

## LARİNKS KANSERLERİNDE LİPİT PEROKSİDASYONU, SERULOPLAZMİN, BAKIR VE ÇİNKO SEVİYELERİ

LEVELS OF LIPID PEROXIDATION, CERULOPLASMIN, ZINC AND  
COPPER IN LARYNX CANCER

**Dr. O Gazi YİĞİTBAŞI (\*), Dr. Türkan YİĞİTBAŞI (\*\*), Dr. Ercihan GÜNEY (\*),  
Dr. Pakize DOĞAN (\*\*), Dr. Nasser HAGHİGHİ (\*)**

**ÖZET :** Bu çalışmada, epidermoid larinks konsinomlu 20 hastanın eritrositlerinde lipit peroksidasyonu (LPO), plazmalarında çinko (Zn), bakır (Cu) ve seruloplazmin (Cp) ölçümleri yapılarak, bunların seviyelerinde normal kişilere göre ve hastalığın evresine göre farklılık olup olmadığı Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; larinks kanserli hastalarda eritrosit LPO ( $p > 0.05$ ) seviyesinin değişmediği; plazma Cu ( $p < 0.01$ ), Cp ( $p < 0.01$ ) seviyelerinin, Cu/Zn oranının ( $p < 0.01$ ) yükseldiği; Zn ( $p < 0.05$ ) seviyesinin düştüğü gözlemlendi Hastalar evre I - II ve III - IV olmak üzere 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldığında, kontrol grubuna göre evre I - II'de LPO ( $p > 0.05$ ), Cp ( $p > 0.05$ ) ve Zn ( $p > 0.05$ ) değerlerinin değişmediği, Cu ( $p < 0.01$ ) seviyesinin ve Cu/Zn oranının ( $p < 0.01$ ) önemli ölçüde arttığı bulundu. LPO ( $p > 0.05$ ) değeri evre III - IV'de de kontrol grubuna göre önemli bir farklılık göstermezken, Cu ( $p < 0.01$ ) ve Cp ( $p < 0.01$ ) değerleri Cu/Zn oranı ( $p < 0.01$ ) önemli ölçüde yüksek, Zn ( $p < 0.02$ ) seviyesi önemli ölçüde düşük bulundu. Evre I - II ve III - IV'deki hastalar karşılaştırıldığında; sadece Cu. ( $p < 0.05$ ) seviyesinde anlamlı bir farklılık tespit edildi. Sonuç olarak larinks kanserinde eritrositlerdeki LPO'da anlamlı değişikliklerin olmadığı, buna karşılık plazma Zn, Cu ve Cp seviyeleri ve Cu/Zn oranındaki değişikliklerin dikkat çekici olduğu tespit edildi.

**Anahtar Sözcükler :** Larinks kanseri, Lipit peroksidasyonu, Seruloplazmin, Çinko, Bakır.

**SUMMARY :** In this study, erythrocytes lipit peroxidation (LPO), plasma copper (Cu.), zinc (Zn) and ceruloplasmin (Cp) levels are measured. on 20 patients with epidermoid larynx cancer. It is investigated that whether these levels different with respect to stage of disease and normal persons. In patients with larynx cancer that are compared to control group, the level of erythrocytes LPO ( $p > 0.05$ ) was not changed; the levels of plasma Cu ( $p < 0.01$ ) and Cp ( $p < 0.01$ ), and Cu/Zn rate ( $p < 0.01$ ) were increased; plasma Zn ( $p < 0.05$ ) level was decreased. The patients are divided into two groups each of consisting 10 patients, and the first group patients are in stage I - II, the second group are in stage III - IV. In the stage I - II compared to control group; erythrocytes LPO ( $p > 0.05$ ), plasma Cp ( $p > 0.05$ ) and Zn ( $p > 0.05$ ) levels were not changed, but Cu ( $p < 0.01$ ) level and Cu/Zn ( $p < 0.01$ ) rate were increased significantly. In stage III - IV compared to control group the level of erythrocytes LPO ( $p > 0.05$ ) was not changed, however the levels of Cu ( $p < 0.01$ ), Cp ( $p < 0.01$ ) and Cu/Zn rate ( $p < 0.01$ ) were increasing significantly, and Zn level ( $p < 0.02$ ) was highly increased. When the stage I-II and stage III - IV are compared, only plasma Cu level ( $p < 0.05$ ) meaningfully changed. As a consequently there was no meaningful change in the erythrocytes LPO; however, the noticeable changes in the levels of plasma Cu, Cp Zn and Cu/Zn rate were detected.

**Key Words :** Larynx cancer, Lipid peroxidation, Ceruloplasmin, Zinc, Copper.

(\* ) Erciyes Üniv. Tıp Fak, KBB Anabilim Dalı

(\*\*) Erciyes Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, KAYSERİ

## GİRİŞ

Hücrede biyolojik oksidasyon ve fagositoz gibi normal metabolik olaylar sırasında oksijen molekülünün yaklaşık olarak %98'i tam redüksiyona uğrayarak, suya dönüşür. Kalan az bir kısmı ise, kısmi redüksiyona maruz kalır ve bunun neticesinde süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, singlet oksijen ve hidroksil radikali gibi toksik oksijen radikalleri açığa çıkar (8, 14). Bu radikaller membranlarda doymamış yağ asitleri ve kolesterolün peroksidasyonunu indükleyerek, lipit peroksidasyonuna (LPO) (2,8) ve sonuçta geçici ve kalıcı doku hasarına neden olurlar (5). Bu doku hasarına karşı organizma, antioksidan savunma sistemini devreye sokarak, söz konusu radikalleri ortamdan uzaklaştırmaya çalışır. Çinko (Zn) ve seruloplazmin (Cp), LPO'nu inhibe eden antioksidanlardandır (7, 17). Bakır ( $Cu^{++}$ ) ise hidroksil radikali oluşumunu artırarak, LPO'nu indükler (11).

Mekanizması bugün için tam olarak anlaşılmamış olan karsinogenezde çok basamaklı bir süreç söz konusudur ve her basamakta farklı mekanizmalar etkilidir (9). Serbest radikaller veya LPO bu basamaklarda etkili olabilen mekanizmalardır (4, 6, 16, 18). Antioksidan mekanizmalarda rol oynayan Cu, Zn gibi eser elementlerin ve Cp seviyesinin malignan silerin derecesi ve izlemi için kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1, 10, 13, 15). Ancak yaptığımız literatür taramasında larinks kanserinde LPO üzerinde yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada larinks epidermoid karsinomlu hastaların eritrositlerinde LPO, plazmalarında Cu, Zn, Cp seviyeleri ve Cu/Zn oranına bakarak normal kişilere göre ve hastalığın evresine göre anlamlı değişikliklerin olup olmadığı araştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniği'ne baş vuran larinks kanserli hastalarda yapıldı. Hastaların, herhangi bir akut veya kronik enfeksiyon, sistemik veya metabolik hastalık geçirmemiş olmalarına, ayrıca daha önce herhangi bir nedenle radyoterapi, kemoterapi veya cerrahi tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. Seçilen hastaların hepsi en az

20 yıldır günde 1 paket sigara içiyordu. Evrelemede American Joint Committee on Cancer'in kabul ettiği kriterler esas alındı. Buna göre; tanımlanmış histopatolojik olarak epidermoid karsinom konmuş olan 10 tanesi evre I ve II, 10 tanesi de evre III ve IV olan toplam 20 larinks kanserli hasta çalışma kapsamına alındı. Tamamı erkek olan hastaların yaşları 34 - 72 arasında idi ( $X \pm SD$  yaş  $53 \pm 13.66$  yıl). Kontrol grubu seçiminde larinks kanseri dışında aynı kriterlere dikkat edildi ve yaşları 39 - 62 arasında değişen ( $X \pm SD$  yaş  $51.55 \pm 8.82$  yıl) toplam 20 kişi bu grubu oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik bir dinlenme ve aç kalma süresini takiben sabah aynı saatte kan örnekleri alındı. Heparinli olarak alınan kan örnekleri 2000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Eritrositler 3 defa serum fizyolojik ile yıkandı. Elde edilen eritrosit paketinde, Stock ve Dormandy (22) tarafından kurulan ve Jain (12) tarafından modifiye edilen metoda göre, aynı gün içinde LPO çalışıldı. CP aktivitesi para fenilendiamin oksidaz metoduna (24) göre bir hafta içinde çalışılırken, Cu ve Zn seviyelerinin tayini için ayrılan plazmalar çalışma gününe kadar saklandı. Cu ve Zn seviyeleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Hitachi Z - 8000) (25) ile belirlendi. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen veriler student-t testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 larinks kanserli hastanın evreleri dikkate alınmadan kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında plazma Cu ( $p < 0.01$ ), Cp ( $p < 0.01$ ) değerleri ile Cu/Zn oranının ( $p < 0.01$ ) hasta grubunda belirgin derecede yüksek olduğu, Zn ( $p < 0.05$ ) değerinin azaldığı, eritrosit LPO ( $p > 0.05$ ) değerinin ise değişmediği görüldü (Tablo 1).

Parametreler	Hasta grubu (n=20)	Kontrol grubu (n=20)	t	p
	$X \pm SD$	$X \pm SD$		
LPO (nmol/g Hb)	1.84 ± 0.33	2.11 ± 0.54	1.92	p > 0.05
Cu (µg/dl)	246.00 ± 52.70	159.45 ± 25.98	4.65	p < 0.01
Cp (Ü/l)	591.80 ± 122.06	417.35 ± 122.61	3.18	p < 0.01
Zn (µg/dl)	83.95 ± 19.09	110.70 ± 32.88	2.22	p < 0.05
Cu/Zn	3.02 ± 0.83	1.52 ± 0.38	5.22	p < 0.01

Evre I - II hastalarda kontrol grubuna göre LPO ( $p > 0.05$ ) değerinde önemli bir farklılık görülmedi, Cu ( $p < 0.01$ ) ve Cp ( $p < 0,05$ ) ve Zn ( $p > 0.05$ ) değerlerinin değişmediği, Cu ( $p < 0.01$ ) seviyesinin ve Cu/Zn ( $p < 0.01$ ) oranının önemli ölçüde arttığı bulundu (Tablo 2).

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	t	p
	(n=10)	(n=10)		
	X ± SD	X ± SD		
LPO (nmol/g Hb)	1.81 ± 0.30	2.11 ± 0.54	1.95	$p > 0.05$
Cu (µg/dl)	212.50 ± 41.50	159.45 ± 25.98	4.07	$p < 0.01$
Cp (Ü/l)	548.70 ± 105.94	417.35 ± 122.61	1.68	$p > 0.05$
Zn (µg/dl)	86.80 ± 22.87	110.70 ± 32.88	1.88	$p > 0.05$
Cu/Zn	2.71 ± 0.88	1.52 ± 0.38	3.94	$p < 0.01$

Evre III - IV hastalarda ise, kontrol grubuna göre LPO ( $p > 0.05$ ) değerinde önemli bir farklılık görülmedi, Cu ( $p < 0.01$ ) ve Cp ( $p < 0.01$ ) değerleri ile Cu/Zn ( $p < 0.01$ ) oranı önemli ölçüde yüksek, Zn ( $p < 0.02$ ) düzeyi ise önemli ölçüde düşük bulundu (Tablo 3).

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	t	p
	(n=10)	(n=10)		
	X ± SD	X ± SD		
LPO (nmol/g Hb)	1.89 ± 0.37	2.11 ± 0.54	1.30	$p > 0.05$
Cu (µg/dl)	269.50 ± 53.97	159.45 ± 25.98	5.81	$p < 0.01$
Cp (Ü/l)	634.90 ± 126.90	417.35 ± 122.61	3.89	$p < 0.01$
Zn (µg/dl)	81.10 ± 15.12	110.70 ± 32.88	2.58	$p < 0.02$
Cu/Zn	3.33 ± 0.69	1.52 ± 0.38	7.29	$p < 0.01$

Evre III ve IV larinks kanserli hastalarda evre I ve II'deki hastalara göre, sadece Cu ( $p < 0.05$ ) değerinin önemli ölçüde yüksek olduğu, LPO, Cp, Zn ve Cu/Zn değerlerindeki farklılıkların ise anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 4).

Parametreler	Evre I - II	Evre III - IV	t	p
	(n=10)	(n=10)		
	X ± SD	X ± SD		
LPO (nmol/g Hb)	1.81 ± 0.30	1.89 ± 0.37	0.53	$p > 0.05$
Cu (µg/dl)	222.50 ± 41.50	269.50 ± 53.97	2.18	$p < 0.05$
Cp (Ü/l)	548.70 ± 105.94	634.9 ± 126.90	1.62	$p < 0.05$
Zn (µg/dl)	86.80 ± 22.87	81.10 ± 15.12	0.65	$p > 0.05$
Cu/Zn	2.71 ± 0.88	3.33 ± 0.69	1.77	$p > 0.05$

## TARTIŞMA

Poliansatüre lipidlerin oksidasyonu olan LPO bir serbest radikal zincir reaksiyonudur. Bu reaksiyon birçok hücre fonksiyonu etkileme potansiyeline sahiptir ve bu potansiyel hücre membranındaki doymamış yağ asitlerinin yoğunluğu ile doğru orantılıdır, LPO'nun hücrede primer hasar verici etkisi, proteinler ve DNA'nın yapısını bozmasından kaynaklanmaktadır. LPO, tüm vücut düzeyinde çeşitli ekstresek (iyonize radyasyon, fizik aktivite, diyet, açlık ve çeşitli ilaçlar) ve intrinsek (oksidatif fosforilasyon, fagositoz vb) faktörler tarafından indüklenir. LPO'nun çeşitli patolojik durumlar ile arasındaki ilişki üzerinde son zamanlarda birçok çalışma yapılmıştır. Enflamasyon, iskemi, reperfüzyon hasarı, aterogenez ve kanser bu patolojik durumların başlıcalarıdır (3, 5, 27).

LPO, organizmada lokal bir reaksiyon değildir. Bu reaksiyonda serbest radikaller hücreler arası difüzyon ile tüm vücuda yayılarak, sistemik hücre hasarına yol açar. Çalışmamızda söz konusu sistemik hücre hasarı, kolay elde edilebilmesi nedeniyle, eritrositler üzerinde araştırılmıştır. Yaptığımız literatür taramasında larinks kanserli hastalarda eritrosit LPO seviyesini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çeşitli kanserlerde yapılan çalışmalarda çelişkili bulguların olduğu görülmüştür (4, 6, 16, 18). Gastrointestinal tümörü olan hastalarda yapılan bir çalışmada tümör gelişiminin erken döneminde LPO göstergelerinden olan malondialdehit (MDA) konsantrasyonu azalmış iken, metastazın olduğu ve kaşeksinin geliştiği dönemde MDA konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir (4). Meme kanserli kadınlarda eritrosit LPO seviyesi yükselmiş (16), kolorektal kanserde LPO seviyesi artmış (18), hepatomada LPO'da azalma kötü differansiasyon derecesi ile doğru orantılı bulunmuştur (6).

Çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem erken hem de geç evre larinks kanserli hastalarda eritrosit LPO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1,2). Doku harabiyetinin söz konusu olduğu kanserde yükselmesini beklediğimiz LPO değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklılık göstermemesinin birçok se-

bebi olabilir. LPO için ana madde olan ve hücre membranının önemli bir bileşiği olan poliansatüre yağ asitlerinin kanserde belirgin oranda azaldığı, ayrıca hücre membranındaki kolesterol içeriğinin artışına bağlı olarak membran rijiditesinin arttığı ve membranlardan hücre içine oksijen girişinin engellendiği bildirilmiş ve tüm bu etkenlerin kanserde LPO seviyesinin azalmasına yol açtığı ileri sürülmüştür (6). Ayrıca hasta grubunda LPO'nun istatistiksel olarak anlamlı değişik göstermemesi "Eritrositlerdeki LPO seviyesi bizzat kanserli dokudaki LPO seviyesini ne derecede yansıtır?" sorusunu akla getirmiştir. Bu bakımdan kanserli dokudan alınan hücre materyalleri üzerinde yapılacak LPO seviyesi çalışmaları, konuya daha farklı bir bakış açısı getirebilecektir.

Bir oksidasyon olayı olan LPO'ya karşı organizma antioksidan savunma sistemini harekete geçirerek, doku hasarını en aza indirmeye çalışır. İn vitro çalışmalarda kanser, iskemik kalp hastalığı, katarakt ve diabet gibi bazı dejeneratif hastalıklarda antioksidanların LPO'yu azalttıkları gösterilmiştir (21). Organizmada antioksidan olarak; enzimler (Glutasyon peroksidaz, myeloperoksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, seruloplazmin), vitaminler (A, E ve C vit) ve eser elementlerin (Selenyum ve çinko) rol oynadığı ortaya konmuştur (7, 17).

Eser element ve seruloplazmin seviyelerini malign olaylarda dikkat çekici farklılıklar gösterdikleri bildirilmiştir' (1, 13, 15, 19). Bunlardan  $Fe^{+2}$  'nin ve  $Cu^{+2}$ 'in kuvvetli stimülatör oldukları, seruloplazminin ise hem  $Cu^{+2}$ 'yi bağlayarak hem de  $Fe^{+3}$ 'ü  $Fe^{+2}$ 'ye indirgeyerek LPO'nu inhibe ettiği gösterilmiştir (11, 20, 26).

Serum Cu ve Cp seviyelerinin meme, akciğer, gastrointestinal sistem kanserleri, akut lösemiler, Hodgkin ve non.Hodgkin lenfomalarda hastalığın evresi ile birlikte progressif olarak arttığı bildirilmiştir (10, 19). Krecicki ve arkadaşları (15) larinks kanserli hastalarda Cp değerinde evre I - II'de kontrol grubuna göre önemli bir farklılık olmadığını, fakat evre III ve IV'deki hastalarda Cp değerinin önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Andrzejewska ve arkadaşları da (1) larinks kanserli hastalarda hastalığın evresi ile uyumlu olarak serum Cp değerinin arttığını ileri

sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırmalarda Cp seviyelerinde evre I - II'de anlamlı bir yükseklik gözlenmez iken, evre III-IV'de anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bunun yanında Cu seviyesindeki farklılık Cp'e göre daha anlamlı bulunmuştur. Zira, kontrol grubuna göre hem evre I , II ve III - IV'de, hem de bu evrelerin kendi arasındaki karşılaştırmalarda; Cu seviyesinde hastalığın evresi ile uyumlu bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Zn ise sadece evre III - IV ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. LPO reaksiyonlarında birbirlerine ters etkileri olan Cp ve Cu'nun plazmadaki seviyelerinin yüksek, bunun yanında, Zn'nun düşük bulunması kanserde söz konusu olan doku harabiyetine bağlı olabilir. Çünkü doku harabiyeti esnasında uyarılmış polimorfonükleer lökositlerden lökosit endojen mediatörlerinin (LEM) sahnmasıyla, Zn karaciğer tarafından tutulur ve serum Zn'su düşer. Daha sonra Cp ihtiva eden akut faz reaktantlarının sentezine bağlı olarak serum Cu'ı da artar (23). Jia ve arkadaşları da (13) 132 malign tümörlü hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada; plazmada selenyum (Se) ve Zn düşük, Cu yüksek bulmuşlardır.

Sonuç olarak çalışmamızda; larinks kanserli hastalarda plazma Cu, Cp seviyeleri ile Cu/Zn oranının arttığı ve Zn seviyesinin azaldığı tespit edilmiş, bunlar arasındaki en önemli değişikliğin Cu seviyesinde olduğu, bunu önem sırasına göre Cu/Zn, Cp ve Zn'nin takip ettiği saptanmıştır. Tüm gruplarda LPO seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiş, ancak LPO'nun kanserdeki durumunun tartışılabilmesi için doku çalışması gibi ilave birtakım araştırmalara gerek olduğu kanaatine varılmıştır.

**Yazışma Adresi :** Dr. O. Gazi YİĞİTBAŞI  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fak.  
KBB Anabilim Dalı KAYSERİ

#### KAYNAKLAR

1. ANDRZEJEWSKA H, KLONOWSKI S, TOMASZEWSKI J : Serum ceruloplasmin activity in patients with cancer of the larynx. Otolaryngologia Polska 46 (2) ; 138 - 44. 1992.
2. BAYNES JW : role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 40 : 405 - 412. 1991.
3. CASARIL M, CORSO F, CORROCHER R : Free radicals in human pathology. Recenti Progressi Medicina 82 (1) : 39 - 44, 1991.

4. CHEVARI S, ANDIA T, BENKE K, SHTRENGER I : Free radical reactions and cancer. *Voprosy Meditsinskoi Khimii* 38(5) : 4, 5, 1992.
5. DARGEL R : Lipid peroxidation a common pathogenetic mechanism. *Experimental Toxicologic Pathology*. 44 (4) : 169-81, 1992.
6. DIANZANI M U : Lipid peroxidation and cancer : a critical reconsideration. *Tumori* 75 (4) : 351 - 7, 1989.
7. DORGAN J F, SCHATZKIN A : antioxidant micronutrients in cancer prevention, *Haematology Oncology Clinics of North America* 5 : 43 - 68 - 1991.
8. FRIDOVICH I: Speroxide radikal : an endogenous toxicant *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 23 : 239 - 57, 1983.
9. GERBER M, SEGALA C : Aging and cancer ; plasma antioxidants and lipid peroxidation in young and aged breast cancer patients. *Exs* 62 : 235 - 46, 1992.
10. GUPTA S K, SHUKLA V K, VAIDYA M P : Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *Journal Surgical Oncology* 52 (3) : 172 , 175, 1993.
11. HALLIWELL B. GUTTERIDGE M C : Oxygen toxicity. oxygen radicals. transition metals and disease, *Biochemical Journal* 219 ;1- 14, 1984.
12. JAIN S K : Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta* 937 : 205 , 210, 1988.
13. JIA Z G : Analysis of serum levels of selenium zinc and copper in 132 patients with malignant tumors. *Chinese Journal of Preventive medicine* 25 (4) : 205 - 7. 1991.
14. KLEBANOFF S V ; Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Annals of Internal Medicine* 93 : 480-489, 1980.
15. KRECICKI T, LELUC M : Acute phase reactant proteins an aid to monitoring surgical treatment of laryngeal carcinoma. *The Journal of Laryngology and Otology* 106 ; 613 - 615, 1992.
16. KUMAR K. THANGARAJU M, SACHDANANDAM P : Changes observed in antioxidant system in the blood of post-menopausal women with breast cancer. *Biochemistry and Molecular Biology International* 25(2) : 371 -80. 1991.
17. MULHOL C W, STRAIN J : Serum total free radical trapping ability in acute myocardial infarction. *Clinical Biochemistry* 24 : 437- 441. 1991.
18. OTAMIRI T, SJODAHI R : Increased lipid peroxidation in malignant tissues of patients with colorectal cancer. *Cancer* 64 (2) : 422-5, 1989.
19. ÖZYILKAN Ö, BALTALI E., ÖZYILKAN E, et al : Ceruloplasmin level in women with breast disease. *Acta Oncologica* 31 (S) : 843-46, 1992.
20. SELVAM R, ANAUHA C V : Lipid peroxidation and antiperoxidative enzyme changes in erythrocytes in diabetics mellitus. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* 25: 268-272, 1988.
21. SIES H, STAHL W, SUNDQUIST A R : Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C. beta - carotene. and other carotenoids, *Annals of the New York Academy of Sciences* 669 : 7 - 20, 1992.
22. STOCKS J, DORMAND T L ; The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *British Journal of Haematology* 20 : 95 - 111, 1971.
23. SULLIVAN J F, BLOTCKY A J, JETTON M M et al ; Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium, manganese and zinc in various human diseases, *Journal of Nutrition* 109 : 1432 - 1437, 1979.
24. SUNDERMAN F W, NOMOTO S : Measurement of human serum ceruloplasmin by its p - phenylenediamine oxidase activity. *Clinical Chemistry*. 16 : 903 - 910, 1970.
25. TIETZ NW : *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company, Philadelphia 1986, pp 595 - 596.
26. TIETZ N W : *Fundamentals of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company, Philadelphia 1987, pp 526 - 527.
27. WILHELM J : Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation, *Acta Universitatis Carolinae medica* 137 : 1-53, 1990.