

Gastrit ve Mide Kanseri Hastalarında Kan Malondialdehit (MDA) ve Redükte Glutasyon(GSH) Düzeylerinin Araştırılması

Aysel GÜVEN^{a*}, Samet KISAÇAM^b

^a Başkent Üniversitesi, SHMYO, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Bölümü, 06790, Ankara, Türkiye

^b Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 36100, Kars, Türkiye

Araştırma Makalesi
Research Article

Biyoloji
Biology

Geliş Tarihi/Received
14.11.2019

Kabul Tarihi/Accepted
13.04.2020

Öz: Kanser ve gastrit üzerine antioksidan sistemlerin rolü halen tam olarak bilinmediği için hastalık süresince artan MDA'in ve düşen GSH'un bu hastalıklarda rol alıp almadığı da bilinmemektedir. Araştırma materyalimizde Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran 13 gastrit hastası, 12 kanser deney grubunu, sağlıklı 13 birey de kontrol grubu oluşturdu. Yapılan çalışmalarda sağlıklı grupta GSH değeri $1,65 \pm 0,43$ mol/ml, gastrit hastası olan grupta $1,89 \pm 0,24$ mol/ml, mide kanserli hasta grubunda ise $1,51 \pm 0,28$ mol/ml olarak saptanmıştır. Yine kontrol grubunda MDA değeri $0,67 \pm 0,66$ nmol/ml, gastrit hastası olan grupta $2,97 \pm 1,77$ nmol/ml, mide kanseri hastası olan grupta ise $3,65 \pm 2,46$ nmol/ml olarak saptanmıştır. Gastrit hastası ve mide kanseri hastalarında MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0,05$) göstermiştir. İnsanlarda mide kanseri etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte, çalışmamızda azalan antioksidan savunma sistemi, artan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gastrik karsinogeneziste bu faktörlerin önemli bir rol oynadığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malondialdehit (MDA), Redükte Glutasyon (GSH), Kanser, Gastrit

Investigation of Blood Malondialdehyde (MDA) and Reduced Glutathione (GSH) Levels in Gastritis and Gastric Cancer Patients

Abstract: To determine the role of increasing lipid peroxidation and declining GSH's on cancer and gastritis; despite the fact that the role of antioxidant systems on cancer and gastritis is still unknown. Blood MDA and GSH levels of gastritis and cancer patients was determined by comparing the control group, 13 healthy individuals, which consisted of 13 gastritis patients and 12 cancer patients, who applied to the Research and Application Center of Kafkas University to be in the research. GSH values for healthy group was 1.65 ± 0.43 mol / ml, 1.89 ± 0.24 mol / ml in the gastritis group and 1.51 ± 0.28 mol/ml in the gastric cancer patients. In the control group the MDA value was 0.67 ± 0.66 nmol / ml, gastritis group value was 2.97 ± 1.77 nmol/ml and 3.65 ± 2.46 nmol/ml was the result in the gastric cancer patients. MDA levels in gastritis and gastric cancer patients were statistically significant ($p < 0,05$) compared to the control group. Although the etiology of gastric cancer in humans is not fully known, according to this study it is possible to say that antioxidant defense system, increased oxidative stress and

Aysel GÜVEN

Samet KISAÇAM

: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-7105>

: ORCID: <https://orcid.org/0000-0004-2500-2000>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author E-mail: ayselguven@hotmail.com

lipid peroxidation plays an important role in gastric carcinogenesis.

Keywords: Malondialdehyde (MDA), Reduced Glutathione (GSH), Cancer, Gastritis.

1. GİRİŞ

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu olup çok sık rastlanılan ve birçok oluşum nedeni olan bir hastalıktır. Temel mekanizma hipotansiyon, hipoksi ve sepsis ile agreeve olan gastrik mukozal iskemidir. Gastrik mukozal hasara nedenlerin başında serbest oksijen radikalleri gelir. İskemi ile serbest oksijen radikallerinin oluşumu artmaktadır. Serbest oksijen radikalleri lipit peroksidasyonuna yol açmaktadır (Jesberger et al., 1991). Serbest oksijen gruplarının dokular üzerinde oluşturduğu hasarın sonucu olarak gelişen lipit peroksidasyonun şiddetinin anlaşılması için belirteçlerden biri malondialdehit (MDA) düzeyidir.

Lipit peroksidasyonu; fosfolipit, glikolipit, gliserid ve steroidlerin yapısında bulunan doymamış yağ asitlerinin oksidan maddeler aracılığıyla alkol, aldehit, hidroksi asit, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılmasını kapsayan, potansiyel olarak yıkıcı etkileri olan zincir reaksiyonudur. Bu şekilde meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (Yerer et al., 2000; Akkuş, 1995). Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizmanın maruz kaldığı oksidatif hasarın olduğu dokuda artan radikal metabolitler ve bunların oluşturduğu lipit peroksidasyonu ile protein ve DNA oksidasyonu sonucu hücre membranında kontrol kaybolur; geçirgenlik artışı ve hücre ölüm gelişir (Tekkeş, 2006; Holley et al., 1993; Cheeseman, 1993).

Vücutta bu hücre ölümü ve metabolik karışıklıkları azaltıp, oksidatif strese sebebiyet veren etmenlerin etkilerini yok etmek ve hücrenin en uygun koşullarında kalmasını sağlamak için çalışan antioksidan enzim sistemler mevcuttur. Bunlardan bir redükte glutatyon(GSH). Hidroperoksitlerin redükte olması sırasında oluşan okside glutatyon (GSSG), redükte glutatyon (GSH) GSSG-R'ın katalizlediği reaksiyonla tekrar dönüşebilmektedir (Pelayo, 2007). Glutatyon (GSH) hemen hemen tüm aerobik canlılarda en yaygın olarak bulunan, düşük molekül ağırlıklı intrasellüler tiyol bileşiği olup bütün canlı hücrelerde milimolar (0.5-10 mM), plazmada ise mikromolar μ M) derişimlerde bulunmaktadır. Tripeptid yapısında olan GSH molekülü, gamma-glutamil köprüsü ve sülfidril grubu şeklinde iki kısımdan meydana gelmektedir (Meister et al., 1983). Hücre dışına taşınabilen GSH membranda bulunan γ -glutamil transpeptidaz (GGT) enziminin etkisiyle

aminoasitlerle birleşip bunların transportunda rol oynamaktadır. Taşınan GSH hücre membranı ve yakın çevrelerinde oluşan indirgenme tepkimelerine katılır, plazmaya ve diğer hücrelere geçebilir. Bu bakımdan glutatyonun, sisteinin depo ve transport formu olduğu düşünülmektedir. GSH birçok reaksiyonda koenzim olarak görev yaparken ilaçlar ve diğer yabancı maddeler, metabolik aktivite sırasında oluşan östrojen, prostoglandin ve lokositler gibi bileşiklerle konjugatlar oluşturarak metabolizma olaylarına katılabilmektedir (Meister et al., 1983; Güven et al., 2003).

Ancak antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda mide mukozasının inflamasyonu, koruyucu dinamikler ile mukozaya hasar veren etkenler arasındaki dengenin bozulur. Var olan dengenin bozulmasının derecesine bağlı olarak gastrit veya daha ileri bir lezyon olan ülser gelişebilir (Wallace et al., 1995).

Mide kanseri, dünyada yaygın olarak görülen multifaktöriyel ve kompleks bir malign hastalık olup akciğer kanserinden sonra dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada gösterilmektedir. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki nesillerde mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini artırdığını göstermektedir (Yusefi et al., 2018).

Mide kanseri, özellikle Asya'da (Kore, Japonya), Sili, Kolombiya, Kostarika ve Macaristan'da oldukça sık görülen ve kanserler içinde en sık karşılaşılan kanser türlerinden biridir (Sadler, 1996). Patogenezde; genelde, çevresel faktör (H. pylori), genetik yatkınlık ve diğer faktörler rol oynar (Yusefi et al., 2018). Kötü beslenme alışkanlığı, sekonder aminler, nitrit ve nitratlardan zengin gıdaların alınımı, sigara içimi ve yüksek tuzlu diyet risk faktörleri arasındadır (Correa, 1990). Genellikle sporadik olmasına rağmen %8-10 arasında ailevi komponent içerebilir (Gore; 1997). Gelişmekte olan ülkeler ve hatta gelişmiş ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğu bölgelerde görülme sıklığı daha fazladır. Gelişmekte olan ülkeler ve hatta gelişmiş ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşük olduğu bölgelerde görülme sıklığı daha fazladır (McLean et., 2014).

Midede oluşan tümörler arasında en önemlisi ve en sık görüleni %90-95 ile adenokarsinomdur. Bundan sonraki sıralama %4 ile lenfomalar, %3 karsinoidler ve %2'isi tümörler olarak sıralanabilir (Çevikbaş;2000).

Bu çalışmada Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne başvuran 13 gastrit hastası, 12 kanser deney grubunu, sağlıklı 13 birey de kontrol grubu oluşan gruplarda bu hastalıklarla artan MDA'nın ve düşen GSH'un bu hastalıklarda rollerini belirlemeye çalışıldı.

2. MATERYAL VE METOT

Araştırma Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Endoskopi Bölümüne gelen gastrit hastası ve mide Kanseri tanısı konan hastalardan alınıp uygun koşullarda laboratuvara taşınan kan örnekleri nispetinde yapılmıştır. Çalışma için 1.grup (kontrol grubu) ve 13 sağlıklı bireyden alınan kanlardan oluşurken ikinci grup mide kanseri 12 bireyden, üçüncü grup ise 13 gastritli bireyden oluşmaktadır

2.1. Plazma Lipit Peroksidasyonu (MDA) Tayini

Plazmada lipit peroksidasyonu (MDA) tespiti için Ohkawa ve ark. (17)'nin tanımladığı spektrofotometrik yöntem kullanıldı. 0.2 ml numune üzerine 0.8 ml fosfat tamponu, 0.025 ml BHT ve 0.5 ml %30'luk TCA eklendi. Tüpler vorteks ile karıştırılır ve iki saat buzda bekletildi. Daha sonra 2000 rpm'de 15 dakika santrifuj edildi. Süpernatanttan 1 ml alınarak başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 0.075 ml 0.1 M'lık EDTA ve 0.25 ml %1'lik TBA eklendi. Tüpler karıştırılıp su banyosunda 15 dakika bekletildikten sonra spektrofotometrede 532 nm'de absorbansları okundu. Bir antioksidan olan BHT, ölçüm sırasında hatalı yüksek TBA reaktivitesi ile sonuçlanabilecek MDA oluşumunu önlemek için kullanıldı.

2.2. Eritrositte GSH Tayini

Eritrositte GSH düzeylerini belirlemek için Sedlak ve Lindsay(18)'in tanımladığı spektrofotometrik yöntem kullanıldı. GSH'nın sülfidril grubunun asitte çözünerek, tiyol grubunun enzimatik veya kimyasal işlemler ile ölçülmesi bu bileşiğin miktar tayininin temelini oluşturur. Belirlenen absorbans değerleri GSH standart eğrisinden $\mu\text{mol/ml}$ red blood cell (RBC) olarak hesaplandı.

3. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada gastrit ve mide kanseri hastalarında kan MDA ve GSH düzeyleri araştırılmış ve elde edilen sonuçlar SPSS 14.0 İstatistik Programı'nın Anova One way Testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu, gastrit hastası ve mide kanseri hastalarının GSH ve MDA düzeyleri ortalama (X) ve standart sapma (SD) olarak $X \pm SD$ şeklinde çizelge 6.da sunulmuştur. Sağlıklı grupta GSH değeri 1.65 Gastrit hastası ve mide kanseri hastalarında MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p < 0.05$) göstermiştir. Gastrit hasta grubunda GSH düzeyleri kontrol grubuna göre artış göstermiştir ($p < 0.05$). Kanseri hastalar ile kontrol grubu arasındaki yapılan kıyaslamada GSH düzeyleri düşüş göstermiştir. Ancak istatistiksel olarak aralarında önemli bir fark

görülmemiştir ($p<0.05$). Kontrol ve deney gruplarına ait GSH ve MDA düzeylerinin ortalama, standart sapma ve gruplar arasındaki önemi, Tablo 1’ de sunulmuştur.

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait MDA ve GSH değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol Grubu (n=13) X±SD	Deney Grubu Gastrit (n=13) X±SD	Deney Grubu Kanser (n=12) X±SD
MDA(nmol/ml)	0,67±0,66	2,97±1,77	3,65±2,46
GSH (µmol/ml)	1,65±0.43	1,89±0,24	1,51±0.28

N: Her gruptaki birey sayısı X±SD: Ortalama± Standart Sapma

Gastrit hastası ve mide kanseri hastalarında MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.05$) göstermiştir. Gastrit hasta grubunda GSH düzeyleri kontrol grubuna göre artış göstermiştir ($p<0.05$). Kanserli hastalar ile kontrol grubu arasındaki yapılan kıyaslamada GSH düzeyleri düşüş göstermiştir. Ancak istatistiksel olarak aralarında önemli bir fark görülmemiştir ($p<0.05$). Kontrol ve deney gruplarına ait GSH ve MDA düzeylerinin ortalama, standart sapma ve gruplar arasındaki önemi Tablo 1’de sunulmuştur. MDA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), gastrit hasta grubunda GSH düzeyleri kontrol grubuna göre ($p<0.05$) bir artış göstermiştir. Kanserli hastalar ile kontrol grubu arasındaki yapılan kıyaslamada GSH düzeyleri düşüş göstermiştir. Ancak istatistiksel olarak aralarında önemli bir fark görülmemiştir ($p<0.05$).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ile bunların antioksidan ajanlar tarafından yakalanması arasında bir dengenin oluşmasıyla açıklanmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin normalden fazla üretimi lipid peroksidasyonu, mutagenesis ve karsinogenezise sebebiyet verirken biomoleküllerle oksidatif hasara yol açabilmektedir (Hristovov et al., 2001). Oksidatif stresten kaynaklanan lipid peroksidasyonu, poliansature yağ asitlerinin oksidasyonu ve lipid peroksitlerinin oluşumu ile sonuçlanan bir süreç olup tiyobarbiturik asit reaktif maddeler (TBARS) bu sürecin bir göstergesidir (Draper et al., 1990, romero et al., 1998).

Bu çalışmada mide kanseri ve gastrit hastalarında oksidan ve antioksidan parametrelerin bir göstergesi olan kan MDA ve GSH seviyeleri incelenerek ortaya konmuştur.

Mide kanseri etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte, antioksidan savunma sisteminde azalma, artan oksidatif stres ile oluşan lipid peroksidasyonunun gastrik

karsinogeneziste rol oynadığı görüşü savunulmaktadır (Klarod et al., 2015). Buna göre lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyelerinin kanserde değiştiği bildirilmiştir (Khazode et al., 2003, Ilhan et al., 2004). Çalışmada gastrit ve kanser hastalarında MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.

Glutasyon yaşamsal bir antioksidan olup ksenobiyotikler, karsinojenler, serbest radikaller ve lipid peroksitleri gibi eksojen ve endojen maddelerin detoksifikasyonunda önemli rolleri olduğu bilinmektedir (Meister et al., 1983; Saez et al 1990). Glutasyon metabolizmada meydana gelen serbest oksijen türlerinin yıkıcı etkilerine karşı hücreleri koruyan en önemli antioksidan maddelerden birisidir. Coles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser patogenezinde GSH seviyelerinin normal sınırlar dışında kaldığı bildirilmiştir (Coles et al., 1990). Daduk'un mide kanserli hasta gruplarıyla yaptığı çalışmada mide kanserli hastalarda kan GSH seviyelerinin kontrollerle kıyaslandığında düşük olduğu buna karşın MDA seviyelerinin de aynı kıyaslamada az oranda artmış olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bu farkların istatistiki anlamlılık düzeyine sahip olmadığı anlaşılmıştır (Daduk, 2006). Yaptığımız çalışmada kanserli hastalarda bulduğumuz değerler kontrol grubuna göre MDA da istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterirken GSH'ta anlamsız bir düşüşün ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda yaptığımız çalışma ile benzer çalışmalar kıyaslandığında istatistiksel olarak MDA seviyelerinde farklılık görülmektedir. Kanserli hastalardaki GSH seviyelerinin istatistiksel olarak anlamsız bulunmasıyla benzer çalışmaların sonuçları da paralellik göstermektedir. Düşen GSH seviyeleri indirek olarak oksidatif stresin göstergesi olan artmış MDA düzeyleriyle açıklanabilir (Choi et al., 1999; Başkol ve ark. 2007) tarafından mide kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada serum TBARS seviyelerinin hasta grubunda kontrole göre ($p<0.001$) anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada PON1(Paraoksinaz) aktivitesi ve Tiyol seviyeleri mide kanserli grupta kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir (Asaka et al., 2001). Yapılan bu çalışmada mide kanserli hastaların kontrol grubuna göre TBARS seviyelerinin yükselmesi lipit peroksidasyonun arttığını göstermekte bu da bizim çalışmamızdaki kanserli hastalarda MDA seviyesinin yüksek bulunması ile paralellik göstermektedir.

Lipit peroksidasyonunun oluşumu ile GSH konsantrasyonu azalırken, GSSG konsantrasyonu yükselir. GSH hücre içinde NADPH ya bağlı glutasyon reduktaz tarafından yeniden üretilir. Çok kademeli karsinogenezin hem başlamasında hem de artmasında ROS'u işaret eden güçlü bulgular vardır (Cerutti, 1985). Metabolizma sonucu meydana gelen

hidrojen peroksitin(H_2O_2) de kanserin başlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shamberger, 1972).

Sonuç olarak insanlarda mide kanseri etyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte, çalışmamızda azalan antioksidan savunma sistemi, artan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gastrik karsinogeneziste bu faktörlerin önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Akkus, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, 1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- Asaka, M., Sugiyama, T., Nobuta A. (2001). Atrophic gastritis and Intestinal Metaplasia in Japan: Results of a Large Multicenter Study. *Helicobacter*, 6, 294–299.
- Baskol, M., Baskol, G. (2007). Mide Kanseri Hastalarda Oksidan ve Antioksidan Parametreler ve Birbiriyle ilişkileri' *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5 (3), 83-89.
- Cerutti, P. A. (1985). Pro-oxidant states and tumor promotion. *Science*, 227, 375-381.
- Cevikbas, U. (1994). Gastrik Karsinom: Basic Pathology(Temel Patoloji), Altıncı Edisyon, W.B. Saunders Company, Nobel Tıp Kitapevleri, Yuze Reklam/Yayın/Dağıtım A.Ş, İstanbul, 488-489.
- Cheesema, K. H., Slater, T. F., (1993). An Introduction to Free Radical Biochemistry, *British Medical Bulletin*, 49 (3), 481-493.
- Choi, M. A., Kim, B. S., (1999). Serum antioxidative vitamin levels and lipid peroxidation ingastric carcinoma patients. *Cancer Letters*, 136, 89-93.
- Coles, B., Ketterer, B., (1990). The role of glutathione transferases. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 25, 47-70.
- Correa, P., Fox, J. 1990). Helicobacter Pylori and Gastric Carcinoma: Serum Antiprevalance in Populations with Contrasting Cancer Risks. *Cancer*, 66, 2569-2578.
- Daduk, Y. (2006). Mide Kanseriinde Talsialik Asit, Glutatyon, Malondialdehit ve Bu Parametrelerin Birbiriyle ve Kanser Evresi ile İlişkinin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Draper, H. H., Hadley, M. (1990). A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous malondialdehyde. *Xenobiotica*, 20, 901-907.
- Gerber, M., Astre, C., Ségala, C., M., Scali, J., Simony-Lafontaine, J., Grenier, J., Pujol, H. (1998). Tumour progression and oxidant-antioxidant status. *Cancer letters*. 14, 211-214.
- Gore, R. (1997). Gastrointestinal cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 35, 295-310.
- Güven, A., Kaya, N. (2005). Determination of Reducte Glutathione(GSH), Glutathione S-Transferase(GST) and Selenium(Se) Levels in Goose Liver Cells with Damage Induced by Carbon Tetrachloride (CCl_4) and Ethanol (C_2H_5OH). *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 29, 1233-1238.
- Hristozov, D., Gadjeva, V. (2001). Evaluation of oxidative stress in patients with cancer. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 109, 331-336.
- Ilhan, N., Ilhan, N. (2004). Reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 10, 1115-1120.

- Jesberger, J. A., Richardson, J. S., (1991). Oxygen free radicals and brain dysfunction. *International Journal of Neuroscience*, 57, 1-17
- Khanzode S. S., Khanzode S. D. (2003). Serum and plasma concentration of oxidant and antioxidants in patients of Helicobacter pylori gastritis and its correlation with gastric cancer. *Cancer Letters*, 30, 27-31.
- Klarod, K., Hongsprabhas, P., Khampitak, T., Wirasorn, K., Kiertiburanakul, S., Tangrassameeprasert, R. (2015). Serum antioxidant levels and nutritional status in early and advanced stage lung cancer patients. *Nutrition*, 27, 1156-1160.
- McLean, M. H., El-Omar, E. M. (2014). Genetic of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, Review. PMID, 25134511.
- Meister, A., Anderson, M. E., (1983). Glutathione, *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711-760.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979). Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- Pelayo, C. (2007). Jeanmarie Houghton, Carcinogenesis of Helicobacter Pylori, *Gastroenterology*. 133:659–672.
- Romero, FJ . Bosch-Morell, F . Romero, MJ . Jareño, EJ . Romero, B . Marín, N . Romá, J. (1998). Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease.” *Environmental Health Perspectives* 106: 1229-34.
- Sadler, T. W. (1996). Langman’s Medikal Embriyoloji, Ceviri editörü Prof.Dr. A.Can Basaklar, Palme yayıncılık, 7.baskı, 236-240.
- Saez, G. T., Bannister, W. H., Bannister, J. V. (1990). Free radicals and thiol compounds-The role of glutathione against free radical toxicity. In: Vina J (ed). *Glutathione Metabo Physiological Functions*. Boca Raton, FL: CRC Press. Inc, 237-254.
- Sedlak, J., Lindsay, R. H. (1968). Estimation of Total Protein-bound and Non-protein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman’s Reagent, *Anal. Biochem.*, 25: 192-205.
- Shamberger, RJ. (1972). Increase of peroxidation in carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 48(5),1491-1497.
- Tekkes, Y. (2006). Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Farelerde Aspirin ve E Vitaminin Dokularda Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Sisteme Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Torun, M., Yardım, S. (1995). Serum beta-carotene, vitamin E, vitamin C and malondialdehyde levels in several types, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20, 259-263.
- Wallace, J. L., Tingley, A. W. (1995). Review article: new insights into prostaglandins and mucosal defence. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 9, 227-235.
- Yerer, M. B. Aydoğan, S. (2000). Oksidatif Stres ve Antioksidantlar, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(1), 49-53.
- Yusefi, A. R. Lankarani, K. B., Bastani, P., Radinmanesh, M., Kavosi, Z. (1018). Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 19(3), 591–603.