

# Mide Kanserli Hastalarda Oksidan ve Antioksidan Parametreler ve Birbiriyle İlişkileri

## Oxidant - Antioxidant Parameters and Their Relationship in Patients with Gastric Cancer

Mevlüt Başkol\*

Gülden Başkol\*\*

Derya Koçer\*\*\*

Tank Artuş\*\*\*\*

Zeki Yılmaz\*\*\*\*

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

\*\*\* Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bazı oksidan ve antioksidan parametreler ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu amaçla, ileri evre mide kanserli hastalarda, bir lipid antioksidanı olan serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyon ürünü olan serum TBARS düzeyleri ve antioksidan savunmanın bir üyesi olan tiyol seviyeleri ölçülmüştür.

**Gereç ve Yöntem:** İleri evre (Stage IV) mide kanseri olan 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar 24 sağlıklı kontrolün verileri ile karşılaştırıldı. Serum PON1 aktivitesi ile TBARS ve tiyol düzeyleri enzimatik spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

**Bulgular:** Serum TBARS seviyeleri hasta grubunda ( $2.24 \pm 0.9$  nmol/mL) kontrole göre ( $1.34 \pm 0.3$  nmol/mL;  $p < 0.001$ ). anlamlı şekilde yüksek bulundu. PON1 aktivitesi hasta grubunda ( $150.62 \pm 69.2$  U/L) kontrol grubuna göre ( $304.95 \pm 112.4$  U/L;  $p < 0.05$ ) anlamlı şekilde daha düşüktü. Tiyol seviyeleri ise mide kanserli grupta ( $257.91 \pm 59.7$   $\mu$ mol/L) kontrole göre ( $319.18 \pm 118.8$   $\mu$ mol/L;  $p < 0.05$ ). anlamlı şekilde düşük bulundu.

Serum PON1 aktivitesi ile tiyol seviyeleri arasında pozitif ( $r = 0.345$ ,  $p < 0.05$ ), ile TBARS seviyeleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0.280$ ,  $p < 0.05$ ) tespit edildi.

**Sonuç:** Bu bulgularımız, muhtemelen artan TBARS seviyelerinin, PON1 aktivitesi ile tiyol düzeylerini azaltarak, mide kanserli hastalarda karsinojenik etkilere neden olabileceğini göstermiştir. PON1 antioksidan bir enzim olduğundan, lipid peroksidasyonunu önleyecek ve PON1 aktivitesini artıracak etkili bir antioksidan terapi, mide kanserli hastalarda alternatif yardımcı bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, paraoksonaz, TBARS, mide kanseri

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to determine the relationship between some oxidative and antioxidant parameters and cancer status. Therefore, the activity of serum PON1, an enzyme known as a lipid

antioxidant, as well as serum level of TBARS, the end product of lipid peroxidation, and thiol, a member of antioxidant team, were determined for evaluating oxidative stress in patients with advanced gastric cancer.

**Materials and Methods:** Thirty-three patients with advanced gastric cancer (stage IV) were included in the study and compared with healthy controls (n=24). Serum PON1 activity, TBARS and thiol levels were measured by enzymatic spectrophotometric methods.

**Results:** The serum TBARS level was higher in the patient group (2.24±0.9 nmol/mL) than controls (1.34±0.3 nmol/mL; p<0.001). PON1 activity was found to be lower in the patient group (150.62±69.2 U/L) than the control group (304.95±112.4 U/L; p<0.05). Serum thiol level was found to be lower in the gastric cancer group (257.91±59.7 µmol/L) than the control group (319.18±118.8 µmol/L; p<0.05).

Serum PON1 activity was found to be positively correlated with thiol level (r=0.345, p<0.05) and negatively correlated with TBARS level (r=-0.280, p<0.05).

**Conclusion:** These results indicate that increased TBARS levels may be cause of the decreased PON activity and thiol levels, which act as a tumor promoter and a co-carcinogenic agent, in patients with gastric cancer. Since PON1 is also an antioxidant agent, effective antioxidant therapy to inhibit lipid peroxidation and to increase PON1 activity may be an alternative adjunct therapeutic option in gastric cancer treatment.

**Key Words:** Lipid Peroxidation, Oxidative stress, Paraoxonase, TBARS

## GİRİŞ

Doku hasarına yol açan en önemli mekanizmalardan birisi de reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi olarak tanımlanan oksidatif strestir (1-3). Moleküler oksijenin tüm metabolitlerini içeren ROS'un, biyomolekülleri direkt olarak reversibl ya da irreversibl hasara uğratabildiği, in vivo ve in vitro pek çok çalışma ile gösterilmiştir (4,5).

Oksidatif stresi yansıtan artmış ROS seviyeleri, sepsis, iyonize radyasyon maruziyeti, iskemi-reperfüzyon hasarı ve kanseri de içeren pek çok akut fizyolojik ve patolojik durumlarda görülür (6).

ROS'un karsinogenezisin farklı basamakları ile ilişkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur (7-9). Gastrointestinal sistem, kanser gelişimine yol açan ROS'un etkilerine çok duyarlıdır. ROS'a karşı savunmada ise antioksidanlar önemli rol oynar (10, 11).

Lipid peroksidasyonu, poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) veya lipid peroksitlerinin oluşumu ile sonuçlanan bir süreçtir (12, 13). TBARS, yüksek toksisitesi

ve koruyucu enzimleri inhibe edici etkisiyle karsinojenik bir ajan olarak rol oynar (14). Lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu antioksidanlar tarafından önlenir. İnsan vücudu, paraoksonaz (PON1) gibi çok sayıda endojen antioksidan sisteme sahiptir (15). PON1, organofosfatların hidrolizini katalizleyen ve dokular arasında geniş dağılım gösteren kalsiyuma bağımlı bir esterazdır (16, 17). HDL'ye bağlı olarak bulunur ve okside lipoproteinlerdeki lipid peroksitleri hidroliz eder (18). PON1 aktivitesi ile serum ve makrofajlardaki oksidatif stres arasında ters bir ilişki vardır (19). Bizim daha önceki çalışmalarımızda da, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili, romatoid artrit, "age-related" makuler dejenerasyon (AMD), ülseratif kolit ve Behçet hastalığı gibi durumlarda, PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (20-24).

Serum PON1'i, HDL'ye bağlı olarak bulunur, paraokson ve karsinojenik lipid solubl radikallerin detoksifikasyonuna yardım eder (25-27). PON1 polimorfizmlerinin, kirletici maddeler ve diğer kimyasallarla ilişkili olarak, kanser gelişim riskinin artışında rol oynayabileceği hipotezi savunulmaktadır (28,29).

Tiyol grupları, antioksidan sistemin önemli bir üyesidir ve enzimatik-nonenzimatik mekanizmalarla, ROS ve diğer serbest radikalleri yok eder (30).

Bu çalışmada, oksidan-antioksidan mekanizmalar ile kanser gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Mide kanserli hastalarda, lipid antioksidanı olan PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyon son ürünü olan TBARS seviyesi ve antioksidan olarak rol oynayan tiyol seviyeleri değerlendirilmiştir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

İleri evre (Evre IV) mide kanserli, hiçbir operasyon geçirmemiş ve kemoterapi almamış olan 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 24 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı.

Bütün kimyasallar Sigma marka ve analitik saflıkta idi. Hastalar çalışma öncesi bilgilendirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Örnekler bir gecelik açlığı takiben sabah alındı. Serum örnekleri çalışma gününe kadar -70°C de saklandı.

Serum PON1 aktivitesi Eckerson ve ark'nın (31) metoduna göre tayin edildi. Metodun prensibi, paraoksonun hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün neden olduğu absorbans artışının, 25°C'de, 405 nm'de izlenmesi esasına dayanır. Bazal reaksiyon karışımı, 0.05 M pH 10.5 glisin tampon içinde, 1.0 mM paraokson ve 1.0 mM CaCl<sub>2</sub> içermekteydi. Bir dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan PON1 aktivitesi 1 ünite olarak tanımlandı.

Serum TBARS seviyeleri Jain ve ark'nın (32) metoduna göre tayin edildi. Metodun prensibi, TBARS'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucu oluşan rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Serum TBARS seviyesi nmol/mL olarak ifade edildi. Standart olarak TBARS bis (dimetil asetal)-TBA kompleksi kullanıldı.

Serum tiyol seviyeleri Hu ve ark'nın (34) metoduna göre ölçüldü. Serum üzerine Tris-EDTA tampon ve 2,2-ditiyobisnitrobenzoik asit (DTNB ya da Elman's reaktifi) eklendikten sonra, oda ısısında 15 dakika inkübe edilen karışımın absorbansı 405 nm'de okundu. Numune içermeyen bir reaktif körü ile, DTNB yerine metanol içeren bir numune körü benzer şekilde hazırlandı. Kalibratör olarak redükte glutasyon solusyonu (50-100 µmol/L) kullanıldı. Tiyol seviyeleri µmol/L olarak ifade edildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 programı (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) ile yapıldı. Çalışma gruplarından elde edilen veriler Student-t testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon analizleri için Pearson's test kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Bütün sonuçlar ortalama ± SD olarak verildi.

### BULGULAR

Hasta (ortalama yaş±SD: 60.48±14.47) ve kontrol grubu (ortalama yaş±SD: 52.91±13.38) arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Serum TBARS seviyeleri hasta grubunda (2.24±0.9 nmol/mL) kontrole göre (1.34±0.3 nmol/mL; p<0.001). anlamlı şekilde yüksek bulundu. PON1 aktivitesi hasta grubunda (150.62±69.2 U/L) kontrol grubuna göre (304.95±112.4 U/L; p<0.05) anlamlı şekilde daha düşüktü. Tiyol seviyeleri ise mide kanserli grupta (257.91±59.7 µmol/L) kontrole göre (319.18±118.8 µmol/L; p<0.05). anlamlı şekilde düşük bulundu (Tablo 1).

Serum PON1 aktivitesi ile tiyol seviyeleri arasında pozitif (r=0.345, p<0.05), ile TBARS seviyeleri arasında negatif korelasyon (r=-0.280, p<0.05) tespit edildi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun serum TBARS, tiyol düzeyleri ve PON1 aktiviteleri.

Parametreler	Mide kanseri	Kontrol	p
N	33	24	
TBARS (nmol/mL)	2.24±0.9	1.34±0.3	<0.05
PON1 (U/L)	150.62±69.2	304.95±112.4	<0.05
Tiyol (µmol/L)	257.91±59.7	319.18±118.8	<0.05

**Tablo 2.** Mide kanserli hastaların parametreleri arasındaki korelasyonlar.

Parametreler	r	p
*TBARS-PON1	-0.280	<0.05
*PON1-Tiyol	0.345	<0.05

## TARTIŞMA

İnsanlarda mide kanseri etyolojisi henüz netlik kazanmamakla birlikte, azalmış antioksidan savunma, artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun, gastrik karsinogeneziste rol oynadığı görüşü savunulmaktadır (34, 35).

ROS'un aşırı üretildiği ya da antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda, serbest radikaller, lipid peroksidasyon sürecini ve DNA hasarını başlatarak, hücre hasara, kromozom kırıklarına ve sonuçta kanser gelişimine yol açmaktadırlar (36).

Bu çalışmada, TBARS seviyelerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Mide kanserli hastalarda benzer bulgular başka çalışmalarla da gösterilmiştir (37, 38). Serum TBARS seviyeleri, hücre membranlarının serbest radikal aracılı hasarını gösterir. Poliansatüre yağ asitlerinden zengin olan hücre membranları, ROS tarafından hızlı bir şekilde hasara uğratılır ve yağ asit radikalleri ile lipid hidroperoksitleri oluşur (12-14). Hücre membran lipidlerinin ROS aracılı oksidasyonu, TBARS gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır (14).

TBARS ayrıca, prostaglandin endoperoksitlerin yıkımıyla da oluşan ve DNA ile direkt

reaksiyonu girebilen, güçlü genotoksik bir üründür (39).

TBARS seviyesinin, gastrik kanser gelişimine yol açabilen H. Pylori gastritinde de yükseldiği gösterilmiştir (42). Karsinogenezisi tetikleyen TBARS gibi genotoksik ürünlerin oluşumuyla, çeşitli DNA lezyonları ve malign transformasyonlar meydana gelir (41, 42). İnflamasyonlu bölgedeki genetik materyalin hasarı fagosit kaynaklı oksijen metabolitlerine bağlı olabilir. Bu metabolitler, inflamasyon varlığında kanser gelişimine neden olan bir diğer mekanizma olabilir (43, 44).

Bu çalışmada, kanserli hastalarda PON1 aktivitesi, kontrole göre düşük bulunmuştur. Akçay ve ark (45), mide kanserli hastalarda PON1 aktivitesinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bunun mekanizması netlik kazanmamıştır. Mide kanserli hastalarda artan ROS oluşumunun, PON1 tüketimine yol açarak serum PON1 aktivitesini düşürdüğü söylenebilir.

Ayrıca lipid peroksidasyonuna karşı savunmanın PON1 tarafından sağlandığı bildirilmiştir. Bu süreç sırasında PON1'in serbest sülfidril grupları, spesifik okside lipidlerle reaksiyona girerken, PON1 aktivitesi de azalabilir.

Diğer taraftan süperoksit anyon radikalının, protein yapısını değiştirmek suretiyle PON1 inaktivasyonuna yol açabileceği bildirilmiştir. Bu çalışma, mide kanserli hastalarda PON1 aktivitesi ve TBARS düzeylerini birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. TBARS oksidatif stresin bir göstergesidir ve TBARS düzeylerinin artışı, PON1 aktivitesindeki azalma ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada, TBARS seviyesi ile PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon tespit edildi. Bu bulgumuz hipotezimizi desteklemektedir. PON1 ve TBARS arasındaki benzer ilişkiyi, oksidatif stresin rol oynadığı romatoid artrit, AMD, ülseratif kolit, steatohepatit ve Behçet hastalığı ile ilgili diğer çalışmalarımızda da tespit ettik (20-24).

PON1 aktivitesinin azalmasına sebep olan diğer bir mekanizma, genetik bir defekt sonucu PON sentezinin baskılanması olabilir. Üçüncü bir mekanizma ise, IL-1 ve TNF- gibi mediatörler tarafından PON1 aktivitesinin azaltılmasıdır (46). IL-1 ve TNF- seviyelerinin, kanserli hastalarda arttığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (47). Sonuç olarak, mide kanserli hastalarda serum PON1 aktivitesinin azalması, bu sitokinlerin artması ile ilişkili olabilir.

Sonucu muhtemel mekanizma ise, mide kanserli hastalarda PON1 aktivitesi inflammatuar yanıtın bir sonucu olarak düşmektedir. Van Lenten ve ark. (48), akut faz yanıt sürecinde, muhtemelen HDL'den PON1 aktivitesinin kaybına bağlı olarak, HDL'nin pro-inflammatuar hale geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, Feingold ve ark. (49), akut faz yanıtı indüklemek için lipopolisakkarit enjekte edilen Syrian cinsi hamsterlarda, PON1 aktivitesi ve hepatik PON1 mRNA ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir.

Serbest tiyol grupları esas olarak, intraselüler antioksidanların düzenlenmesinde rol alırlar. Tiyol grupları ayrıca, albumin, sistein, metyonin ve redükte glutatyon gibi protein ve serbest amino asitlerin yapılarında yer alırlar. ROS'un zararlı etkilerine karşı korumada önemli rol oynarlar (50). Tiyol grupları, özellikle redükte glutatyon, in vivo lipid peroksidasyonuna karşı korunmayı sağlarlar. Redükte glutatyon konsantrasyonunu düşüren tedavilerin, lipid peroksidasyonuna eğilimi artırdığı hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (51, 52). Bu çalışmada, tiyol düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Serum tiyol grupları, HOCl'nin primer hedefi olarak bilinmektedir (53, 54) ve plazma antioksidan sistemin en önemli üyeleridir. Serum tiyol seviyelerindeki azalma, oksidatif strese karşı savunma sırasında tüketilmelerinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, mide kanserli hastalardaki azalmış tiyol seviyeleri, plazma

antioksidan savunma sisteminin yetersizliğini gösterebileceği gibi, protein oksidasyonunun varlığına da işaret eder.

Sonuç olarak bu bulgularımız, muhtemelen, artan TBARS seviyelerinin, PON1 aktivitesi ile tiyol düzeylerini azaltarak, mide kanserli hastalarda karsinojenik etkilere neden olabileceğini göstermiştir. PON1 antioksidan bir enzim olduğundan, lipid peroksidasyonunu önleyecek ve PON1 aktivitesini artıracak etkili bir antioksidan terapi, mide kanserli hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in Biology and Medicine, 2 nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1989.
2. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Ann Rev Nutr* 1996; 16: 33-50.
3. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652-9.
4. Vlessis AA, Goldman RK, Trunkey DD. New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. *Br J Surg* 1995; 82: 870-6.
5. Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996; 32: 30-8.
6. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23: 21-48.
7. Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, et al. Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 707-19.
8. Laurent A, Nicco C, Chereau C, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res* 2005; 1; 65: 948-56.
9. Ray G, Husain SA. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1213-32.
10. Carla B, Patrizia F, Sergio AT, Carla V, Francesco R, Antonia F. Vitamin E serum levels and gastric cancer: results from a cohort of patients in Tuscany, Italy. *Cancer Lett* 2000; 151: 15-8.
11. Skrzydlewska E, Kozusko B, Sulowska M, et al. Antioxidant potential in esophageal, stomach and colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 126-31.
12. Draper HH, Hadley M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous malondialdehyde. *Xenobiotica* 1990; 20: 901-7.

13. Romero FJ, Morell B, Romero MJ, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106: 1229-34.
14. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002; 7; 181-2.
15. La Du BN, Adkins CL, Kuo DL. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. *Chem Biol Interact* 1993; 87: 25-34.
16. La Du BN. Structural and functional diversity of paraoxonases. *Nat Med* 1996; 2: 1186-7.
17. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69-76.
18. Aviram M, Rosen BM, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101: 1581-90.
19. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Rad Biol Med* 2003; 34: 774-84.
20. Baskol G, Demir H, Baskol M, et al. Assessment of paraoxonase I activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 2005; 38: 951-5.
21. Baskol G, Karakucuk S, Oner AÖ, et al. M. Serum paraoxonase I activity and lipid peroxidation levels in patients with age related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2006; 220: 12-6.
22. Baskol G, Baskol M, Yurci A, Ozbakir O, Yucesoy M. Serum paraoxonase I activity and malondialdehyde levels in patients with ulcerative colitis. *Cell Biochem Funct.* 2006; 24: 283-6.
23. Baskol M, Baskol G, Deniz K, Ozbakir O, Yucesoy M. A new marker for lipid peroxidation: serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 119-23.
24. Karakucuk S, Baskol G, Oner A, Baskol M, Mirza E, Ustdal M. Serum paraoxonase activity is decreased in the active stage of Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1256-8.
25. Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 1996; 14: 334-6.
26. Shih DM, Gu L, Xia YR, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998; 394: 284-7.
27. Weber WW. Influence of heredity on human sensitivity to environmental chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1995; 25: 102-14.
28. Kondo I, Yamamoto M. Genetic polymorphism of paraoxonase I (PON1) and susceptibility to Parkinson's disease. *Brain Res* 1998; 806: 271-3.
29. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329-36.
30. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Anr Rev biochem* 1989; 58: 79-110.
31. Eckerson EW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-27.
32. Jain SK. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochem Biophys Acta* 1988; 937: 205-10.
33. Hu ML, Locie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B: Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-62.
34. Khanzode SS, Khanzode SD, Dakhale GN. Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer. *Cancer Lett* 2003; 30; 195: 27-31.
35. Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuk M. C. reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1115-20.
36. Goldstein BD, Witz G. Free radicals and carcinogenesis. *Free Radic Res Commun* 1990; 11: 3-10.
37. Skrzydlewska E, Kozusko B, Sulkowska M, Bogdan Z, Kozlowski M, Snarska J, Puchalski Z, Sulkowski S, Skrzydlewski Z. Antioxidant potential in esophageal, stomach and colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 126-31.
38. Bakan E, Taysi S, Polat MF, et al. Nitric oxide levels and lipid peroxidation in plasma of patients with gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 162-6.
39. Marnett LJ. Generation of mutagens during arachidonic acid metabolism. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13: 303-8.
40. Arabski M, Klupinska G, Chojnacki J, et al. DNA damage and repair in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa cells. *Mutat Res* 2005; 570: 129-35.
41. Troll W and Wiesner R, The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 509-28.

42. Imlay JA and Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988; 240: 1302-09.
43. Johnston RB, Keele BB, Misra HP, et al. The role of superoxide generation in phagocytic bactericidal activity. *J Clin Invest* 1975; 55: 2357-72.
44. Yan TM. Mutagenicity and cytotoxicity of malondialdehyde in mammalian cells. *Mech Agin Dev* 1979; 11: 137-44.
45. Akcay MN, Yilmaz I, Polat MF, Akcay G. Serum paraoxonase levels in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 273-5.
46. Kumon Y, Nakauchi Y, Suehiro T, et al. Proinflammatory cytokines but not acute phase serum amyloid A or C-reactive protein, downregulate paraoxonase I (PON1) expression by HepG2. *Amyloid* 2002; 9: 160-4.
47. Macri A, Versaci A, Loddo S, et al. Serum levels of interleukin 1beta, interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha as markers of gastric cancer. *Biomarkers* 2006; 11: 184-93.
48. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation* 2001; 8; 103: 2283-8.
49. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139: 307-15.
50. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence? *The Lancet* 1994; 344: 721-4.
51. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 711-60.
52. Diamascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defence systems. The role of carotenoids, tocoferols and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 194-200.
53. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-8.
54. Hu ML, Louie S, Cross CE, et al. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-62.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Derya Koçer  
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Departmanı  
38010 Kayseri  
Tel : 0.352 336 88 88 / 1924  
GSM : 0.505 791 28 61  
Faks : 0.352 320 73 13  
E-posta : ayder78@yahoo.com

---