

Spinal Tümörler İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişki Nedir?

Halis Gökyer¹, Halit Demir²

¹Kimya Anabilim Dalı/ Fen bilimleri Enstitüsü, Van Yüzcüyıl Üniversitesi, Van Türkiye

²Fen fakültesi kimya Bölümü /Van Yüzcüyıl Üniversitesi, Van Türkiye

(hls.gkyer65@gmail.com)

(Received: 29 November 2024, Accepted: 06 December 2024)

(3rd International Conference on Recent Academic Studies ICRAS 2024, December 03-04, 2024)

ATIF/REFERENCE: Gökyer, H. & Demir, H. (2024). Spinal Tümörler İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişki Nedir? . *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(11), 72-77.

Özet- Omurga, hayati organların desteklenmesine yardımcı olan aksiyel iskeletin önemli bir kısmını oluşturur. Metastatik tümörler, omurgayı etkileyen en yaygın tümörler arasında yer almaktadır. Sıklık bakımından, iyi huylu kemik tümörleri metastatik tümörleri izler ve omurgayı etkileyen primer kemik sarkomları en nadir görülen tümörlerdir. Omurgadaki primer tümörleri metastatik tümörlerden ayırmak bazen zor olabilir. Omurga tümörleri, sırt ağrısı ve diğer semptomlardan sadece küçük bir yüzdeyle ilişkilidir. Omurga ile ilişkili tümörler genellikle iç organ kanserlerinin yaşlı hastalardaki yayılımı olarak ortaya çıkar. Omurgayı ilgilendiren temel kas-iskelet sistemi sarkomları genellikle nadir rastlanan durumlardır. Kas-iskelet sistemi üzerindeki iyi huylu tümörler ve tümör benzeri lezyonlar genellikle genç bireylerde görülür ve sıkça instabilite ile kanal bozulmasına yol açabilir. Omurga tümörlerinin en iyi şekilde tanı ve tedavisi için, farklı disiplinlerden uzmanların iş birliğiyle hem omurga cerrahisi hem de kas-iskelet tümörü cerrahisi konularında kapsamlı bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Omurgayı etkileyen başlangıç veya yayılmış tümörler, tanı ve tedavi bakımından karşılaşılan zorluklar arasında yer almaktadır. Omurga tümörü bulunan hastalardaki temel ve hayati problemler omurga instabilitesi ve nörolojik bozulmadır. Daha önce, primer ve metastatik omurga tümörlerinin tedavisi için yalnızca kısa süreli kontrolü amaçlayan birkaç tedavi seçeneği bulunmaktaydı. Omurga cerrahları, son 20 yılda omurga tümörlerine karşı yaklaşımlarını ortopedik onkolojik prensiplere uygun şekilde düzenlediler. Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler ve cerrahi yöntemler ile implant teknolojisinin gelişimi, özellikle birincil tümörlerin daha iyi teşhis edilmesi ve cerrahi tedavi seçeneklerine yol açtı. Ayrıca, modern kemoterapi ilaçları ve rejimleri, omurga ile ilişkili birincil sarkomlar da dahil olmak üzere, yeni radyoterapi ve radyocerrahi seçenekleriyle sağlam bir orta ila uzun vadeli lokal ve sistemik kontrol sunmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, oksidatif stres ile kanser arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. Oksidatif stres, vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizmalarının dengesizliğinden meydana gelir. Bu çalışmada spinal tümörler ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelendi. Bu çalışma sonucunda spinal tümörlerin önlenmesine yardımcı olabilecek yeterli antioksidan içeren gıdaların tüketilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler : Omurga, Sarkom ,Spinal Tümörler, Oksidatifstres, Antioksidan, Metastaz, Omurga Neoplazmaları, Palyatif Cerrahi.

I. GİRİŞ

Omurgayı etkileyen başlangıç tümörleri oldukça nadirdir; fakat omurga metastazları, kanser hastalarının %70'inden fazlasında görülebilir. Omurganın hem primer hem de metastatik tümörleri genellikle belirtili değildir veya spesifik olmayan semptomlara sahiptir, çünkü omurga tümörlerinde gecikmiş tanı oldukça yaygındır. Omurga metastazlarıyla ilgili tedavinin amacı, hastanın yaşam kalitesini en iyi seviyeye getirmektir, bunu yaparken etkili bir şekilde ağrı kontrolü sağlamak ve nörolojik fonksiyonları korumak veya geri kazandırmaktır. Omurga tümörü, dünyada en ölümcül hastalıklar arasında yer alan ve vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucunda ortaya çıkan bir omurga rahatsızlığıdır. Kanser, normal vücut hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak gelişen bir hastalıktır. Kanser, çevresindeki dokulara klonal yayılma yoluyla ve kan veya lenf yoluyla bütün vücuda yayılabilir. En sık görülen ölümcül kanser türleri arasında akciğer, meme, kolon ve spinal tümör kanserleri bulunmaktadır. Kanser gelişimi sırasında hücre içinde önemli değişiklikler gerçekleşmektedir. Kanser, başlangıç aşamasında gen ekspresyonunu düzenleyen epigenom, kromozom ve DNA hasarının belirtilerini gösterebilir. Başlangıç aşamasını izleyen uzun bir süreç vardır. İnflamasyon sürecinde genetik olarak istikrarsız hücrelerin çoğaldığı gözlemlenir. Gelişim aşamasında hücreler çoğalarak ilerlerken, daha fazla genom zararına maruz kalarak kötü huylu tümör haline gelirler. Serbest radikaller, reaktif bileşiklerdir ve dış yörüngesinde çift oluşturmamış bir elektron barındırırlar. Vücutta, diğer moleküllere elektron vererek ya da onlardan elektron alarak indirgeyici veya yükseltgeyici rol oynarlar. Serbest radikaller, oksijen ve nitrojen kaynaklı olma ihtimaline sahip olabilirler. ROS olarak adlandırılan reaktif oksijen türleri arasında süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri yer almaktadır. Reaktif nitrojen türleri, nitrik oksit ve nitrojen dioksit olarak meydana gelir. Serbest radikaller, hem içsel hem de dışsal kaynaklar tarafından oluşturulur [5]. ROS, sürekli olarak hücresel işlemlerin yan ürünleri olarak oluşmaktadır. Endojen reaktif oksijen türlerinin en önemli oluşma noktası mitokondridir. Düşük ve orta yoğunlukta ROS, hücrelerin enfeksiyöz ajanlara karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca sinyal iletim yollarını düzenlemek ve mitojenik uyarılara yanıt vermek için de etkilidir. Hücreler, aşırı ROS üretimi durumunda bu fazlalıkları etkili bir şekilde ortadan kaldıramazlarsa, "oksidatif stres" olarak adlandırılan bir durum meydana gelir. Canlı organizmada serbest radikallerin yoğunluğu arttığında, lipitler, proteinler ve nükleik asitlerde yapısal bozukluklara yol açarak kanser, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve spinal omurga tümörleri gibi kronik hastalıkların ortaya çıkma riskini artırabilirler. Metabolizmanın hızlı işlemesi ve hücresel sinyal mekanizmasının bozulması, kanser hücrelerinin yüksek miktarda ROS üretmesine yol açar. Bu durumda yüksek ROS seviyeleri genellikle hücrelere zarar verebilir ve kanser hücrelerinin redoks durumu diğer hücrelerden farklılık gösterebilir. Kanser hücreleri, sitotoksik etkiye neden olacak seviyelerin altında, ancak yüksek bir tümörojenik düzeyde ROS seviyelerini, düşük bir sitostatik seviyenin üzerinde tutarlar [8]. Tümör hücreleri, çoğalma, yaşama kalma ve metabolik uyum sağlama (yani, redoks biyolojisi) süreçlerini sürdürebilmek için normalden daha yüksek seviyelerde ROS oluşturdukları şeklinde düşünülmektedir. Kanser hücreleri ayrıca, hücre ölümünü tetikleyebilecek kadar yüksek ROS seviyelerinin birikmesini önlemek için normalden daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olmayı devam ettirirler. Kanserli hücredeki oksidatif stres seviyesi ile sağlıklı hücredeki oksidatif stres seviyesi arasında belirgin bir fark bulunmaktadır. Ayrıca, kanser riski ile ilişkili olduğu bilinen oksidatif stresin ve inflamasyonun artışı da bilinmektedir. Oksidatif stresle ilişkilendirilebilecek hastalıklar arasında omurga veya omurilik tümörleri gibi bazı durumlar yer almaktadır. Bu hastalıkların belirli yönlerini keşfetmek amacıyla genetik, farmakolojik, biyokimyasal ve klinik öncesi tedavi araştırmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar, vaka raporları ve klinik

deneyleri de içermektedir. Literatürde detaylı bir inceleme yapıldığında, verilerin çoğu omurilik ve omurga tümörlerinin oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir. Farklı gerçekler, ROS'un çeşitli mekanizmalar aracılığıyla üretildiğini ve kronik hastalıkların desteklenmesinde farklı rollerin olabileceğini göstermektedir. ROS, temel olarak nükleik asitler, proteinler, karbonhidratlar ve lipitler gibi çeşitli hücrel makromoleküllerle etkileşime girerek, bu moleküllerin işlevlerini tamamen değiştirebilir. Eşiği geçildiğinde gecikmiş enfeksiyon ortaya çıkar.

1.Oksidatif stres

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler [9],[10]. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinin sorumludur [11],[12].

1.1.Serbest radikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilmektedir. Serbest radikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği kabul edilmektedir. Üretilen bu radikaller membran lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleik asitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir [13].

1.2.Reaktif oksijen türleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak adlandırılır. Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere hücrel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) ve Hidrojen peroksit (H_2O_2) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbest radikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır [12].

1.2.1.Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantinoksidaz gibi flavo enzimlerce endojen olarak oluşturulur. Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin oto oksidasyonu süperoksit radikali meydana getirebilir [13].

1.2.2.Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glukozoksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direkt olarak hidrojen peroksit oluşturulur. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini (OH^{\cdot}) oluşturur. Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan oluştuğu yerden uzakta olan ve Fe^{2+} içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir [14], [15].

1.2.3.Hidroksil radikali (OH^{\cdot})

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü 10^{-9} saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler [16]. Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss

reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Oluştığı yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur [17].

1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentazdenilen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir [18].

Spinal tümörlerde oksidatif stresin rolü ve etkisi

Omurga tümörleri, omurganın kendisinden ve çevresindeki yapılarından kaynaklanan asıl tümörler ve yayılma yoluyla omurga ve çevresindeki dokulara yerleşen uzak organlardan gelen ikincil (metastatik) tümörler olarak iki ana kategoride değerlendirilir. Omurganın iyi bir şekilde vaskülarize olması ve bölgesel lenfatik ve venöz drenaj sistemleriyle (özellikle Batson venöz pleksusu) yakın ilişki içinde bulunması nedeniyle genellikle metastaza yatkındır. Metastatik tümörler, omurgada en sık karşılaşılan tümör türleridir ve bu tür tümörlerin %97'sini oluşturur[19]. Adenokarsinom denilen tümörler genellikle akciğer, meme, prostat, böbrek, gastrointestinal sistem ve tiroid gibi organlardan kaynaklanır ve özellikle omurgaya metastaz yapma eğilimindedirler [20]. Ölmeden önce kemik metastazı olan kanser hastalarının yüzde 50 ile yüzde 70 arasında olduğu tespit edilmiştir. Özellikle meme kanseri vakalarında bu oranın yüzde 85'e kadar çıktığı görülmüştür. Omurga metastazı semptomları olan hastaların yaklaşık %10'u cerrahi müdahale ile tedavi edilebilir. Omurga metastazlarının en sık görüldüğü bölgeler arasında (%70), göğüs ve göğüs bel bölgesi bulunmaktadır. Aynı zamanda bel ve sakrum bölgelerinde %20'den fazla metastatik lezyon mevcuttur. Servikal omurga, metastazın daha nadir görüldüğü bir bölgedir. Serbest radikaller, hücre hasarıyla ilişkilendirilebilir ve bu durum oksidatif stresin kanser gelişimine katkıda bulunabileceğine dair temel yönler arasında DNA hasarı, serbest radikallerin hücrelerin genetik materyali olan DNA'ya zarar verebilme yeteneği bulunmaktadır. DNA üzerinde oluşan zarar, hücrelerin denetimsiz bir şekilde çoğalmasına ve bu durumun kanserle sonuçlanmasına neden olabilir. Bu tür mutasyonlar, kanser oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Hücre döngüsünün bozulması durumu, oksidatif stresin etkisiyle hücrelerin normalden farklı şekilde bölünmesine sebep olabilir. Kanser hücrelerinin çoğalmasını tetikleyebilecek bir durum söz konusu olabilir. İnflamasyon, kronik inflamasyonla ilişkilendirilir ve oksidatif stresle birlikte kanser gelişiminde etkili bir faktör olarak görülür. İnflamasyon esnasında meydana gelen serbest radikaller, hücre hasarına ve kanserojen süreçlerin tetiklenmesine yol açabilir. Normal şartlarda, hasarlı hücreler programlanmış olarak hücre ölümü yoluyla uzaklaştırılır. Fakat, oksidatif stresin etkisiyle bu süreç bozulabilir ve hasarlı hücrelerin hayatta kalması kanser gelişimine destek olabilir. Metastaz, oksidatif stresin kanser hücrelerinin yayılmasını artırarak ve tümör mikro-çevresinin değişimini teşvik ettiği şeklinde düşünülmektedir. Spinal tümörler, oksidanlara maruz kalarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretirler. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'ler) sıkça kullanılması spinal tümörlere yol açabilir. Bu sebeple oksidatif stres, kanser, mide-bağırsak hastalıkları, diyabet, kalp-damar hastalıkları, nörolojik hastalıklar, damar sertliği ve inflamatuvar hastalıklar dahil birçok hastalığın ortaya çıkışına ve ilerlemesine katkı sağlar, hatta omurga tümörleri gibi. Oksidatif stresin sebep olduğu spinal tümörler, aynı zamanda DNA hasarına yol açabilir.

II. SONUÇLAR

Bu çalışma, yaygın Spinal tümöral hastalığındaki ROS'un karmaşık rolünü araştırmak ve anlamak için genel ve yeni bilgiler sunarak önemli bir katkı sağladı. Kansere savaşta oksidatif stresin yönetilmesi, potansiyel olarak büyük bir strateji olabilir. Antioksidanlar bakımından zengin bir beslenme düzeni ve sağlıklı yaşam tercihleri, serbest radikal hasarını azaltabilir ve kanser riskini azaltabilir. Ayrıca, düzenli egzersiz yapmak ve yeterince uyumak da oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olabilir. Ancak, oksidatif stresin kanserle ilişkisi karmaşık olduğundan ve kanserin çok faktörlü bir hastalık olması sebebiyle, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Antioksidan takviyesi almadan veya diyet değişikliği yapmadan önce bir sağlık uzmanıyla görüşmek, özellikle kanser tedavisi gören veya kanser riski taşıyanlar için önemlidir. Bu çalışmada ele alınan konu, dünya genelinde yaygın bir şekilde yaşanan ölümcül bir hastalık olan Kanserdir. Kanser gelişiminde hücresel düzeyde yaşanan oksidatif stresin birçok nedenden dolayı etkili olduğu kabul edilmektedir. Omurganın ana tümörleri nadir görüldüğü için ve bu lezyonların çoğu belirti göstermediğinden, gerçek insidansı hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Hemanjiyom ve enostoz gibi omurganın en yaygın primer tümörleri olarak kabul edilen lezyonların insidansının tahmini olarak %11-14 aralığında olduğu düşünülmektedir. Bu oranın, tesadüfen yapılan tanısal işlemler sırasında tespit edilen lezyonlara bağlı olduğu belirlenmiştir. Sıklıkla karşılaşılan omurga üzerindeki bu asemptomatik lezyonların doğru teşhisi, gereksiz tanısal prosedürlerin önlenmesine yardımcı olacaktır[21]. Omurgayı etkileyen bazı primer tümörler dışında, iskelet sisteminin kendisinden kaynaklanan tümörler omurgada nadiren ortaya çıkar. Omurga orijinli tümörler ile spinal enfeksiyonların doğru teşhis edilmesi çok önem taşır. Omurganın en nadir tümör tipi, omurgadaki primer malign tümörlerdir. Tüm kemik ve yumuşak doku sarkomları arasında sadece %10'u omurgayla ilişkilidir. Bu çalışmada, spinal tümöral kanserlerdeki oksidatif stres durumunun farklı kanser türlerinde nasıl değiştiği araştırıldı. Son otuz yılda, bu hastalıkların erken evrelerinde nöropatolojik, biyokimyasal ve genetik belirteçlerin tespiti için ciddi çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Oksidatif stresin yaşlanmayla birlikte arttığı ve bu doğal süreçte büyük bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durumda, oksidatif stresin yaşa bağlı işlev bozukluğunu erken teşhis etmede mi yoksa potansiyel bir tedavi hedefi olarak hizmet edip etmeyeceği konusunda belirsizlik devam etmektedir. Diyet takviyelerinde yer alan fitokimyasallar gibi bileşenlerden faydalanan antioksidan tedavisi, orta seviyede fiziksel aktiviteyle birlikte oksidatif stres kaynaklı klinik hasarı azaltabilir. Devam etmekte olan klinik araştırmalar, özellikle antioksidanların diğer tedavilere mükemmel bir tamamlayıcı olabileceğini olumlu bir şekilde ifade etmektedir. ROS'un farklı omurga tümöral hastalıklarındaki rolünü belirlemek ve antioksidan tedavi yöntemlerini geliştirmek için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir. Özellikle omurga tümörü gibi hastalık durumlarında antioksidan içeren besinler tercih edilebilir. Bu hastalıkların patofizyolojisi üzerinde oksidatif stresin ne kadar kritik bir rol oynadığının farkında olmamız, hastalıkların hücresel seviyede erken teşhis edilmesine ve antioksidan tedavilerin klinik uygulamalara entegre edilmesine olanak sağlayabilir. Yaşlanma ve nörodejenerasyondaki mitokondriyal ve oksidatif stres yollarının daha detaylı bir biçimde kavranması, yaşlı yetişkinlerin yaşam kalitesini iyileştiren ve toplumu olumlu yönde etkileyen yenilikçi stratejilere olanak tanınmalıdır. İleride gerçekleştirilecek detaylı çalışmalar, spinal tümöral hastalıkların içerisinde bulunduğu kesin mekanizmanın anlaşılmasına yönelik belirlenmesi gereken hedeflere ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- [1]. Minna JD, Roth JA, Gazdar AF. Focus on lung cancer. *Cancer cell*. 2002;1(1):49-52.
- [2]. Yılmaz İ, Akçay MN, Polat MF, Demiryılmaz İ, Biçer Ş. Kolorektal Kanserli Hastalarda Serum Paraoksonaz (PON) Seviyesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(2):65-70.
- [3]. Çiftçi N. Oksidatif Stresin Kanserdeki Rolü: Antioksidanlar Kansere Progresyonunun Yakıtı Olabilir mi? *Ahi Evran Tıp Dergisi*. 2017; 1: 8-13
- [4]. Poirier LA. Stages in carcinogenesis: alteration by diet. *Am J Clin Nutr* 1987;45:185-91.
- [5]. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1).
- [6]. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89.
- [7]. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006;97(6):1634-58.
- [8]. Mittler R. ROS are good. *Trends Plant Sci*. 2017;22(1):11-9.
- [9]- LJ, Yan and RS, Sohal, Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, (1998) A;95:896-901.
- [10] R. Dokuyucu, A.Karateke and H.Gokce, Antioxidant effects of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;183:23-27. (2014)
- [11] BS, Berlett and ER, Stadtman, Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*;272:20313-20316. oxidative stress for sickle cell disease. *Blood Cells*, (1997). *Mol Dis*;52(4):230-5
- [12] DY, Şahin, Z.Elbasan and M.Gür, Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*;3:174-180. Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*(2012). ;12:1161-1208.
- [13] K.Kılınç ad A.Kılınç, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*;33:110-118. (2002)
- [14] M .Valko, H.Morris and MT.Cronin, Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* ;12:1161-1208. (2005).
- [15] S.Moncada, RM.Palmer and EA.Higgs, Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*;43:109-142. (1991).
- [16] K.Jomova, and M.Valko, Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*; (2011). 283:65-87.
- [17] A.Ayala, MF.Muñoz and S.Argüelles, Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*;2014:360438. (2014).
- [18] H.Yin, L.Xu and NA.Porter, Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* ;111:5944- 5972(2011).
- [19] Lewandrowski KU, Anderson ME, McLain RF. Omurga Tümörleri. Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR, Balderston RA ve diğerleri, editörler. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. s. 1480-1512. [[Google Akademik](#)]
- [20] Choi D, Crockard A, Bunker C, Harms J, Kawahara N, Mazel C, Melcher R, Tomita K. Metastatik omurga tümörü sınıflandırması ve cerrahi endikasyonlarının gözden geçirilmesi: Küresel Omurga Tümörü Çalışma Grubu'nun fikir birliği bildirisi. *Eur Spine J*. 2010;19:215-222. doi: 10.1007/s00586-009-1252-x. [[DOI](#)] [[PMC ücretsiz makale](#)] [[PubMed](#)] [[Google Akademik](#)]
- [21] .Aboulaflia AJ, Levine AM. Kas-iskelet ve Metastatik Tümörler. İçinde: Fardon DF, Garfin SR, ve diğerleri, editörler. OKU: Spine 2, Rosemont. Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi; 2002. s. 411-431. [[Google Akademik](#)]
- [22] Deol GS, Haydol R, Phillips FM. Omurga Tümörleri. Vaccaro AR. OKU 8, Rosemont. Amerikan Ortopedi Cerrahları Akademisi; 2005. s. 587-599. [[Google Akademik](#)]