tartılır. 400 mililitre (ml) distile su içinde çözülür.

Stok 25 ml. HCl 25 ml. distile su ile karıştırılarak 6 molar (M) HCl hazırlanır. Tris base çözeltisine pH metre ile ölçülerek yavaş yavaş 6 M. HCl eklenerek pH 8 olacak şekilde ayarlanır. pH ayarlandıktan sonra Tris base çözeltisinin son hacmi distile su ile 500 ml' ye tamamlanarak çözelti hazırlanmış olur.

0,1 M Paraoksan stok çözeltisi:

100 miligram (mg) paraoksan 3,64 ml aseton içerisinde çözülerek hazırlanır.

2 mM Kalsiyum Klorür (CaCl₂) ve 2 mM paraoksan içeren reaktif karışım çözeltisi:

26,5 mg CaCl₂. 2H₂O 50 ml pH: 8 100 mM Tris-HCl tamponunda çözüldükten sonra 1,82 ml 0,1 M paraoksan stok çözeltisi eklenerek çözülür. Çözelti son hacmi pH: 8 100 mM Tris-HCl tamponu ile 90 ml' ye tamamlanarak reaktif karışımı hazırlanır.

Tablo 3. 1. Serum PON1 Aktivitesi Ölçümü

	Kör	Deney
PON reaktif karışım çözeltisi	700 µL	700 µL
Serum		20 µL
Distile su	20 µL	

37 °C sıcaklıktaki su banyosunda 5 dakika inkübe edildikten sonra 412 nanometre (nm) dalga boyunda 3 dakika boyunca absorbanı değişimi ölçölür.

P- nitrofenol için molar absorbtivite katsayısı $\epsilon_{412} = 18000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alındı.

3. 2. 4. İndüklenebilir PON Aktivite Ölçümü:

Reaktifler:

2 mM CaCl₂, 1 M Sodyum Klorür (NaCl) ve 2 mM paraoksan içeren indüklenebilir PON reaktif karışım çözeltisi:

26,5 mg CaCl₂. 2H₂O 40 ml pH: 8 100 mM Tris-HCl tamponunda çözüldükten sonra, 5,26 gr NaCl eklenerek çözüölür ve 1,82 ml 0,1 M paraoksan stok çözeltisi eklenerek çözüölür. Çözelti son hacmi pH: 8 100 mM Tris-HCl tamponu ile 90 ml' ye tamamlanarak reaktif karışımı hazırlanır.

Tablo 3. 2. Serum İndüklenebilir PON Aktivitesi Ölçümü

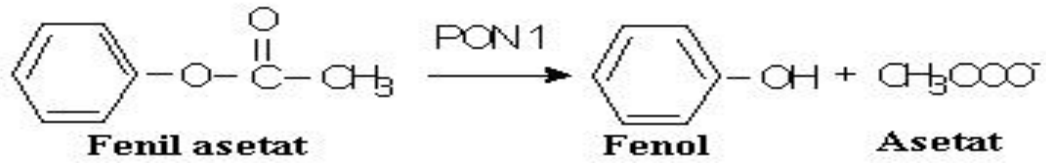
	Kör	Deney
PON indüklenebilir reaktif karışım çözeltisi	700 µL	700 µL
Serum		20 µL
Distile su	20 µL	

37 °C sıcaklıktaki su banyosunda 5 dakika inkübe edildikten sonra 412 nm. dalga boyunda 3 dakika boyunca absorbanı değişimi ölçölür.

P- nitrofenol için molar absorbtivite katsayısı $\epsilon_{412} = 18000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alındı.

3. 2. 5. Arilesteraz Aktivite Ölçümü:

Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat, enziminin arilesteraz aktivitesinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Son çalışmalar göstermektedir ki; PON enzimin arilesteraz aktivite ölçümü antioksidan aktiviteyi göstermekte daha etkindir.



Şekil 2. 3. Arilesteraz aktivitesi

Reaktifler:

0,5 M Fenil asetat stok çözeltisi:

0,681 gr fenil asetat 10 ml etanol içerisinde çözülerek hazırlanır.

2 mM CaCl₂ ve 2 mM fenil asetat içeren reaktif karışım çözeltisi:

29,4 mg CaCl₂. 2H₂O 70 ml pH: 8 100 mM Tris-HCl tamponunda çözüldükten sonra

0,4 ml 0,5 M fenil asetat stok çözeltisi eklenerek çözülür. Çözelti son hacmi pH: 8

100 mM Tris-HCl tamponu ile 100 ml' ye tamamlanarak reaktif karışımı hazırlanır.

Tablo 3. 3. Serum Arilesteraz Aktivitesi Ölçümü

	Kör	Deney
Arilesteraz reaktif karışım çözeltisi	700 µL	700 µL
Serum		20 µL
Distile su	20 µL	

Serumlar 1/50 oranında distile su ile dilüe edilir.

25 °C sıcaklıktaki su banyosunda 5 dakika inkübe edildikten sonra 270 nm dalga boyunda 3 dakika boyunca absorban değişimi ölçülür.

Fenol için molar absorbtivite katsayısı $\epsilon_{270} = 1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ olarak alınmıştır.

3. 3. İstatistiksel Analiz:

Değişkenlere ait verilerin istatistiksel analizi için PASW statistics 18 for Windows paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızda oluşturulan grupların normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi ile, homojenliği ise Oneway Anova testi ile analiz edildi. Elde edilen sonuçlara göre bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar Bağımsız Örneklem t – Testi ve Mann-Whitney U Testi ile analiz edilerek sonuçlar grupların ortalaması \pm standart sapması (ort. \pm s.d.) veya medyan ile birlikte minimum-maksimum değerleri şeklinde verildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

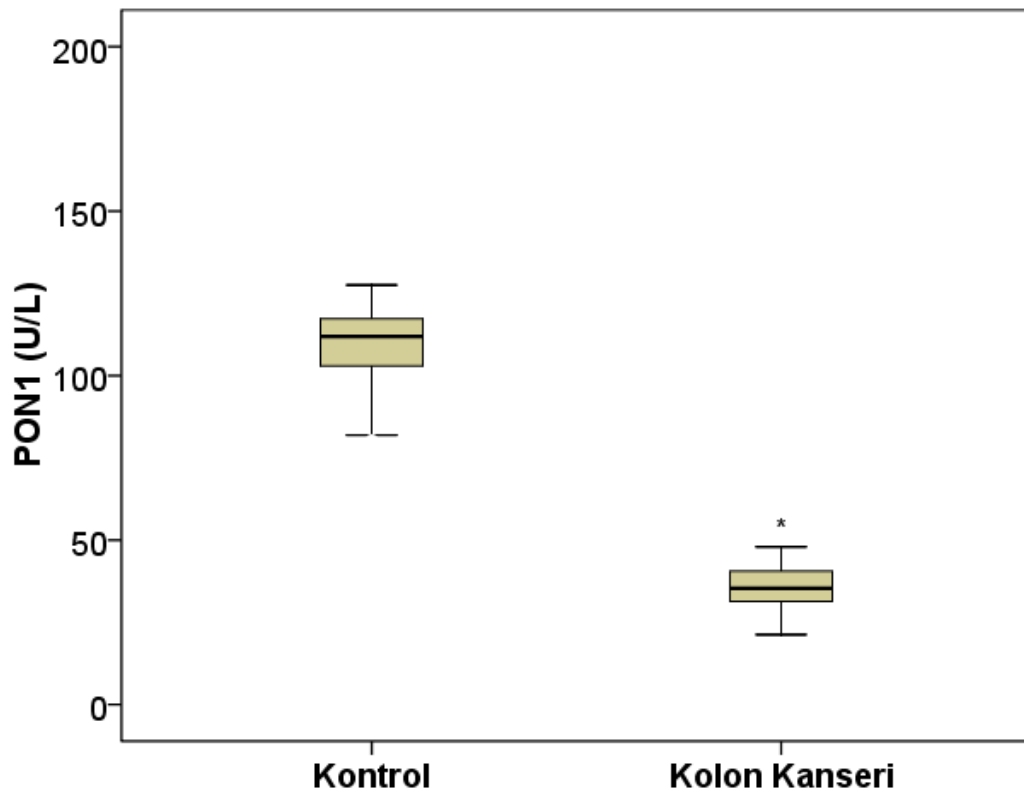
Gruplara ait demografik, metabolik ve hormonal parametreler tablo 4.1' de verilmiştir. Çalışmamızda kolon kanseri ve kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet, glukoz, total protein, CEA, CA-19-9, serum total kolesterol, serum LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid seviyeleri, ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak bu değerler tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Serum glukoz, kolesterol, HDL ve LDL ortalamaları ele alındığında her iki grup arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Protein düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolon kanseri grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.05$). CA-19-9 ve CEA serum düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolon kanseri grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Hasta Ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik, Metabolik Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler (Ort±S.D)

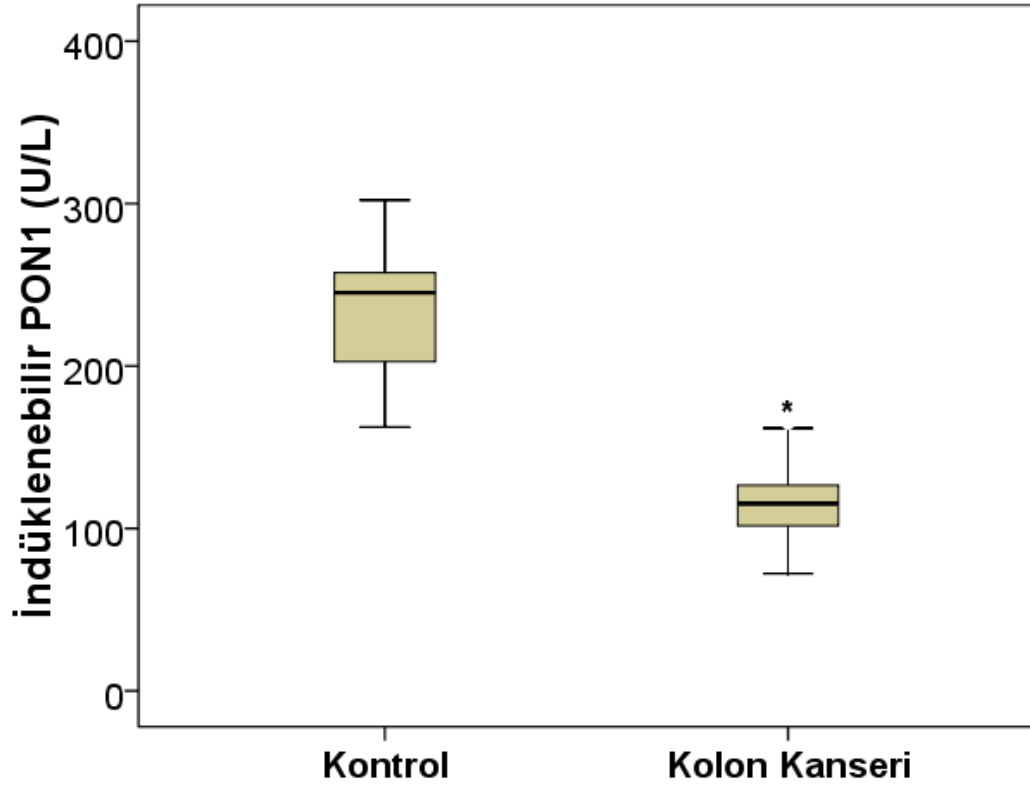
	Kontrol (ort.±s.d.)	Kanser (ort.±s.d.)	p
Cinsiyet (E/K)	13/17	15/15	
Yaş (yıl)	54.7±10.0	61.4±1.5	0.075
VKİ (kg/m²)	28.6±5.4	26.4±4.0	0.066
Glukoz (mmol/L)	5.94±1.17	5.72±1.55	0.477
Kolesterol (mmol/L)	5.33±1.42	4.84±1.45	0.358
Trigliserid (mmol/L)	1.40±0.29	1.24±0.62	0.397
HDL (mmol/L)	1.26±0.22	1.16±0.29	0.139
LDL (mmol/L)	3.59±1.05	3.13±1.28	0.270
Protein (g/L)	75±6	70±8	0.027
CA-19-9 (U/mL)	5.34±3.89	23.62±22.92	0.000
CEA (mg/L)	2.23±1.70	5.27±4.74	0.000

PON 1 aktivitesi kontrol grubunda 112 U/L iken kolon kanseri grubunda 35 U/L 'ye gerileyerek anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 4.1). İndüklebilir PON 1 aktivitesi kontrol grubundan 245 U/L iken kolon kanseri grubunda 115 U/L' ye gerileyerek anlamlı bir azalma gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 4.2). Arilesteraz aktivitesi sağlıklı kontrol grubunda 71891 ± 18470 U/L, kolon kanseri grubunda 71077 ± 12049 U/L olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı (Şekil 4.3).



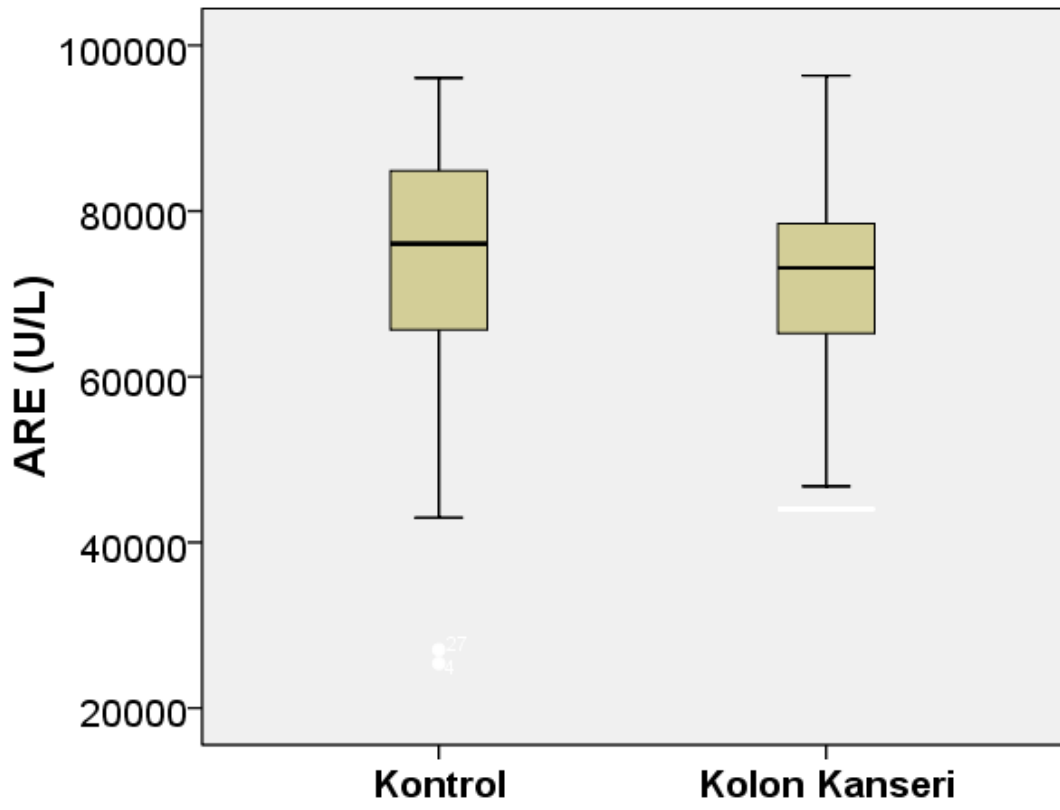
** $p<0,001$ kolon kanserli grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında*

Şekil 4. 1 Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait PON1 aktivitesi



**p<0.001 kolon kanserli grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında*

Şekil 4. 2 Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait indüklenbilir PON1 aktivitesi



Şekil 4. 3 Kontrol ve kolon kanseri gruplarına ait ARE aktivitesi

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri en sık görülen üçüncü kanser türüdür (Siegel ve diğ. 2011). Kolon kanseri gelişiminde ileri yaş, yaşam tarzı, diyet alışkanlığı gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerin yanı sıra diğer birçok kanser türünde olduğu gibi kolon kanseri gelişiminde de oksidatif hasar rol oynayabilmektedir (Huxley ve diğ. 2009).

Organizmada oksidatif denge sağlandığı sürece, serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif hasar gözlenmez. Serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme, bu dengenin bozulmasına neden olur. Serbest radikaller çeşitli makro moleküllerle reaksiyona girerek pek çok farklı ürünler oluşturup hasara neden olurlar. Kolon lümen mukozası sürekli olarak ROS etkisine maruz kalmaktadır. Bu maruziyet okside gıda artıklarından, yüksek düzeyde demir iyonlarından, oksidanlardan, toksinlerden, bakterilerden ve safra asitlerinden kaynaklanmaktadır (Rainis ve diğ. 2007). Lipid peroksidasyon ürünlerinin karsinogenezde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Nayak ve diğ. (2005)' in kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Leung ve diğ. (2008) ileri evre tümör olgularında plazma antioksidan düzeylerinin düşük, MDA düzeyinin ise yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Rainis ve diğ. (2007) 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. Serum PON1' in HDL' ye bağlandığı ve lipidle çözünebilen radikallerin zehirsizleştirilmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir Humbert ve diğ. (1993); Shih ve diğ. (1998). Bu özelliğinden dolayı PON1 antioksidan etkiye sahip bir enzim olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda serum PON1 aktivitesi ile kanser arasındaki ilişkiyi aydınlatıcı çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmamızda kolon kanserli hasta grubunda serum bazal ve NaCl ile stimüle edilen PON1 aktivitelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğunu, ARE aktivitesinin ise anlamlı bir değişiklik göstermediğini bulduk. İndüklenebilir PON aktivitesi ile ilgili bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yapılmadığı için çalışmamız bu konuda ilk örnektir.

Paraoksonaz, polimorfizm göstermeyen ARE aktivitesine sahiptir. ARE aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun göstergesidir (Eckerson ve diğ. 1983).

Sodyum klorürün artan konsantrasyonlarında PON1 aktivitesi uyarılırken, ARE aktivitesi baskılanmaktadır (Regnstrom ve diğ. 1992).

PON1 fenotiplenmesi, sodyum klorür ile stimüle olmuş PON1 seviyesinin ARE seviyesine oranlanmasıyla (PON1/ARE) tespit edilmektedir. Buna göre PON1 AA fenotipi düşük aktiviteyle BB fenotipi yüksek aktiviteyle AB ise intermediate aktiviteyle ilişkilidir (Smolen ve diğ. 1991).

Elkiran ve diğ. (2007)'nin yaptığı çalışmalarda serum PON1 aktivitesinin akciğer kanserli hastalarda sağlıklı kişilerden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Krzystek-Korpicka ve diğ. (2008)'in yaptığı araştırmaya göre gastroözofageal kanserde ve benzer şekilde önemli inflamasyon ve kanser ilişkili anemide PON1 aktivitesinin düşük olduğu bulunmuş, PON1 düşüşünün lenf nodu metastazına işaret ettiği gösterilmiştir.

Akçay ve diğ. (2003a)'nin pankreas kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada serum PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Başka bir çalışmada mide kanseri tanısını alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aynı sonuçlar elde edilmiştir. İki çalışmanın sonucuna göre pankreas ve mide kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında kanserli hastalarda HDL ve PON1 seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Akçay ve diğ. 2003b).

Elkiran ve diğ. (2007) araştırmasında serum PON1 ve ARE aktivitesinin akciğer kanserli hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu durum antioksidan sistem kapasitesindeki bozuklukların ve değişen PON1 aktivitesinin akciğer kanseri oluşumundan sorumlu olabileceğini desteklemektedir.

Balcı ve diğ. (2012)'nin çeşitli kanser türlerinde yaptıkları çalışmada LOOH düzeylerinin akciğer, göğüs ve kolorektal kanserli hastalarda anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada akciğer, göğüs ve kolorektal kanserli hastalarda serum PON1 ve ARE aktivitesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı da bulunmuştur.

Goswami ve diğ. (2009); Karaman ve diğ. (2010); Samra ve diğ. (2011)'nin yaptığı bir dizi çalışma, PON1' in ARE ve PON aktivitesinde, gastroözofageal, gırtlak, yumurtalık, endometriyal, akciğer, meme, prostat, serviks kanseri gibi farklı malignitelerde azalma olduğunu göstermiştir.

Goswami ve diğ. (2009); Arıöz ve diğ. (2009)'nin yayınladıkları çalışmalarda, PON1 aktivitesi oksidatif stres / inflamasyon şiddetine karşılık gelir ve bu çalışmalar, PON1 faaliyetlerinin, biyokimyasal ve hematolojik bulguların yanı sıra klinik durum ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Sistemik inflamasyonun çeşitli mekanizmalar yoluyla PON1 aktivitesindeki düşüşünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunların en önemlileri arasında, serum amyloid A (SAA) proteininin PON1'in HDL'deki apo A1'e bağlanmasını etkilediği, İnterlökin-6 (IL-6)'nın (Deakin ve James 2004) karaciğerde PON1'i down regülasyonu ve tümör nekroz faktör-*a* (TNF-*a*), interlökin-1 (IL-1) ve okside fosfolipidler tarafından PON1 aktivitenin inhibisyonu sayılabilir (Tavori ve diğ. 2011). Tüm bu mekanizmaların, kansere bağlı PON1 aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bülbüller ve diğ. (2013)'nin yaptığı çalışma KK kişilerde PON1 ve ARE düzeylerinde önemli bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada PON1'in lipid hidroksitleri hidroperoksitlere indirgediği ve PON 1'in oksidatif stres altında üretilen büyük bir reaktif oksijen türü olan H₂O₂' i indirgeyerek peroksidaz benzeri bir etki gösterildiği ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar PON1' in de içinde bulunduğu antioksidan savunma sistemlerinin serbest radikallere yeterince karşı koyamadığı durumlarda endotel disfonksiyonu/apoptoza bağlı kanser gelişimi riskinin arttığını desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar daha önce kanser hastalarında yapılan çalışmalar ile uyum göstermektedir. Bu durum PON1 aktivitesinin serumda ve makrofajlarda oksidatif stres ile ters orantılı olarak değişiklik gösterdiği görüşünü desteklemektedir. Bunun sonucunda artan oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu, lipid peroksidasyon son ürünlerinin ve çöpçü sistem elemanlarının onkogeneze için başlatıcı role sahip olduğu düşünülmektedir. PON1'in lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan karsinojenik yağda çözünen radikallere bağlanarak metabolize etme özelliği sayesinde kanser oluşumunun önlenmesinde önemli rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Böylece hem hastalığın güvenilir bir şekilde teşhis edilmesinde hem de muhtemel tedavi alternatiflerinin seçiminde yardımcı olacaktır. Bulgularımızı tam olarak desteklemek için konu ile ilgili farklı ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- ADKINS, S., GAN, K.N., MODY, M., LA DU, B.N., 1993. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 52. S: 598-608.
- AKCAY, M.N., POLAT, M.F., YILMAZ, I., AKCAY, G., 2003a. Serum paraoxonase levels in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. S: 225-227.
- AKCAY, M.N., YILMAZ, I., POLAT, M.F., AKCAY, G., 2003b. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. S: 273-275.
- AKKUŞ, I. 1995. Serbest Radikaller Ve Fiziopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları. S: 3-95. Konya
- AKKUŞ, I. 1995. Serbest Radikaller ve Fiziyojik Etkileri. Mimoza Yayınları. S: 134 Konya.
- ALDRIDGE, W.N. 1953. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J*. 53. S: 110-117.
- ALLEN, R.G., TRESINI, M. 2000. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med*. 28. S: 463.
- ARIOZ, D.T., CAMUZCUOĞLU, H., TOY, H., KURT, S., CELİK, H., EREL, O. 2009. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activity in patients with endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 30. S: 679-682.
- ARUOMA, O.I. 1998. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease, American Oil Chemists Society. S: 199-209.
- AVIRAM, M., ROSENBLAT, M., SCOTT, B., EROGUL, J., SORENSON, R., BISGAIER, C.I., NEWTON, R.S., LA DU B. 1999. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol Med*; 26. S: 892-904.
- BALCI, H., GENÇ, H., PAPILA, C., CAN, G., PAPILA, B., YANARDAG, H., UZUN, H. 2012. Serum Lipid Hydroperoxide Levels and Paraoxonase Activity in Patients with Lung, Breast, and Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 26. S: 155–160.
- BARBER, D.A., HARRIS, S.R., 1994. Oxygen Free Radicals and Antioxidants: A review. *Am. Pharmacy*. 34(9). S: 26-35.
- BASAGA, H.S., 1990. Biochemical Aspects of Free Radicals. *Biochem. Cell Biol*. 68. S: 989-998.
- BAST, A., HAENEN, M., CEES, J. and DOELWAN, A., 1991. Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American Journal of Medicine*. S: 91: 2-10.
- BASKOL, G., KOSE, K., 2004. Paraoksonaz: Biyokimyasal Özellikleri, Fonksiyonları Ve Klinik Önemi. *Erciyes Tıp Dergisi* 26. S: 75-80.
- BAYRAK, T., BAYRAK, A., DEMIRPENCE, E., 2005. Yeni Bir Kardiyovasküler Belirteç Adayı: Paraoksonaz. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 36. S:147-151.
- BİASİOLİ, S., SCHİAVON, R., PETROSİNO, L., DE FANTİ, E., CAVALCANTİ, G., BATTAGLIA, P., FASOLİN, A. 2003. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J*; 49. S: 295-299.
- BLATTER, M.C., JAMES, R.W., MESSMER, S., BARJA, F., POMETTA, D., 1993. Identification of a distinct human highdensity lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 211. S: 871-879
- BOGAZZI, F., COSCI, C., SARDELLA, C., COSTA, A., MANETTİ, L., GASPERİ, M., ROSSİ, G., BARTALENA, L., MARTINO, E., 2006. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(4). S: 1351-1356.

- BOREK, C., ONG, A., MASON, H., DONAHUE, L., BIAGLOW, JE., 1986. Selenium and vitamin E inhibit radiogenic and chemically induced transformation in vitro via different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 83. S:1490-1494
- BOTTJE, W., ENKVETCHAKUL, B., WIDEMAN, R.F., 1995. Antioxidants, hypoxia and lipid peroxidation involvement in pulmonary hypertension syndrom (Ascites), Nutrition Update. August. S: 35-45.
- BROPHY, V.H., HASTINGS, M.D., CLENDENNING, J.B., RICHTER, R.J., JARVIK, G.P., FURLONG, C.E., 2001. Polymorphisms in the human paraoxonase promoter. *Pharmacogenetics*. S:11-77.
- BRUCE, A., 1983. Dietary Carcinogens and Anticarcinogens; Oxygen Radicals and Degeneration Diseases. *Science*. 221.S: 1256-1267.
- BRUCE, A. CHABNER, THOMAS J., LYNCH, Jr., M.D., DAN, L., Harrison Onk. El Kitabı Longo, S: 423.
- BULBULLER, N., EREN, E., ELLIDAG, H., Y., ONER, O., Z., SEZER, C., AYDIN, O., YILMAZ, N., 2013. Diagnostic Value Of Thiols, Paraoxonase 1, Arylesterase And Oxidative Balance In Colorectal Cancer In Human
- CANALES, A., SANCHEZ-MUNIZ F.J., 2003. Paraoxonase, something more than an enzyme. *Med Clin (Barc)* 121. S: 537-48.
- CAREY, N.G., SHIH, D.M., HAMA, S.Y., VILLA, N., NAVAB, M., REDDY, S.T., 2005. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 38. S:153-163.
- CHEESEMAN, K.H., SLATER, T.F., 1993. An Introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 49(3). S: 479-480.
- CHEESEMAN KH, SLATER TF., 1993. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* Jul;49(3). S: 481-493.
- CHEESEMAN, K.H., 1993. Mechanism and effects of lipid peroxidation. *Molecular Aspects Med.*, S: 14. S: 191-197.
- CHOPINEAU, J., SOMMIER, M.F., SAUTOU, V., 1994. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol.* Jun;46(6). S:519-20.
- CONNOLLY, J.L., SCHNITT, S.J., WANG, H.H., LONGTINE, J.A., DVORAK, A., 2003. Principles of Cancer Pathology. In Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al. (eds): Cancer Medicine, London: Hamilton-BC Decker. S: 487-502.
- COSTA, L.G., VITALONE, A., COLE, T.B., FURLONG, C.E., 2005. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol.* 15;69(4). S: 541-50.
- DARNELL, J., LODISH, H., BALTIMORE, D., 1990. Molecular Cell Biology Second Edition. USA.
- DAVIES, H.G., RICHTER, R.J., KEIFER, M., BROOMFIELD, C.A., SOWALLA, J., FURLONG, C.E., 1996. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet.* 14(3). S: 334-336.
- DEAKIN, S.P., JAMES, R.W., 2004. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin. Sci. (Lond.)* 107. S: 435-447.
- DI GIACOMO, C., ACQUAVIVA, R., LANTERI, R., LICATA, F., LICATA, A., VANELLA, A., 2003. Nonproteic antioxidant status in plasma of subjects with colon cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 228. S: 525-528.
- DRAGANOV, DI., 2010. Lactonases with organophosphatase activity: structural and evolutionary perspectives. *Chem Biol Interact* 6; 187(1-3). S: 370-372.
- DREHER, D., JUNOD, A.F., 1996. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 32A. S: 30-38.

- ECKERSON, H.W., WYTE, C.M., LA DU, B.N., 1983. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 35. S: 1126-1138.
- ELKIRAN, E.T., MAR, N., AYGEN, B., GURSU, F., KARAOGLU, A., KOCA, S., 2007. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with lung cancer in a Turkish population. *BMC Cancer* 7. S:48
- ERARSLAN, E., T, C., 2007. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 11. S: 19-26
- ERER, H., KIRAN, M.M., 2005. Veteriner Onkoloji. 3.baskı. KONYA
- EREL, O., 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 38(12). S: 1103-1111.
- FEARNHEAD, N.S., BRITTON, M.P., BODMER, W.F., 2001. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 10. S: 721-733.
- FREEMAN, B.A., CRAPO, J.D., 1982. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.*, 47. S: 412-426.
- FREZZA E.E., M.S. WACHTEL, AND M. CHIRIVA-INTERNATI., 2006. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut.*, 55(2). S: 285-291.
- GAN N, SMOLEN A, ECKERSON W, LA DU BN. 1991. Purification of human serum paraoxonase/ arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 19. S: 100-106.
- GARDNER EJ, SIMMONS MJ, SNUSTAD DP 1991. *Principle of Genetics*. Eight Edition. CANADA.
- GIROTTI, A.W., 1998. Lipid hydroperoxide generation turnover and effector action in biological systems, *Journal of Lipid Research*, 39. S: 1529-1542.
- GONEN, O., 2004. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 9. S: 57-65.
- GOSWAMI, B., TAYAL, D., GUPTA, N., MALLIKA, V., 2009. Paraoxonase: a multifaceted biomolecule. *Clin. Chim. Acta* 410. S: 1-12.
- GULCU, F., GURSU, F., 2003. The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish Journal Biochemistry*. 28(2) S: 45-49.
- GUPTA, P., NARANG, M., BANERJEE B.D., BASU, S., 2004. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr.* 4.S: 1-14.
- GURSU, M.F., OZDIN, M., 2002. Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi.* 7. S: 732-737.
- HALLIWELL, B., 1984. Oxygen radicals: commonsense look at their nature and medical importance. *Medical Biology.* S: 62. S: 71-77.
- HALLIWELL, B., GUTTERRIDGE, J.M, 1990. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 280. S: 1-8.
- HALLIWELL, B., 1991. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med. Sep* 30;91(3C). S: 14-22.
- HALLIWELL, B., GUTTERRIDGE, J.M., CROSS, C.E., 1993. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* 119(6). S: 598-613.
- HALLIWELL, B., 1994. Free radicals antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence. *The Lancet* 344. S: 721-724.
- HAREL, M., AHARONI, A., GAIDUKOV, L., BRUMSHTEIN, B., KHERSONSKY, O., 2004. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 11. S: 412-419.

- HAWK, E.T., LIMBURG, P.J., VINER, J.L., 2002. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 82. S: 905-41
- HUMBERT, R., ADLER D.A., DISTECHE, C.M., HASSETT, C., OMIECINSKI, C.J., FURLONG, C.E., 1993. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet.* 3(1). S: 73-76.
- JAMES RW, BLATTER GARIN, M.C., CALABRESI, L., MICCOLI, R., ECKARDSTEIN, A., TILLY-KIESI, M., TASKINEN, M.R., ASSMANN, G., FRANCESCHINI, G., 1998. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 139.S: 77-82
- JEMAL, A., TIWARI, R.C., MURRAY, T., GHAFOR, A., SAMUELS, A., WARD, E., 2004. Cancer statistics. *J Clin.* 54. S: 8-29.
- KARAMAN, E., UZUN, H., PAPILA, I., BALCI, H., OZDILEK, A., GENÇ, H., YANARDAG, H., PAPILA, C., 2010. Serum paraoxonase activity and oxidative DNA damage in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Craniofac. Surg.* 21. S: 1745-1749.
- KAZAZ, J.A., XU, J., PALAIA, T., FEIN, M., HOROWITZ, S., 1996. Cellular oxygen toxicity, American Society for Biochemistry and Molecular Biology 271 (25). S: 15182-15186.
- KHANZODE, S.S., MUDDESHWAR, M.G., KHANZODE, S.D., DAKHALE, G.N., 2004. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res* 38. S: 81-85.
- KRZYSTEK-KORPACKA, M., BOEHM, D., MATUSIEWICZ, M., DIAKOWSKA, D., GRABOWSKI, K., GAMIAN, A., 2008. Paraoxonase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndromes—connection with inflammation. *Clin Biochem* 41(10-11). S: 804-811.
- KUPELIOĞLU, A.A., 2004. Kolorektal Kanserde Histopatoloji. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 9. S: 25-7.
- KUSAKCIOĞLU, O., 2003. Kolorektal Kanser Hastalıkları, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. S: 1-27.
- LA DU, B.N., AVIRAM, M., BİLLECKE, S., NAVAB, M., PRIMO-PARMO, S., SORENSON, R.C., STANDIFORD, T.J., 1999. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact.* 119-120. S: 379-388.
- LODISH, H., BERK, A., ZIPURSKY, S.L., MATSUDAIRA, P., BALTIMORE, D., DARNELL, J.E., 2000. Molecular Cell Biology.
- MACKNESS, B., DURRINGTON, P.N., 1998. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmac* 31. S: 329–336.
- MACKNESS, M.I., ARROL, S., DURRINGTON, P.N., 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *Febs Lett* 286. S: 152-154.
- MAJERUS, B.E., PICUS, J., 2002. Colorectal Malignancies. Philadelphia, Lippincott.
- MARKESBERY, W.,R., 1997. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer. *Free Radical Biology and Medicine.* 23(1) S: 134-147.
- MARZATICO, M., CAFE, C., 1993. Oxygen radicals and other toxic metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol* 8. S: 51-66.
- MERCER, P.M., REID, F.D., HARRISON, M., BATES, T., 1995. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterology.* 30(10). S: 1017-1020.
- MCCORD, J.M., 1993. Human disease, free radicals and the oxidant antioxidant balance. *Clinical Biochemistry* 26. S: 651-357.
- MURRAY, R.K., MAYES, A.P., GRANNER, D.K., 1996. *Harper'in Biyokimyası*. Yirmidördüncü baskı. İstanbul

- NUAKO K.W., D.A., AHLQUIST, D.W., MAHONEY, D.J., SCHAID, D.M., SIEMS, N.M. LINDOR. 1998. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 115(5). S: 1079-1083.
- ODELEYE, O.E., WATSON, R.R., ESKELSON, C.D., MUFTI, S.I., 1990. Dietary polyunsaturated fatty acid promote peroxidation and possible role in the promotion of cancer, *Biological Reactive Intermediates IV*, Edited by C.M. Witmer Plenum Press, New York.
- ONAT, T., EMERK, K., 1997. *Temel Biyokimya I*, Saray Medikal Yayıncılık.
- OTAKE, S., TAKEDA, H., SUZUKI, Y., 2005. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res*. 11(10) S: 3642-3646.
- OZTURK, H., 2008. Diabetes Mellitus'da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi.
- POYRAZOĞLU, O., DOĞUKAN, A., OZKAN, Y., AYGEN, B., GUNAL, A., 2005. Hemodiyaliz Hastalarında Standart Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Lipid Profili ve C-Reaktif Protein Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nefroloji Bilim Dalı, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 14(2). S: 65-70.
- REITER, R., TANG, L., GARCIA, J.J., MUNOZ-HOYOS, A., 1997. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology.
- REGNSTROM, J., NİLSSON, J., TORNVALL, P., LANDOU, C., HAMSTEN, A., 1992. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 339. S: 1183-1186.
- ROZENBERG, O., ROSENBLAT, M., COLEMAN, R., SHIH, D.M., AVIRAM, M., 2003. Actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci*. 60(25). S: 2255-2271.
- SAMRA, Z.Q., PERVAIZ, S., SHAHEEN, S., DAR, N., ATHAR, M.A., 2011. Determination of oxygen derived free radicals producer (xanthine oxidase) and scavenger (paraoxonase 1) enzymes and lipid parameters in different cancer patients. *Clin. Lab*. 57. S: 741-747.
- SCANDALIOS, J.G., 2002. The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 27(9). S: 483-486.
- SEGĐITSAS, S., ROVAN, A.J., HOWARTH, K., 2009. APC and the three-hit hypothesis. *Oncogene* 28:146-155.
- SHIH, D.M., GU, L., XIA, YR., 1998. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 394. S:284-287.
- SIEGEL, R., WARD, E., BRAWLEY, O., JEMAL, A., 2011. Cancer statistics, the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 61(4). S: 212-36.
- SMOLEN, A., ECKERSON, H.W., GAN, K.N., HAİLAT, N., LA DU, B.N., 1991. Characteristics of the genetically determined allozymic forms of human serum paraoxonase/arylesterase. *Drug Metab Dispos* 19. S: 107-112.
- SORAN, H., YOUNIS, N.N., CHARLTON-MENYS, V., DURRINGTON, P., 2009. Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol*. 20. S: 265-274.
- SORENSEN, R.C., BISGAIER, C.L., AVIRAM, M, HSU, C., BILLECKE, S., LA DU, B.N., 1999. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biology* 19. S: 2214-2225.
- SPİNK, K.E., POLAKİS, P., WEİS, W.I., 2000. Structural basis of the Axin-adenomatous polyposis coli interaction. *EMBO J*;19. S: 2270-2279.
- STEINBERG, D., 1997. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 272. S: 20963-20966.

- SUCHOCKA, Z., SWATOWSKA, J., PACHECKA, J., SUCHOCKA, P., 2006. RP-HPLC determination of paraoxonase activity in human blood serum. *J of pharmaceutical and biomedical analysis* 42. S: 113-119.
- TAVORI, H., AVIRAM, M., KHATIB, S., MUSA, R., MANNHEIM, D., KARMELI, R., VAYA, J., 2011. Human carotid lesion linoleic acid hydroperoxide inhibits paraoxonase 1 (PON1) activity via reaction with PON1 free sulfhydryl cysteine 284. *Free Radic. Biol. Med* 50. S: 148-156.
- TOMARO, M.L., BATLLE, A.M., 2002. Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34. S: 216-220.
- TURKCAPAR, N OZDEN, A., 2005. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. *Güncel Gastroenteroloji*, 9(4). S: 271-81.
- UYYSAL, M., 1998. Serbest radikaller, lipid peroksidleri organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*. 11. S: 336-341.
- VALKO, M., RHODES, C.J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M., MAZUR, M., 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chem Biol Interact* 160. S: 1-40.
- VERMEULEN, K., VANBOCKSTAELE, D.R., BERNEMAN, Z.N., 2003. The cell cycle : a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif.* 36. S: 131-49.
- YESILKAYA, A., ALTINAYAK, R., KORGUN, D.K., 2000. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol* 35. S: 17-20.
- YILMAZ, N., EREN, E., EREL O., 2007. Activity paraoxonase and arylesterase and its relationship to antioxidant profiles in young basketball players and sedentary controls. *Medicina Sportiva* 11(1). S: 20-26.
- WALSH, J.M., TERDIMAN, J.P., 2003. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama* 289(10). P: 1288-1296.
- WINROW, V.R., WINYARD, P.G., MORRIS, C.J., BLAKE, D.R., 1993. Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 49. S: 506-522.